



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 330 089**

(51) Int. Cl.:

C07D 237/16 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02760636 .7**

(96) Fecha de presentación : **14.08.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1426365**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2004**

(54) Título: **Derivado de 3-fenoxi-4-piridazinol y composición herbicida que lo contiene.**

(30) Prioridad: **17.08.2001 JP 2001-248014**
25.03.2002 JP 2002-82219

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.12.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.12.2009

(73) Titular/es: **mitsui chemicals agro, inc.**
5-2, Higashi-Shinbashi 1 chome
Minato-ku, Tokyo 105-7117, JP

(72) Inventor/es: **Tsukamoto, Yoshihisa;**
Komai, Hiroyuki;
Kadotani, Junji;
Koi, Kiyoshi;
Mio, Shigeru y
Takeshiba, Hideo

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de 3-fenoxi-4-piridazinol y composición herbicida que lo contiene.

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un compuesto 3-fenoxi-4-piridazinol, sus sales y sus derivados éster, con un compuesto agroquímico que lo contiene como ingrediente activo y con un herbicida que contiene un compuesto 3-fenoxi-4-piridazinol y un segundo compuesto herbicida como ingredientes activos.

10 **Antecedentes**

En el Boletín de Química Farmacéutica, 1972, vol. 20, No. 10, págs. 2191-2203, se divulga el compuesto 3-(2-alilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina pero no se divulga un compuesto 3-fenoxi-4-piridazinol que tiene un grupo hidroxilo en la posición 4 de la piridazina, y no hay descripción alguna de un herbicida.

En Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction I, 1975, No. 6, págs. 534-538, se divulgan la 3-(2-hidroxifenoxi)-4-metoxipiridazina y la 6-cloro-3-(2-hidroxifenoxi)-4-metoxipiridazina pero no se divulga un compuesto 3-fenoxi-4-piridazinol que tiene un grupo hidroxilo en la posición 4 de la piridazina, y no hay descripción alguna de un herbicida.

En la patente estadounidense No. 5,559,080, se divulga un compuesto 3-(fenoxi que puede estar sustituido)piridazina que tiene un grupo haloalquilfenoxi en la posición 4 de la piridazina pero no se divulga un compuesto 3-fenoxi-4-piridazinol que tiene un grupo hidroxilo en la posición 4 de la piridazina. También, en el compuesto 3-(fenoxi que puede estar sustituido)piridazina que tiene un grupo haloalquilfenoxi en la posición 4 de la piridazina, un átomo de oxígeno unido a la posición 4 de la piridazina está unido por un grupo benceno y su actividad herbicida fue insuficiente.

Asimismo, actualmente hay varios herbicidas que se han usado en la práctica como herbicidas para arrozales y ampliamente de forma general como agente único y agente mixto. Sin embargo, hay muchos tipos de malezas típicas de los arrozales y el período de germinación y crecimiento de esas malezas no es uniforme. En particular, las malezas perennes ocurren durante un período de tiempo más largo. Por ello, es extremadamente difícil evitar la aparición de todas las malezas y eliminarlas con una única aplicación de un herbicida. Por consiguiente, en lo que respecta a los herbicidas, existe la necesidad de un producto químico que pueda matar muchos tipos de malezas, incluidas las malezas anuales y las malezas perennes, es decir, que tenga un amplio campo de actividad contra las malezas, sea activo para las malezas que ya han crecido, que evite y erradique los efectos de las malezas, que pueda mantener su eficacia durante un cierto período de tiempo y que sea altamente seguro para el arrozal.

También, en lo que respecta a herbicidas para tierras altas, existen en el mercado varios herbicidas con uso práctico, pero hay muchos tipos de malezas cuya aparición se desea evitar y cuya frecuencia de aparición se extiende por un extenso período de tiempo, por lo cual existe la necesidad de obtener un herbicida con mayor efecto herbicida, con un amplio espectro de aniquilación de malezas y que no cause daños químicos a los cultivos.

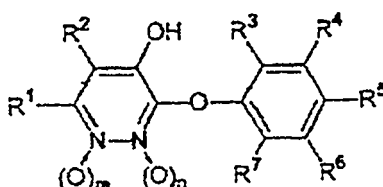
Uno de los ingredientes activos de la composición herbicida de la presente invención (a la que se hace referencia, en adelante, como un segundo compuesto con actividad herbicida), p-toluenosulfonato de 4-(2,4-diclorobenzoi)-1,3-dimetil-5-pirazolilo [en adelante, Compuesto A. Nombre general: Pirazolato], 2-[4-(2,4-diclorobenzoi)-1,3-dimetilpirazol-5-iloxi]acetofenona [en adelante, Compuesto B. Nombre general: Pirazoxifen], 2-[4-(2,4-dicloro-m-tolui)-1,3-dimetilpirazol-5-iloxi]-4'-metilacetofenona (en adelante, Compuesto C. Nombre general: Benzofenap), 5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-ilo, α,α,α -trifluoro-2-metil-p-tolilcetona [en adelante, Compuesto D. Nombre general: Isoxaflutol], 2-(2-cloro-4-metilbenzoi)ciclohexan-1,3-di-ona [en adelante, Compuesto E. Nombre general: sulcotriona], 2-(4-metil-2-nitrobenzoi)ciclohexan-1,3-diona [en adelante, Compuesto F. Nombre general: mesotrion] y 4-cloro-2-(metilsulfonil)fenilo 5-ciclopropil-4-isoxazolilcetona [en adelante, Compuesto G. Nombre general: Isoxaclortol] son todos herbicidas conocidos de manera convencional y que se describen en The Pesticide Manual, 11ª edición, págs. 1049 a 1050, *Ibid.* págs. 1054 a 1055, *Ibid.* págs. 111 a 112, The Pesticide Manual, 12ª edición, pág. 563, *Ibid.* pág. 848, *Ibid.* pág. 602 y EP 470 856(1990). Estos compuestos son altamente activos contra las malezas anuales de hoja ancha y parte de las malezas perennes, pero su actividad contra las malezas gramíneas u otras malezas perennes no son necesariamente suficientes.

60 **Descripción de la invención**

Los inventores de la presente han estudiado exhaustivamente los derivados piridazina que tienen un grupo fenoxi en la posición 3 y como resultado, encontraron que un compuesto que tiene un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo piridazina no muestra ningún daño substancial contra los arrozales y muestra una actividad herbicida excelente contra una amplia variedad de malezas en arrozales a una dosis baja para aplicar la presente invención. También encontraron que un derivado éster de este en donde un enlace entre un átomo de oxígeno en la posición 4 del anillo piridazina y un grupo acilo se escinde en el suelo o en la vegetación para convertirse en un compuesto en donde el átomo de hidrógeno se une con el átomo de oxígeno posee actividades herbicidas similares, para lograr la presente invención.

También los inventores de la presente continuaron investigando un herbicida que puede prevenir varios tipos de malezas y eliminarlos completamente con una sola aplicación, que sea altamente seguro para los arrozales o los cultivos de las tierras altas, y con una toxicidad extremadamente baja para los seres humanos y los animales, a fin de superar los problemas mencionados anteriormente que presentan los herbicidas convencionales como los segundos compuestos con actividad herbicida A, B, C, D, E, F y G, y por consiguiente, hallaron que si se reformulaban los derivados 3-fenoxi-4-piridazinol mencionados anteriormente y el segundo compuesto con actividad herbicida como ingredientes activos, se podía aumentar el espectro de malezas que elimina el compuesto y se podía prevenir la aparición de malezas difíciles y eliminarlas con una menor cantidad de ingredientes activos gracias a su acción sinérgica, para aplicar la presente invención.

La presente invención se relaciona con un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo alquenilo C₂ a C₆, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo di(alquil C₁ a C₆)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente), un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más), un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente) o un grupo heterocicliloxi de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el grupo formado por un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente) y un grupo alquilo C₁ a C₆),

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo (alcoxi C₁ a C₆)alquilo C₁ a C₆, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente), un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente), un grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente) o un grupo tri(alquil C₁ a C₆)silo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo B sustituyente), un grupo alquenilo C₂ a C₆ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo ciano o un grupo nitro), un grupo alquinilo C₂ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo C sustituyente), un grupo bicicloalquilo C₄ a C₁₀, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente), un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo carbamoilo, un grupo di(alquil C₁ a C₆)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente), un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, o puede estar fusionado con un anillo benceno y el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo E sustituyente), un grupo amino que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo D sustituyente), un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo haloalcoxi C₁ a C₆, un grupo (alcoxi C₁ a C₆)alcoxi C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo hidroxilo o un grupo piridaziniloxi sustituido por un sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo formado por un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁ a C₆), un grupo heterocicliloxi de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo E sustituyente), un grupo fenilsulfoniloxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo A sustituyente), un grupo alquiltio C₁ a C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo

ES 2 330 089 T3

- C₁ a C₆ o un grupo tri(alquilo C₁ a C₆)sililo, o dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos los respectivos sustituyentes, pueden formar un grupo hidrocarburo cíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el hidrocarburo cíclico puede estar interrumpido por los mismos o diferentes 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionados entre el grupo formado por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo oso, un grupo hidroxiimino o un grupo alcoxiimino C₁ a C₆ y cuando el grupo alquilo C₁ a C₆ es un sustituyente, puede formar un anillo de 3 miembros combinándose con un átomo de carbono en el hidrocarburo cíclico),
- m y n representan cada uno independientemente 0 o 1,
- el Grupo A sustituyente es un grupo seleccionado entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo ciano y un grupo tri(alquilo C₁ a C₆)sililo,
- el Grupo B sustituyente es un grupo seleccionado entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo alcoxycarbonilo C₂ a C₇, un grupo fenilo, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo alquiltio C₁ a C₆, un grupo alquilsulfínico C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo alquilendioxo C₁ a C₄, un grupo hidroxiimino y un grupo alcoxiimino C₁ a C₆,
- el Grupo C sustituyente es un grupo seleccionado entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo B sustituyente mencionado anteriormente), un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo benzoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C₂ a C₇, un grupo carbamoilo, un grupo di(alquilo C₁ a C₆)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente mencionado anteriormente), un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más), un grupo amino que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el siguiente Grupo D sustituyente), un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo haloalcoxi C₁ a C₆, un grupo fenoxi, un grupo alquiltio C₁ a C₆, un grupo feniltio, un grupo alquilsulfínico C₁ a C₆ y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆,
- el Grupo D sustituyente es un grupo seleccionado entre el grupo formado por un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo alcoxycarbonilo C₂ a C₇, un grupo di(alquilo C₁ a C₆)carbamoilo y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆,
- el Grupo E sustituyente es un grupo seleccionado entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo, un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente mencionado anteriormente) y un grupo di(alquilo C₁ a C₆)sulfamoilo,
- sus sales o sus ésteres derivados,
- un compuesto agroquímico que lo contiene como un ingrediente activo, y
- una composición herbicida que contiene uno o más derivados 3-fenoxi-4-piridazinol seleccionado entre el grupo formado por los compuestos mencionados anteriormente, sus sales y sus derivados éster, y uno o más segundos compuestos con actividad herbicida seleccionados entre el grupo formado por
- p-toluenosulfonato de 4-(2,4-diclorobenzilo)-1,3-dimetil-5-pirazolilo, 2-[4-(2,4-diclorobenzilo)-1,3-dimetilpirazol-5-iloxi]acetofenona, 2-[4-(2,4-dicloro-m-toluoilo)-1,3-dimetilpirazol-5-iloxi]-4'-metilacetofenona, 5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il α,α,α -trifluoro-2-metil-p-tolilcetona, 2-(2-cloro-4-metilbenzilo)ciclohexan-1,3-diona, 2-(4-metil-2-nitrobenzilo)ciclohexan-1,3-diona y 4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil 5-ciclopropil-4-isoxazolilcetona como ingredientes activos.
- En la presente invención, un "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente, un átomo de cloro o un átomo de bromo, y más preferentemente todavía un átomo de cloro.
- En la presente invención, el "grupo alquilo C₁ a C₆" es un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo, preferentemente un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquilo C₁ a C₄), más preferentemente un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquilo C₁ a C₃), más preferentemente todavía un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono (un grupo alquilo C₁ a C₂), en particular, preferentemente un grupo metilo.

En la presente invención, el “grupo haloalquilo C_1 a C_6 ” es el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” que tiene sustituido el mismo o diferentes 1 a 5 “átomo(s) de halógeno(s)” mencionados anteriormente y, por ejemplo, puede ser clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1-clorobutilo, 4-clorobutilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoroclorometilo, bromometilo, 1-bromoetilo, 2-bromoetilo o yodometilo, preferentemente un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo, más preferentemente un grupo alquilo C_1 a C_2 sustituido por el mismo 1 a 3 átomos de fluoro o átomos de cloro, más preferentemente todavía un grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o 2,2,2-tricloroetilo, preferentemente un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” es un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente un grupo ciclopropilo o ciclobutilo, más preferentemente un grupo ciclopropilo.

En la presente invención, el “grupo alqueno C_2 a C_6 ” es un grupo alqueno recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, puede ser un grupo vinilo, 1-metilvinilo, 1-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo, preferentemente un grupo alqueno recto o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (un grupo alqueno C_2 a C_4), más preferentemente un grupo vinilo, 1-metilvinilo, 2-propenilo o 1-metil-2-propenilo.

En la presente invención, el “grupo alquilcarbonilo C_2 a C_7 ” es un grupo carbonilo al cual está unido el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo o heptanoilo, preferentemente un grupo carbonilo al que está unido un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_5), más preferentemente todavía un grupo carbonilo al que está unido un alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_4), preferentemente un grupo acetilo, propionilo, valerilo o pivaloilo, más preferentemente un grupo acetilo.

En la presente invención, el “grupo di(alquil C_1 a C_6)carbamoilo” es un grupo carbamoilo en donde los dos mismos o diferentes “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionados anteriormente están unidos a un átomo de nitrógeno y, por ejemplo, puede ser un grupo dimetilcarbamoilo, metiltilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo o dihexilcarbamoilo, preferentemente un grupo carbamoilo al que están unidos los dos mismos grupos alquilo rectos o ramificados que tienen de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo di(alquil C_1 a C_3)carbamoilo), más preferentemente un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dietilcarbamoilo, más preferentemente todavía un grupo dimetilcarbamoilo.

En la presente invención, el “grupo tri(alquil C_1 a C_6)sililo” es un átomo de sílice al que están unidos los mismos o diferentes tres “grupos alquilo C_1 a C_6 ” mencionados anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, t-butildimetilsililo o trihexilsililo, preferentemente un átomo de sílice al que están unidos los mismos o diferentes tres grupos alquilo rectos o ramificados que tienen de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo), más preferentemente un grupo trimetilsililo o dimetilisopropilsililo, más preferentemente todavía un grupo trimetilsililo.

En la presente invención, un “grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” es un grupo fenilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo haloalquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo ciano y el “grupo tri(alquil C_1 a C_6)sililo” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, triclorofenilo, fluoroclorofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, trimetilfenilo, tetrametilfenilo, pentametilfenilo, etilfenilo, fluoro(metil)fenilo, cloro(metil)fenilo, bromo(metil)fenilo, ciclopropilfenilo, ciclopropil(fluoro)fenilo, cloro(ciclopropil)fenilo, ciclopropil(metil)fenilo, (trifluorometil)fenilo o fluoro(trifluorometil)fenilo, preferentemente un grupo fenilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , “un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano y un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo, más preferentemente un grupo fenilo, clorofenilo, metilfenilo, trifluorofenilo o cianofenilo.

En la presente invención, el “grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más)” es un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo y puede contener además 1 a 2 átomos de nitrógeno y, por ejemplo, puede ser un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo, preferentemente un grupo heterocíclico de 5 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo), más preferentemente un grupo furilo o tienilo.

En la presente invención, el “grupo alcoxi C_1 a C_6 ” es un grupo alcoxi C_1 a C_6 recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 1-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi o 2-etilbutoxi, preferentemente un grupo alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alcoxi C_1 a C_3), más preferentemente un grupo metoxi o etoxi, más preferentemente todavía un grupo metoxi.

En la presente invención, el “grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” es un grupo fenoxi que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo haloalquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo ciano y el “grupo tri(alquil C_1 a C_6)sililo” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo fenoxi, fluorofenoxi, difluorofenoxi, trifluorofenoxi, clorofenoxi, diclorofenoxi, triclorofenoxi, fluoroclorofenoxi, metilfenoxi, dimetilfenoxi, trimetilfenoxi, tetrametilfenoxi, pentametilfenoxi, etilfenoxi, fluoro(metil)fenoxi, cloro(metil)fenoxi, bromo(metil)fenoxi, ciclopropilfenoxi, ciclopropil(fluoro)fenoxi, cloro(ciclopropil)fenoxi y, ciclopropil(metil)fenoxi, (trifluorometil)fenoxi o fluoro(trifluorometil)fenoxi, preferentemente un grupo fenoxi que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , “un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano y un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo, más preferentemente un grupo fenoxi, clorofenoxi, metilfenoxi, trifluorofenoxi o cianofenoxi.

En la presente invención, un “grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” es un grupo benzoilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” antes mencionado, el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo haloalquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo ciano y el “grupo tri(alquil C_1 a C_6)sililo” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo benzoilo, fluorobenzoilo, difluorobenzoilo, trifluorobenzoilo, clorobenzoilo, diclorobenzoilo, triclorobenzoilo, fluoroclorobenzoilo, metilbenzoilo, dimetilbenzoilo, trimetilbenzoilo, tetrametilbenzoilo, pentametilbenzoilo, etilbenzoilo, fluoro(metil)benzoilo, cloro(metil)benzoilo, bromo(metil)benzoilo, ciclopropilbenzoilo, ciclopropil(fluoro)benzoilo, cloro(ciclopropil)benzoilo, ciclopropil(metil)benzoilo, (trifluorometil)benzoilo o fluoro(trifluorometil)benzoilo, preferentemente un grupo benzoilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , “un grupo alquilo C_1 a C_3 que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano y un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo, más preferentemente un grupo benzoilo, clorobenzoilo, diclorobenzoilo, metilbenzoilo, trifluorobenzoilo o cianobenzoilo.

En la presente invención, “el grupo heterociciloxi de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, y el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el grupo formado por un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente) y un grupo alquilo C_1 a C_6)” es “un grupo heterociciloxi de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más” que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un “grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” mencionado anteriormente y el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, preferentemente un “grupo heterociciloxi de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo, y que puede contener además un átomo de nitrógeno” sustituido por un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , “un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano y un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo, y los mismos dos grupos alquilo C_1 a C_3 , y más preferentemente un grupo pirazoliloxi sustituido por un grupo benzoilo que está sustituido por dos átomos de cloro y dos grupos alquilo C_1 a C_2 .

En la presente invención, el “grupo (alcoxi C_1 a C_6)alquilo C_1 a C_6 ” es el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente sustituido por uno de los “grupos alcoxi C_1 a C_6 ” mencionados anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, s-butoximetilo, t-butoximetilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, butoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo o metoxihexilo, preferentemente un grupo alquilo C_1 a C_6 sustituido por un grupo alcoxi C_1 a C_3 , más preferentemente un grupo metoxietilo, etoxietilo o etoximetilo.

En la presente invención, “grupo alcoxycarbonilo C_2 a C_7 ” es un grupo carbonilo al que está unido el “grupo alcoxi C_1 a C_6 ” y, por ejemplo, puede ser un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarboni-

lo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, 1-etilpropoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 4-metilpentoxicarbonilo, 3-metilpentoxicarbonilo, 2-metilpentoxicarbonilo, 1-metilpentoxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,3-dimetilbutoxicarbonilo o 2-etilbutoxicarbonilo, preferentemente un grupo carbonilo al que está unido un grupo alcoxi C_1 a C_3 (un grupo C_2 a C_4 alcoxicarbonilo), más preferentemente un grupo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, más preferentemente todavía un grupo metoxicarbonilo.

En la presente invención, el “grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” es un grupo feniltio que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo haloalquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo ciano y el “grupo tri(alquil C_1 a C_6) sililo” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo feniltio, fluorofeniltio, difluorofeniltio, trifluorofeniltio, clorofeniltio, diclorofeniltio, triclorofeniltio, fluoroclorofeniltio, metilfeniltio, dimetilfeniltio, trimetilfeniltio, tetrametilfeniltio, pentametilfeniltio, etilfeniltio, fluoro(metil)feniltio, cloro(metil)feniltio, bromo(metil)feniltio, ciclopropilfeniltio, ciclopropil(fluoro)feniltio, cloro(ciclopropil)feniltio, ciclopropil(metil)feniltio, (trifluorometil)feniltio o fluoro(trifluorometil)feniltio, preferentemente un grupo feniltio que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , “un grupo alquilo C_1 a C_3 que está sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano y un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo, más preferentemente un grupo feniltio, clorofeniltio, metilfeniltio, trifluorofeniltio o cianofeniltio.

En la presente invención, un “grupo alquiltio C_1 a C_6 ” es un grupo alquiltio recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio o 2-etilbutiltio, preferentemente un grupo alquiltio recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquiltio C_1 a C_3), más preferentemente un grupo metiltio o etiltio, más preferentemente todavía un grupo metiltio.

En la presente invención, “grupo alquilsulfínico C_1 a C_6 ” es un grupo alquilsulfínico recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metilsulfínico, etilsulfínico, propilsulfínico, isopropilsulfínico, butilsulfínico, isobutilsulfínico, s-butilsulfínico, t-butilsulfínico, pentilsulfínico, isopentilsulfínico, 2-metilbutilsulfínico, neopentilsulfínico, 1-etilpropilsulfínico, hexilsulfínico, 4-metilpentilsulfínico, 3-metilpentilsulfínico, 2-metilpentilsulfínico, 1-metilpentilsulfínico, 3,3-dimetilbutilsulfínico, 2,2-dimetilbutilsulfínico, 1,1-dimetilbutilsulfínico, 1,2-dimetilbutilsulfínico, 1,3-dimetilbutilsulfínico, 2,3-dimetilbutilsulfínico o 2-etilbutilsulfínico, preferentemente un grupo alquilsulfínico recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquilsulfínico C_1 a C_3), más preferentemente un grupo metilsulfínico o etilsulfínico, más preferentemente todavía un grupo metilsulfínico.

En la presente invención, “grupo alquilsulfonilo C_1 a C_6 ” es un grupo alquilsulfonilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, s-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, neopentilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo o 2-etilbutilsulfonilo, preferentemente un grupo alquilsulfonilo recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3), más preferentemente un grupo metilsulfonilo o etilsulfonilo, más preferentemente todavía un grupo metilsulfonilo.

En la presente invención, “grupo alquilendioxi C_1 a C_4 ” es un grupo alquilendioxi recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metilenodioxi, etilenodioxi, propilenodioxi, trimetilenodioxi o tetrametilenodioxi, preferentemente un grupo alquilendioxi que tiene 1 a 2 átomos de carbono, más preferentemente un grupo 1,2-etilenodioxi.

En la presente invención, “grupo alcoxiimino C_1 a C_6 ” es un grupo alcoxiimino recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metoxiimino, etoxiimino, propoxiimino, isopropoxiimino, butoxiimino, isobutoxiimino, s-butoxiimino, t-butoxiimino, pentoxiimino, isopentoxiimino, 2-metilbutoxiimino, neopentoxiimino, 1-etilpropoxiimino, hexiloxiimino, 4-metilpentoxiimino, 3-metilpentoxiimino, 2-metilpentoxiimino, 1-metilpentoxiimino, 3,3-dimetilbutoxiimino, 2,2-dimetilbutoxiimino, 1,1-dimetilbutoxiimino, 1,2-dimetilbutoxiimino, 1,3-dimetilbutoxiimino, 2,3-dimetilbutoxiimino o 2-etilbutoxiimino, preferentemente un grupo alcoxiimino recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alcoxiimino C_1 a C_3), más preferentemente un grupo metoxiimino o etoxiimino, más preferentemente todavía un grupo metoxiimino.

En la presente invención, “grupo alquilo C_1 a C_6 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo B sustituyente)” es el “grupo alquilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente que puede estar sustituido por “un átomo de halógeno” mencionado anteriormente, o por el “grupo cicloalquilo C_3

a C₆” mencionado anteriormente, un grupo ciano, el “grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇” mencionado anteriormente, el “grupo alcocixarbonilo C₂ a C₇” mencionado anteriormente, un grupo fenilo, el “grupo alcoxi C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo alquiltio C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo alquilendioxi C₁ a C₄” mencionado anteriormente, un grupo hidroxiimino o el “grupo alcoxiimino C₁ a C₆” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, ciclopropilmetilo, cianometilo, acetilmetilo, acetiletilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, etoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, bencilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, metiltioetilo, metiltioetilo, etiltioetilo, etiltioetilo, metilsulfinilmetilo, metilsulfonilmetilo, 2-(1,3-dioxolanil), hidroxiiminometilo o metoxiiminometilo, preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo alquilo C₁ a C₃ que puede estar sustituido por un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo alcocixarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenilo, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo alquiltio C₁ a C₃, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₃, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃, un grupo alquilendioxi C₁ a C₂, un grupo hidroxiimino o un grupo alcoxiimino C₁ a C₃, más preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₂ sustituido por el mismo 1 a 3 átomos de flúoro o átomos de cloro, o un grupo alquilo C₁ a C₂ que puede estar sustituido por un grupo ciclopropilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₃, un grupo alcocixarbonilo C₂ a C₃, un grupo fenilo, un grupo alcoxi C₁ a C₂, un grupo alquiltio C₁ a C₂, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₂, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₂, un grupo etilenodioxi, un grupo hidroxiimino o un grupo alcoxiimino C₁ a C₂.

En la presente invención, “grupo alqueno C₂ a C₆ sustituido (en donde el sustituyente es un grupo ciano o un grupo nitro)” es el “grupo alqueno C₂ a C₆” mencionado anteriormente sustituido por un grupo ciano o un grupo nitro, preferentemente un grupo alqueno C₂ a C₃ sustituido por un grupo ciano o un grupo nitro, más preferentemente un grupo cianovinilo o nitrovinilo.

En la presente invención, “grupo alquino C₂ a C₆” es un grupo alquino recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-etil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo, preferentemente un grupo alquino recto o ramificado que tiene de 3 a 4 átomos de carbono (un grupo alquino C₃ a C₄), más preferentemente un grupo etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo.

En la presente invención, “grupo amino que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo D sustituyente)” es un grupo amino que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “grupo alquilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇” mencionado anteriormente, el “grupo alcocixarbonilo C₂ a C₇” mencionado anteriormente, el “grupo di(alquil C₁ a C₆)carbamoilo” mencionado anteriormente y el “grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, s-butilamino, t-butilamino, pentilamino, isopentilamino, (2-metilbutil)amino, neopentilamino, (1-etilpropil)amino, hexilamino, (4-metilpentil)amino, (3-metilpentil)amino, (2-metilpentil)amino, (1-metilpentil)amino, (3,3-dimetilbutil)amino, (2,2-dimetilbutil)amino, (1,1-dimetilbutil)amino, (1,2-dimetilbutil)amino, (1,3-dimetilbutil)amino, (2,3-dimetilbutil)amino, (2-etilbutil)amino, dimetilamino, (metil)(etil)amino, dietilamino, dipropilamino, (metil)(isopropil)amino, di(isopropil)amino, dibutilamino, di(isobutil)amino, di(s-butil)amino, di(t-butil)amino, dipentilamino, diisopentilamino, di(2-metilbutil)amino, dineopentilamino, di(1-etilpropil)amino, dihexilamino, di(4-metilpentil)amino, di(3-metilpentil)amino, di(2-metilpentil)amino, di(1-metilpentil)amino, di(3,3-dimetilbutil)amino, di(2,2-dimetilbutil)amino, di(1,1-dimetilbutil)amino, di(1,2-dimetilbutil)amino, di(1,3-dimetilbutil)amino, di(2,3-dimetilbutil)amino, di(2-etilbutil)amino, acetilamino, propionilamino, butanoilamino, (2-metilpropanoil)amino, pentanoilamino, (2,2-dimetilpropanoil)amino, (2,2-dimetilpentanoil)amino, (2-metilbutanoil)amino, (3-metilbutanoil)amino, hexanoilamino, heptanoilamino, (3,3-dimetilbutanoil)amino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, isopropoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, isobutoxycarbonilamino, s-butoxycarbonilamino, t-butoxycarbonilamino, pentoxycarbonilamino, isopentoxycarbonilamino, (2-metilbutoxycarbonil)amino, neopentoxycarbonilamino, (1-etilpropoxycarbonil)amino, hexiloxycarbonilamino, (4-metilpentoxycarbonil)amino, (3-metilpentoxycarbonil)amino, (2-metilpentoxycarbonil)amino, (1-metilpentoxycarbonil)amino, (3,3-dimetilbutoxycarbonil)amino, (2,2-dimetilbutoxycarbonil)amino, (1,1-dimetilbutoxycarbonil)amino, (1,2-dimetilbutoxycarbonil)amino, (1,3-dimetilbutoxycarbonil)amino, (2,3-dimetilbutoxycarbonil)amino, (2-etilbutoxycarbonil)amino, dimetilcarbamoilamino, (metiletilcarbamoil)amino, dietilcarbamoilamino, dipropilcarbamoilamino, dibutilcarbamoilamino, dihexilcarbamoilamino, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, t-butilsulfonilamino o hexilsulfonilamino, preferentemente un grupo amino que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 grupos alquilo C₁ a C₃, o un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo alcocixarbonilo C₂ a C₄, un grupo di(alquil C₁ a C₃)carbamoilo o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃, más preferentemente un grupo metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetilamino, propionilamino, (2-metilpropanoil)amino, (2,2-dimetilpropanoil)amino, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, dimetilcarbamoilamino, dietilcarbamoilamino, metilsulfonilamino o etilsulfonilamino.

En la presente invención, “grupo haloalcoxi C₁ a C₆” es el “grupo alcoxi C₁ a C₆” mencionado anteriormente sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 “átomos de halógenos” mencionados anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 1-cloroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 1-clo-

ropropoxi, 3-cloropropoxi, 1-clorobutoxi, 4-clorobutoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, fluoroclorometoxi, bromometoxi, 1-bromoetoxi, 2-bromoetoxi o yodometoxi, preferentemente un grupo alcoxi C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluro, un átomo de cloro y un átomo de bromo, más preferentemente un grupo alcoxi C_1 a C_2 alcoxi sustituidos por el mismo 1 a 3 átomos de fluro o átomos de cloro, más preferentemente todavía un grupo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-tricloroetoxi, preferentemente un grupo trifluorometoxi.

En la presente invención, “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo C sustituyente)” es el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” mencionado anteriormente sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C_1 a C_6 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo B sustituyente)” mencionado anteriormente, el “grupo cicloalquilo C_3 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo alquenilo C_2 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo ciano, el “grupo alquilcarbonilo C_2 a C_7 ” mencionado anteriormente, un grupo benzoilo, un grupo carboxilo, el “grupo alcoxicarbonilo C_2 a C_7 ” mencionado anteriormente, un grupo carbamoilo, el “grupo di(alquil C_1 a C_6)carbamoilo” mencionado anteriormente, el “grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” mencionado anteriormente, el “grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más)” mencionado anteriormente, el “grupo amino que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo D sustituyente)” mencionado anteriormente, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, el “grupo alcoxi C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, el “grupo haloalcoxi C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo fenoxi, el “grupo alquiltio C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente, un grupo feniltio, el “grupo alquilsulfino C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente y el “grupo alquilsulfonilo C_1 a C_6 ” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, clorociclopropilo, diclorociclopropilo, bromociclopropilo, dibromociclopropilo, yodociclopropilo, metilciclopropilo, etilciclopropilo, propilciclopropilo, isopropilciclopropilo, butilciclopropilo, t-butilciclopropilo, hexilciclopropilo, ciclopropilciclopropilo, ciclobutilciclopropilo, ciclopentilciclopropilo, (fluorometil)ciclopropilo, (clorometil)ciclopropilo, (bromometil)ciclopropilo, (difluorometil)ciclopropilo, (trifluorometil)ciclopropilo, (triclorometil)ciclopropilo, (2,2,2-trifluoroetil)ciclopropilo, (2,2,2-tricloroetil)ciclopropilo, vinilciclopropilo, (metoximetil)ciclopropilo, (etoximetil)ciclopropilo, (isopropoximetil)ciclopropilo, (metiltiometil)ciclopropilo, (etiltiometil)ciclopropilo, (isopropiltiometil)ciclopropilo, (metilsulfonilmetil)ciclopropilo, (etilsulfonilmetil)ciclopropilo, (metilsulfonilmetil)ciclopropilo, (etilsulfonilmetil)ciclopropilo, cianociclopropilo, (1-metoxiiminoetil)ciclopropilo, acetilciclopropilo, propionilciclopropilo, benzoilciclopropilo, carboxilciclopropilo, metoxycarbonilciclopropilo, etoxycarbonilciclopropilo, carbamoilciclopropilo, (dimetilcarbamoil)ciclopropilo, (dietilcarbamoil)ciclopropilo, fenilciclopropilo, (fluorofenil)ciclopropilo, (clorofenil)ciclopropilo, toliilciclopropilo, furilciclo-7-propilo, tienilciclopropilo, piridilciclopropilo, aminociclopropilo, (metilamino)ciclopropilo, (dimetilamino)ciclopropilo, (acetilamino)ciclopropilo, (metoxycarbonilamino)ciclopropilo, (3,3-dimetilureido)ciclopropilo, (metilsulfonilamino)ciclopropilo, nitrociclopropilo, hidroxyciclopropilo, metoxyciclopropilo, etoxyciclopropilo, (trifluorometoxi)ciclopropilo, fenoxyciclopropilo, metiltiociclopropilo, etiltiociclopropilo, feniltiociclopropilo, metilsulfonilciclopropilo, etilsulfonilciclopropilo, metilsulfonilciclopropilo, etilsulfonilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metil(etil)ciclopropilo, dietilciclopropilo, biseianociclopropilo, trimetilciclopropilo, tetrametilciclopropilo, pentametilciclopropilo, metilciclobutilo, vinilciclobutilo, cianociclobutilo, carboxilciclobutilo, acetilciclobutilo, metoxycarbonilciclobutilo o aminociclobutilo, preferentemente un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 y un grupo ciano, o sustituido por “un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluro, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_4 , un grupo alcoxicarbonilo C_2 a C_4 , un grupo fenilo, un grupo alcoxi C_1 a C_3 , un grupo alquiltio C_1 a C_3 , un grupo alquilsulfino C_1 a C_3 , un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3 , un grupo alquilendioxi C_1 a C_2 , un grupo imino o un grupo alcoxiiimino C_1 a C_3 ”, un grupo alquenilo C_2 a C_4 , un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_4 , un grupo benzoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo C_2 a C_4 , un grupo carbamoilo, un grupo di(alquil C_1 a C_3)carbamoilo, “un grupo fenilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , un grupo alquilo C_1 a C_3 sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 , un grupo ciano y un grupo tri(alquil C_1 a C_3)sililo”, un grupo heterocíclico de 5 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo), “un grupo amino que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 grupos alquilo C_1 a C_3 , o por un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_4 , un grupo alcoxicarbonilo C_2 a C_4 , un grupo di(alquil C_1 a C_3)carbamoilo o un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3 ”, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1 a C_3 , un grupo haloalcoxi C_1 a C_3 , un grupo fenoxi, un grupo alquiltio C_1 a C_3 , un grupo feniltio, un grupo alquilsulfino C_1 a C_3 o un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_3 , más preferentemente un grupo ciclopropilo sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_2 , un grupo ciclopropilo y un grupo ciano, o por “un grupo alquilo C_1 a C_2 sustituido por un grupo alquilo C_1 a C_2 que está sustituido por el mismo 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro y un átomo de bromo, o sustituido por un grupo ciclopropilo, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_3 , un grupo alcoxicarbonilo C_2 a C_3 , un grupo fenilo, un grupo alcoxi C_1 a C_2 , un grupo alquiltio C_1 a C_2 , un grupo alquilsulfino C_1 a C_2 , un grupo alquilsulfonilo C_1 a C_2 , un grupo 1,2-etilenodioxi, un grupo imino o un grupo alcoxiiimino C_1 a C_2 ”, un grupo alquenilo C_2 a C_3 , un grupo alquilcarbonilo C_2 a C_3 , un grupo

benzoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₃, un grupo carbamoilo, un grupo di(alquilo C₁ a C₂) carbamoilo, "un grupo fenilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₂, "un grupo alquilo C₁ a C₂ sustituido por el mismo 1 a 3 átomos de fluoro o átomos de cloro", un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquilo C₁ a C₂)sililo", un grupo furilo, un grupo tienilo, "un grupo amino que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 grupos alquilo C₁ a C₂, o por un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₃, un grupo di(alquilo C₁ a C₂)carbamoilo o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₂", un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁ a C₂, un grupo haloalcoxi C₁ a C₂, un grupo fenoxi, un grupo alquiltio C₁ a C₂, un grupo feniltio, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₂ o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₂.

En la presente invención, "grupo bicicloalquilo C₄ a C₁₀" es un hidrocarburo bicíclico que tiene de 4 a 10 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo biciclobutilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, biciclooctilo, biciclononilo o biciclodecilo, preferentemente un grupo biciclohexilo o bicicloheptilo, más preferentemente un grupo biciclo[3.1.0]hexilo o biciclo[4.1.0]heptilo, más preferentemente todavía un grupo biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo.

En la presente invención, "grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)" es un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el "átomo de halógeno" mencionado anteriormente, el "grupo alquilo C₁ a C₆" mencionado anteriormente, el "grupo haloalquilo C₁ a C₆" mencionado anteriormente, el "grupo cicloalquilo C₃ a C₆" mencionado anteriormente, un grupo ciano y el "grupo tri(alquilo C₁ a C₆)sililo" mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo fenilsulfonilo, fluorofenilsulfonilo, difluorofenilsulfonilo, trifluorofenilsulfonilo, clorofenilsulfonilo, diclorofenilsulfonilo, triclorofenilsulfonilo, fluoro-clorofenilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, dimetilfenilsulfonilo, trimetilfenilsulfonilo, tetrametilfenilsulfonilo, pentametilfenilsulfonilo, etilfenilsulfonilo, fluoro(metil)fenilsulfonilo, cloro(metil)fenilsulfonilo, bromo(metil)fenilsulfonilo, ciclopropilfenilsulfonilo, ciclopropil(fluoro)fenilsulfonilo, cloro(ciclopropil)fenilsulfonilo, ciclopropil(metil)fenilsulfonilo, (trifluorometil)fenilsulfonilo o fluoro(trifluorometil)fenilsulfonilo, preferentemente un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, "un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo", un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano y un grupo tri(alquilo C₁ a C₃)sililo, más preferentemente un grupo fenilsulfonilo, clorofenilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, trifluorofenilsulfonilo o cianofenilsulfonilo.

En la presente invención, "grupo di(alquilo C₁ a C₆)sulfamoilo" es un grupo sulfamoilo en donde los 2 mismos o diferentes "grupos alquilo C₁ a C₆" están unidos al átomo de nitrógeno y, por ejemplo, puede ser un grupo dimetilsulfamoilo, metiletilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, dipropilsulfamoilo, dibutilsulfamoilo o dihexilsulfamoilo, preferentemente un grupo sulfamoilo al cual están unidos los 2 mismos o diferentes grupos alquilo C₁ a C₃, más preferentemente un grupo dimetilsulfamoilo o dietilsulfamoilo, más preferentemente todavía un grupo dimetilsulfamoilo.

En la presente invención, "grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, o puede estar fusionado con un anillo benceno, el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo E sustituyente)" es "un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo y puede contener además 1 a 2 átomos de nitrógeno" que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el "átomo de halógeno" mencionado anteriormente, el "grupo alquilo C₁ a C₆" mencionado anteriormente y el "grupo haloalquilo C₁ a C₆" mencionado anteriormente, o por un grupo hidroxilo, el "grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)" mencionado anteriormente o el "grupo di(alquilo C₁ a C₆)sulfamoilo" mencionado anteriormente, o puede estar fusionado con un anillo benceno, preferentemente "un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo, y puede contener además un átomo de nitrógeno" que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ y "un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo", o puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, "un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, "un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo", un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano y un grupo tri(alquilo C₁ a C₃)sililo" o "un grupo sulfamoilo al cual están unidos los 2 mismos o diferentes grupos alquilo C₁ a C₃", o puede estar fusionado con un anillo benceno, más preferentemente una aziridina, oxiranilo, oxetanilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, benzimidazolilo o benzotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por los mismos 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo trifluorometilo, o puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, un grupo fenilsulfonilo, un grupo tolilsulfonilo o un grupo dimetilsulfamoilo, más preferentemente todavía un grupo tienilo, pirazolilo, tiazolilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, “grupo (alcoxi C₁ a C₆)alcoxi C₁ a C₆” es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono al que está unido un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y, por ejemplo, puede ser un grupo metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, butoximetoxi, s-butoximetoxi, t-butoximetoxi, pentiloximetoxi, hexiloximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, propoxietoxi, butoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, metoxipentiloxi o metoxihexiloxi, preferentemente un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono sustituidos por un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente un grupo metoxietoxi, etoxietoxi o etoximetoxi.

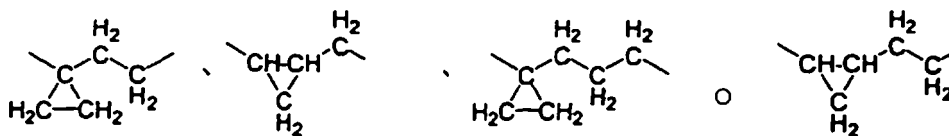
En la presente invención, “grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo hidroxilo o un grupo piridaziniloxi sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁ a C₆)” es un grupo fenoxi que puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, o un grupo fenoxi sustituido por un grupo piridaziniloxi que está sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente y el “grupo alcoxi C₁ a C₆” mencionado anteriormente, preferentemente un grupo hidroxifenoxi, o un grupo fenoxi sustituido por un grupo piridaziniloxi que está sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo alcoxi C₁ a C₃, más preferentemente un grupo fenoxi sustituido por un grupo piridaziniloxi que está sustituido por un átomo de cloro y un grupo metoxi o etoxi.

En la presente invención, “grupo heterocicliciloxi de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, y el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo E sustituyente)” es “un grupo heterocicliciloxi de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo, y puede contener además 1 a 2 átomos de nitrógeno” que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo haloalquilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, un grupo hidroxilo, el “grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” mencionado anteriormente y el “grupo di(alquil C₁ a C₆)sulfamoilo” mencionado anteriormente, preferentemente “un grupo heterocicliciloxi de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como heteroátomo, y puede contener además un átomo de nitrógeno” que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, “un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo hidroxilo, “un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, “un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo” y “un grupo sulfamoilo al que está unido los 2 mismos o diferentes grupos alquilo C₁ a C₃”, más preferentemente un grupo piridiloxi, pirroliloxi, furiloxi, tieniloxi, pirazoliloxi, tiazoliloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi o piridaziniloxi, cada uno de los cuales puede estar sustituido por 1 a 2 sustituyentes diferentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroxilo, un grupo fenilsulfonilo, un grupo tolilsulfonilo y un grupo dimetilsulfamoilo, más preferentemente todavía un grupo piridaziniloxi que puede estar sustituido por un átomo de cloro y un grupo hidroxilo.

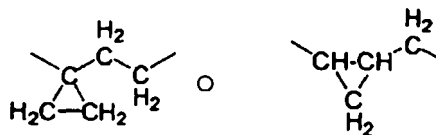
En la presente invención, “grupo fenilsulfoniloxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona entre el Grupo A sustituyente)” es un grupo fenilsulfoniloxi que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo haloalquilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo cicloalquilo C₃ a C₆” mencionado anteriormente, un grupo ciano y el “grupo tri(alquil C₁ a C₆)sililo” mencionado anteriormente y, por ejemplo, puede ser un grupo fenilsulfoniloxi, fluorofenilsulfoniloxi, difluorofenilsulfoniloxi, trifluorofenilsulfoniloxi, clorofenilsulfoniloxi, diclorofenilsulfoniloxi, triclorofenilsulfoniloxi, fluoroclorofenilsulfoniloxi, metilfenilsulfoniloxi, dimetilfenilsulfoniloxi, trimetilfenilsulfoniloxi, tetrametilfenilsulfoniloxi, pentametilfenilsulfoniloxi, etilfenilsulfoniloxi, fluoro(metil)fenilsulfoniloxi, cloro(metil)fenilsulfoniloxi, bromo(metil)fenilsulfoniloxi, ciclopropilfenilsulfoniloxi, ciclopropil(fluoro)fenilsulfoniloxi, cloro(ciclopropil)fenilsulfoniloxi, ciclopropil(metil)fenilsulfoniloxi y (trifluorometil)fenilsulfoniloxi o fluoro(trifluorometil)fenilsulfoniloxi, preferentemente un grupo fenilsulfoniloxi que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, “un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido por los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo”, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo, más preferentemente un grupo fenilsulfoniloxi, clorofenilsulfoniloxi, metilfenilsulfoniloxi, trifluorofenilsulfoniloxi o cianofenilsulfoniloxi.

En el grupo formado por dos compuestos adyacentes cualesquiera de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono al que están unidos los respectivos sustituyentes de acuerdo con la presente invención, el “grupo hidrocarburo cíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el hidrocarburo cíclico puede estar interrumpido por 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxialquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxiiimino o un grupo alcoxiiimino C₁ a C₆, y cuando un grupo alquilo C₁ a C₆ es un sustituyente, puede formar un anillo de 3 miembros uniéndose con un átomo de car-

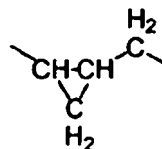
bono en el hidrocarburo cíclico)” es un grupo hidrocarburo cíclico saturado o no saturado de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido por los mismos o diferentes 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por el “átomo de halógeno” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C₁ a C₆” mencionado anteriormente, el “grupo alquilo C₁ a C₆” sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo mencionado anteriormente, el “grupo alcoxi C₁ a C₆” mencionado anteriormente, un grupo oxo, un grupo hidroxiimino y el “grupo alcoxiimino C₁ a C₆” mencionado anteriormente, y puede estar interrumpido por los mismos o diferentes 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y pueden además formar un anillo ciclopropano en el grupo hidrocarburo cíclico, preferentemente dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo representado por -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂-, -C(OCH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(OCH₃)₂CH₂-, -C(=O)CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)CH₂-, -C(=NOCH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂CH₂-, -OCH(CH₃)CH₂-, -OCH₂CH(CH₃)-, -OC(CH₃)₂CH₂-, -OCH=CH-, -OC(CH₃)=CH-, -OCH=C(CH₃)-, -SCH=CH-N=CH-CH=CH-, -OCH₂O-, -OCH(CH₃)O-, -OC(CH₃)O-, -OC(CH₃)₂O-, -OCF₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH=N-, -OC(CH₃)=N-,



más preferentemente un grupo representado por -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH-, -OCH=C(CH₃)-, -SCH=CH-, N=CH-CH=CH-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-,



más preferentemente todavía un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH- o



El compuesto (I) de la presente invención se puede convertir en una sal para usar de forma general en agroquímicos y, por ejemplo, se puede convertir en una sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo o sal de amonio y cuando en la molécula existe una parte básica, se puede convertir en una sal, por ejemplo, un sulfato, un hidrocloreto, un nitrato, un fosfato o similar. La presente invención incluye esas sales siempre que puedan usarse como herbicidas para productos químicos agrícolas y de horticultura.

En la presente invención, “la sal de metal alcalino” puede ser, por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de litio, preferentemente una sal de sodio o una sal de potasio.

En la presente invención, “la sal de metal alcalinotérreo” puede ser, por ejemplo, una sal de calcio o una sal de magnesio, preferentemente una sal de calcio.

Los solvatos de los compuestos de la presente invención también están incluidos en la presente invención.

En los compuestos de la presente invención, hay compuestos que tienen uno o más carbonos asimétricos y en esos casos la presente invención también incluye cualquier tipo de isómeros ópticos y mezclas de varios tipos de isómeros ópticos en cualquier proporción opcional.

En la presente invención, un “éster derivado” es un compuesto en donde un grupo acilo se une a un átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo unido en la posición 4 del anillo piridazina y, por ejemplo, un compuesto al que está unido un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₁₅ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo alcóxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo alqueniloxicarbonilo C₂ a C₆ que puede estar sustituido (en donde los sustituyen-

[illegible]

nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener además 1 a 2 átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁ a C₆), un grupo carbonilcarbonilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más), un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁ a C₆ y un grupo fenilo), un grupo alqueniloxicarbonilo C₃ a C₇, un grupo fenoxicarbonilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alcoxi C₁ a C₆), un grupo hidrocarbiloaloxilcarbonilo policíclico fusionado, un grupo heterocicliloxicarbonilo de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo 2,3-dihidro-1H-indeniloxi y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo carbamoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un grupo alquilo C₁ a C₆ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo ciano, un grupo fenilo y un grupo alcoxi C₁ a C₆), un grupo alqueno C₃ a C₆, un grupo fenilo, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇ y un grupo alcoxi C₁ a C₆), un grupo (alquiltio C₁ a C₆)carbonilo, un grupo (feniltio) carbonilo, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₈ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno), un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido [en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo alqueniloxisulfonilo C₂ a C₆ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo ciano y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo cicloalqueniloxisulfonilo C₃ a C₆ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un grupo oxo y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)) y un grupo heterocicliloxisulfonilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo 2,3-dihidro-1H-indeniloxi y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo heterocicliloxisulfonilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo 2,3-dihidro-1H-indeniloxi y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo di(alquil C₁ a C₆)sulfamoilo, un alcoxisulfonilo C₁ a C₆, un di(alquil C₁ a C₆)fosforilo, un grupo tri(alquil C₁ a C₆)sililo o un grupo trifenilsililo, preferentemente un compuesto al que está unido un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₁₀, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃ o un grupo 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxicarbonilo), un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo azetidililcarbonilo, un grupo carbonilo morfolinilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₅ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo di(alquil C₁ a C₃) carbamoilo, un grupo (alquil C₁ a C₃) (alcoxi C₁ a C₃)carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo) o un grupo fenilsulfonilo que puede estar

sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo 4-(2,4-diclorobenzoi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxisulfonilo y un grupo nitro), más preferentemente un compuesto al que está unido un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo metilo o un grupo 4-(2,4-diclorobenzoi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxicarbonilo), un grupo 1-acetidinil-carbonilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₃ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es de 1 a 3 átomos de cloro), un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metoxi(metil)carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es de 1 a 3 átomos de flúor) o un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo 4-(2,4-diclorobenzoi)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxisulfonilo o un grupo nitro).

(a) En la presente invención, R¹ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es de 1 a 3 átomos de flúor), un grupo ciclopropilo, un grupo alquenilo C₂ a C₃, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo di(alquil C₁ a C₃)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es de 1 a 3 átomos de flúor), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo) o el grupo pirazoliloxi sustituido (en donde el sustituyente es un grupo benzoilo sustituido por dos átomos de cloro y dos grupos alquilo C₁ a C₃),

más preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano,

más preferentemente todavía un átomo de cloro o un átomo de bromo,

preferentemente un átomo de cloro.

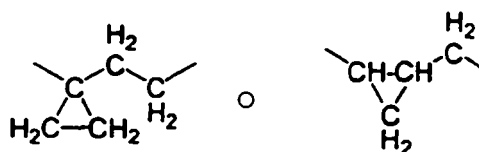
(b) En la presente invención, R² es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo (alcoxi C₁ a C₃) alquilo C₁ a C₃, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo) o un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo,

más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etoxicarbonilo o un grupo trimetilsililo,

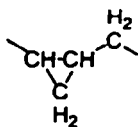
más preferentemente todavía un átomo de hidrógeno.

(c) En la presente invención, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cada uno independientemente representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₄ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo alquiltio C₁ a C₃ o un grupo alcoxiimino C₁ a C₃), un grupo alquenilo C₂ a C₃, un grupo alquinilo C₂ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₅ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁ a C₃ y un grupo alquiltio C₁ a C₃), un grupo bicicloalquilo C₆ a C₇, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un átomo de flúoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúoro, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el

heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ y un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo haloalcoxi C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo piridaziniloxi sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alcoxi C₁ a C₃) o un grupo alquiltio C₁ a C₃, o dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH-, -OCH=C(CH₃)-, -SCH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-,



más preferentemente representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₄ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es de 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C₃ a C₄ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es el mismo 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₂, un grupo ciclopropilo y un grupo alcoxi C₁ a C₂), un grupo ciano, un grupo alcocarbonilo C₂ a C₃, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁ a C₃ o un grupo trifluorometoxi, o dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH- o



, siempre que R³ no sea un átomo de hidrógeno,

más preferentemente todavía representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es el mismo 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro y un grupo alquilo C₁ a C₂), un grupo ciano o un grupo alcoxi C₁ a C₂, o dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂- o -OCH=CH-, siempre que R³ no sea un átomo de hidrógeno,

preferentemente representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son dos átomos de cloro) o un grupo metoxi, o dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂-, siempre que R³ no sea un átomo de hidrógeno,

más preferentemente R³ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo metoxi, y R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo metoxi, y R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

(d) En la presente invención, m y n son preferentemente 0 los dos.

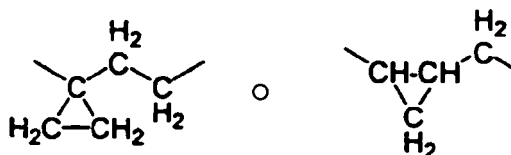
El compuesto (I) de la presente invención es preferentemente un compuesto en donde

(1a) R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es de 1 a 3 átomos de flúor), un grupo ciclopropilo, un grupo alquenilo C₂ a C₃, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo di(alquil C₁ a C₃)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo),

un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es de 1 a 3 átomos de flúor), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo) o el grupo pirazoliloxi sustituido (en donde el sustituyente es un grupo benzoilo sustituidos por dos átomos de cloro y dos grupos alquilo C₁ a C₃),

(1b) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo (alcoxi C₁ a C₃)alquilo C₁ a C₃, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo alcóxicarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo) o un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo,

(1c) R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₄ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo alquiltio C₁ a C₃ o un grupo alcoxiimino C₁ a C₃), un grupo alqueno C₂ a C₃, un grupo alquino C₂ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₅ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁ a C₃ y un grupo alquiltio C₁ a C₃), un grupo bicicloalquilo C₆ a C₇, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo alcóxicarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 o 2 átomos de nitrógeno más, y los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ y un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo haloalcoxi C₁ a C₃ (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo piridaziniloxi sustituido por sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo alcoxi C₁ a C₃) o un grupo alquiltio C₁ a C₃, o dos adyacentes de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH-, -OCH=C(CH₃)-, -SCH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-,



(1d) m y n son 0 los dos,

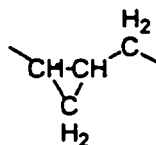
más preferentemente un compuesto en donde

(2a) R¹ es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano,

ES 2 330 089 T3

(2b) R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etoxicarbonilo o un grupo trimetilsililo,

(2c) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C_1 a C_4 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es de 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es el mismo 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_2 , un grupo ciclopropilo y un grupo alcoxi C_1 a C_2), un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo C_2 a C_3 , un grupo nitro, un grupo alcoxi C_1 a C_3 o un grupo trifluorometoxi, o dos adyacentes de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 forman juntos un grupo representado por $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-OCH=CH-$ o



siempre que R^3 no sea un átomo de hidrógeno,

(2d) m y n son 0 los dos,

más preferentemente todavía un compuesto en donde

(3a) R^1 es un átomo de cloro o un átomo de bromo,

(3b) R^2 es un átomo de hidrógeno,

(3c) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es el mismo 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por un átomo de cloro y un grupo alquilo C_1 a C_2), un grupo ciano o un grupo alcoxi C_1 a C_2 , o dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 adyacentes forman juntos un grupo representado por $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-OCH=CH-$, siempre que R^3 no sea un átomo de hidrógeno,

(3d) m y n son 0 los dos,

en particular, preferentemente un compuesto en donde

(4a) R^1 es un átomo de cloro,

(4b) R^2 es un átomo de hidrógeno,

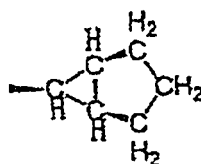
(4c) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de fluro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son dos átomos de cloro) o un grupo metoxi, o dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 adyacentes forman juntos un grupo representado por $-CH_2CH_2CH_2-$, siempre que R^3 no sea un átomo de hidrógeno,

(4d) m y n son 0 los dos.

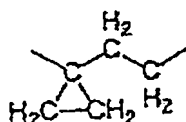
En la siguiente Tabla 1 se ejemplifican varios compuestos representativos de la presente invención, pero tales ejemplos no limitan la presente invención.

A continuación, en R^3 a R^7 , "H" significa que todos los R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son átomos de hidrógeno, en R^3 a R^7 , "2-Cl" significa que R^3 es un átomo de cloro, "Me" representa un grupo metilo, "Et" representa un grupo etilo, "Pr" representa un grupo propilo, "iPr" representa un grupo isopropilo, "cPr" representa un grupo ciclopropilo, "Bu" representa un grupo butilo, "iBu" representa un grupo isobutilo, "nsBu" representa un grupo s-butilo, "tBu" representa un grupo terc-butilo, "cBu" representa un grupo ciclobutilo, "Pen" representa un grupo pentilo, "cPen" representa un grupo ciclopentilo, "neoPen" representa un grupo neopentilo, "Hx" representa un grupo hexilo, "cHx" representa un grupo ciclohexilo, en R^3 a R^7 , "2- $CH_2CH_2CH_2$ -3" significa que R^3 y R^4 son un grupo trimetileno y forman un anillo de 5 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos, " $=N-OMe$ " representa un

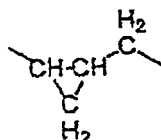
grupo metoxiimino, “=O” representa un grupo carbonilo junto con el/los átomo(s) de carbono al que están unidos, “SO₂ (Ph-4-Me)” representa un grupo p-tolilsulfonilo, “cPr-1-F” representa un grupo 1-fluorociclopropilo, “cPr-cis-2-(CH₂)₃-cis-3” representa un grupo representado por



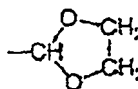
“C(-CH₂CH₂-)-CH₂CH₂” representa un grupo representado por



“CH(CH₂)CH-CH₂” representa un grupo representado por



“CH(OCH₂)₂” representa un grupo representado por



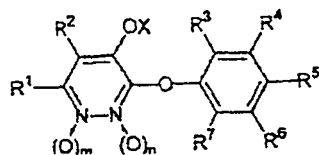
“Fur” representa un grupo furilo, “Thi” representa un grupo tienilo, “Pir” representa un grupo piridilo, “Azr” representa un grupo aziridinilo, “Pird” representa un grupo pirrolidinilo, “Pirr” representa un grupo pirrolilo, “Pyza” representa un grupo pirazolilo, “Thiz” representa un grupo tiazolilo, “Pyzn” representa un grupo piridazinilo, “Np” representa un grupo naftilo, “1-Ad” representa un grupo 1-adamantilo, “Ioxa” representa un grupo isoxazolilo, “Tdia” representa un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, “Bfur” representa un grupo 1-benzofuranilo, “Bthi” representa un grupo 1-benzotienilo, “Bthia” representa un grupo 1,3-benzotiazolilo, “Boxaz” representa un grupo 1,3-benzodioxolilo, “Iqu” representa un grupo isquinolilo, “Azet” representa un grupo azetidino, “Ppri” representa un grupo piperidilo, “1-Ppri-4-OCH₂CH₂O-4” representa un grupo representado por la fórmula:



“Ppra” representa un grupo piperadinilo, “Morp” representa un grupo morfolinilo, “Tmor” representa un grupo tiomorfolinilo, “Carb” representa un grupo carbazolilo, “Pthia” representa un grupo fenotiazinilo, “Thpy” representa un grupo tetrahydro-2H-pirano, “Q¹” representa un grupo oxiranilo, “Q²” representa un grupo benzoxazolilo, “Q³” representa un grupo benzotiazolilo, “Q⁴” representa un grupo fluorenilo, “Q⁵” representa un grupo 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, “Q⁶” representa un grupo 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinilo, “Q⁷” representa un grupo 6-cloro-3-(2-isopropilfenoxi)-4-piridazinilo, “Q⁸” representa un grupo 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinilo, “Q⁹” representa un grupo 6-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-piridazinilo,

“Q¹⁰” representa un grupo 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinilo, “Q¹¹” representa un grupo 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo, “Q¹²” representa un grupo 4-[2-cloro-3-(metoxycarbonil)-4-(metilsulfonil)benzoil]-1-etil-1H-pirazol-5-ilo, “Q¹³” representa un grupo 4-(2,4-dicloro-3-metilbenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, “Q¹⁴” representa un grupo 2-[2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil]-3-oxo-1-ciclohexen-1-ilo, “Q¹⁵” representa un grupo 2-[4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoil]-3-oxo-1-ciclohexen-1-ilo, “Q¹⁶” representa un grupo 2-ciano-1-ciclopropil-3-[2-(metilsulfonil)-4-(trifluorometil)fenil]-3-oxo-1-propenilo, “Q¹⁷” representa un grupo 3-[4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil]-2-ciano-1-ciclopropil-3-oxo-1-propenilo, y “Q¹⁸” representa un grupo 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, respectivamente.

TABLA 1



Nº de Compuesto	R ¹	R ²	X	R ³ a R ⁷	m	n
2	H	H	H	2-Cl	0	0
3	H	H	H	2-Br	0	0
4	H	H	H	2-I	0	0
5	H	H	H	2-Me	0	0
6	H	H	H	2-iPr	0	0
7	H	H	H	2-cPr	0	0
8	H	H	H	2-cBu	0	0
9	H	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
10	H	H	H	2-cPr, 5-Me	0	0
11	H	H	H	2-OMe, 5-Me	0	0
12	H	H	H	2-F, 6-iPr	0	0
13	H	H	H	2-Cl, 6-cPr	0	0
14	H	H	H	2-Br, 6-Me	0	0
15	H	H	H	2-I, 6-Me	0	0
16	H	H	H	2, 6-Me ₂	0	0
17	H	H	H	2-Me, 6-Et	0	0
18	H	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
19	H	H	H	2, 6-cPr ₂	0	0
20	H	H	H	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
21	H	H	H	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

5	22	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Cl	0	0
	23	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Br	0	0
	24	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-I	0	0
	25	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me	0	0
10	26	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-iPr	0	0
	27	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr	0	0
	28	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cBu	0	0
15	29	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	30	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
20	31	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
	32	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
	33	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
25	34	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
	35	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-I, 6-Me	0	0
30	36	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2, 6-Me ₂	0	0
	37	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
	38	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
35	39	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2, 6-cPr ₂	0	0
	40	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
40	41	H	H	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 5, 6-Me ₂	0	0
	42	H	Cl	H	2-Cl	0	0
	43	H	Cl	H	2-Br	0	0
45	44	H	Cl	H	2-I	0	0
	45	H	Cl	H	2-Me	0	0
	46	H	Cl	H	2-Et	0	0
50	47	H	Cl	H	2-iPr	0	0
	48	H	Cl	H	2-cPr	0	0
55	49	H	Cl	H	2-cBu	0	0
	50	H	Cl	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	51	H	Cl	H	2-cPr, 5-Me	0	0
60	52	H	Cl	H	2-OMe, 5-Me	0	0
	53	H	Cl	H	2-F, 6-iPr	0	0
65	54	H	Cl	H	2-Cl, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

	55	H	Cl	H	2-Br, 6-Me	0	0
5	56	H	Cl	H	2-I, 6-Me	0	0
	57	H	Cl	H	2, 6-Me ₂	0	0
	58	H	Cl	H	2-Me, 6-Et	0	0
10	59	H	Cl	H	2-Me, 6-cPr	0	0
	60	H	Cl	H	2,6-cPr ₂	0	0
15	61	H	Cl	H	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	62	H	Cl	H	2-cPr, 5, 6-Me ₂	0	0
	63	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Cl	0	0
20	64	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Br	0	0
	65	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-I	0	0
25	66	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me	0	0
	67	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-iPr	0	0
	68	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr	0	0
30	69	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cBu	0	0
	70	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
35	71	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
	72	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
	73	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
40	74	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
	75	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
45	76	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-I, 6-Me	0	0
	77	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
	78	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
50	79	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
	80	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2,6-cPr ₂	0	0
	81	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
55	82	H	Cl	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 5, 6-Me ₂	0	0
	83	H	SiMe ₃	H	2-Cl	0	0
60	84	H	SiMe ₃	H	2-Br	0	0
	85	H	SiMe ₃	H	2-I	0	0
	86	H	SiMe ₃	H	2-Me	0	0
65	87	H	SiMe ₃	H	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

	88	H	SiMe ₃	H	2-cPr	0	0
5	89	H	SiMe ₃	H	2-cBu	0	0
	90	H	SiMe ₃	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	91	H	SiMe ₃	H	2-cPr, 5-Me	0	0
10	92	H	SiMe ₃	H	2-OMe, 5-Me	0	0
	93	H	SiMe ₃	H	2-F, 6-iPr	0	0
15	94	H	SiMe ₃	H	2-Cl, 6-cPr	0	0
	95	H	SiMe ₃	H	2-Br, 6-Me	0	0
	96	H	SiMe ₃	H	2-I, 6-Me	0	0
20	97	H	SiMe ₃	H	2,6-Me ₂	0	0
	98	H	SiMe ₃	H	2-Me, 6-Et	0	0
25	99	H	SiMe ₃	H	2-Me, 6-cPr	0	0
	100	H	SiMe ₃	H	2,6-cPr ₂	0	0
	101	H	SiMe ₃	H	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
30	102	H	SiMe ₃	H	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
	103	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Cl	0	0
	104	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Br	0	0
35	105	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-I	0	0
	106	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me	0	0
40	107	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-iPr	0	0
	108	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr	0	0
	109	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cBu	0	0
45	110	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	111	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
50	112	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
	113	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
	114	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
55	115	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
	116	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-I, 6-Me	0	0
60	117	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
	118	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
	119	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
65	120	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2,6-cPr ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

5	121	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	122	H	SiMe ₃	SO ₂ (PH-4-Me)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
	123	Cl	H	H	H	0	0
	124	Cl	H	H	2-F	0	0
10	125	Cl	H	H	2-Cl	0	0
	126	Cl	H	H	2-Br	0	0
15	127	Cl	H	H	2-I	0	0
	128	Cl	H	H	2-Me	0	0
	129	Cl	H	H	2-Me	1	0
20	130	Cl	H	H	2-Et	0	0
	131	Cl	H	H	2-Pr	0	0
25	132	Cl	H	H	2-iPr	0	0
	133	Cl	H	H	2-Bu	0	0
	134	Cl	H	H	2-iBu	0	0
30	135	Cl	H	H	2-sBu	0	0
	136	Cl	H	H	2-tBu	0	0
	137	Cl	H	H	2-Pen	0	0
35	138	Cl	H	H	2-Hx	0	0
	139	Cl	H	H	2-cPr	0	0
40	140	Cl	H	H	2-(cPr-1-F)	0	0
	141	Cl	H	H	2-(cPr-1-C1)	0	0
	142	Cl	H	H	2-(cPr-1-Br)	0	0
45	143	Cl	H	H	2-(cPr-1-I)	0	0
	144	Cl	H	H	2-(cPr-1-Me)	0	0
50	145	Cl	H	H	2-(cPr-1-Et)	0	0
	146	Cl	H	H	2-(cPr-1-Pr)	0	0
	147	Cl	H	H	2-(cPr-1-iPr)	0	0
55	148	Cl	H	H	2-(cPr-1-Bu)	0	0
	149	Cl	H	H	2-(cPr-1-tBu)	0	0
60	150	Cl	H	H	2-(cPr-1-Hx)	0	0
	151	Cl	H	H	2-(cPr-1-cPr)	0	0
	152	Cl	H	H	2-(cPr-1-cBu)	0	0
65	153	Cl	H	H	2-(cPr-1-cPen)	0	0

ES 2 330 089 T3

5	154	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ F)	0	0
	155	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ Cl)	0	0
	156	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ Br)	0	0
	157	Cl	H	H	2-(cPr-1-CHF ₂)	0	0
10	158	Cl	H	H	2-(cPr-1-CF ₃)	0	0
	159	Cl	H	H	2-(cPr-1-CCl ₃)	0	0
15	160	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ CF ₃)	0	0
	161	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ CCl ₃)	0	0
	162	Cl	H	H	2-(oPr-1-CH=CH ₂)	0	0
20	163	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ OMe)	0	0
	164	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ OEt)	0	0
	165	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ OiPr)	0	0
25	166	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ SMe)	0	0
	167	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ SEt)	0	0
30	168	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ S-iPr)	0	0
	169	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ SOMe)	0	0
	170	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ SOEt)	0	0
35	171	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ SO ₂ Me)	0	0
	172	Cl	H	H	2-(cPr-1-CH ₂ SO ₂ Et)	0	0
40	173	Cl	H	H	2-(cPr-1-CN)	0	0
	174	Cl	H	H	2-{cPr-1-C(XNOMe)Me}	0	0
45	175	Cl	H	H	2-(cPr-1-COMe)	0	0
	176	Cl	H	H	2-(cPr-1-COEt)	0	0
50	177	Cl	H	H	2-(cPr-1-COPh)	0	0
	178	Cl	H	H	2-(cPr-1-CO ₂ H)	0	0
	179	Cl	H	H	2-(cPr-1-CO ₂ Me)	0	0
55	180	Cl	H	H	2-(cPr-1-CO ₂ Et)	0	0
	181	Cl	H	H	2-(cPr-1-CONH ₂)	0	0
	182	Cl	H	H	2-(cPr-1-CONMe ₂)	0	0
60	183	Cl	H	H	2-(cPr-1-CONEO)	0	0
	184	Cl	H	H	2-(cPr-1-Ph)	0	0
65	185	Cl	H	H	2 {cPr 1 (Ph 2 F)}	0	0

ES 2 330 089 T3

5	186	Cl	H	H	2 {cPr 1 (Ph 2 CO)}	0	0
	187	Cl	H	H	2 {cPr 1 (Ph 2 Me)}	0	0
	188	Cl	H	H	2 {cPr 1 (Ph 4 CO)}	0	0
	189	Cl	H	H	2 {cPr 1 (Ph 4 Me)}	0	0
10	190	Cl	H	H	2-{cPr-1-(2-Fur)}	0	0
	191	Cl	H	H	2-{cPr-1-(2-Thi)}	0	0
	192	Cl	H	H	2-{cPr-1-(2-Pyr)}	0	0
15	193	Cl	H	H	2-(cPr-1-NH ₂)	0	0
	194	Cl	H	H	2-(cPr-1-NHMe)	0	0
20	195	Cl	H	H	2-(cPr-1-NMe ₂)	0	0
	196	Cl	H	H	2-(cPr-1-NHCOMe)	0	0
	197	Cl	H	H	2-(cPr-1-NHCO ₂ Me)	0	0
25	198	Cl	H	H	2-(cPr-1-NHCONMe ₂)	0	0
	199	Cl	H	H	2-(cPr-1-NHSO ₂ Me)	0	0
30	200	Cl	H	H	2-(cPr-1-NO ₂)	0	0
	201	Cl	H	H	2-(cPr-1-OH)	0	0
	202	Cl	H	H	2-(cPr-1-OMe)	0	0
35	203	Cl	H	H	2-(cPr-1-OEt)	0	0
	204	Cl	H	H	2-(cPr-1-OCF ₃)	0	0
40	205	Cl	H	H	2-(cPr-1-OPH)	0	0
	206	Cl	H	H	2-(cPr-1-SMe)	0	0
	207	Cl	H	H	2-(cPr-1-SEt)	0	0
45	208	Cl	H	H	2-(cPr-1-SPH)	0	0
	209	Cl	H	H	2-(cPr-1-SOMe)	0	0
50	210	Cl	H	H	2-(cPr-1-SOEt)	0	0
	211	Cl	H	H	2-(cPr-1-SO ₂ Me)	0	0
	212	Cl	H	H	2-(cPr-1-SO ₂ Et)	0	0
55	213	Cl	H	H	2-(cPr-2-F)	0	0
	214	Cl	H	H	2-(cPr-2-Cl)	0	0
60	215	Cl	H	H	2-(cPr-2-Br)	0	0
	216	Cl	H	H	2-(cPr-2-I)	0	0
	217	Cl	H	H	2-(cPr-2-Me)	0	0
65	218	Cl	H	H	2-(cPr-2-Et)	0	0

ES 2 330 089 T3

5	219	Cl	H	H	2-(cPr-2-Pr)	0	0
	220	Cl	H	H	2-(cPr-2-iPr)	0	0
	221	Cl	H	H	2-(cPr-2-Bu)	0	0
	222	Cl	H	H	2-(cPr-2-tBu)	0	0
10	223	Cl	H	H	2-(cPr-2-Hx)	0	0
	224	Cl	H	H	2-(cPr-2-cPr)	0	0
15	225	Cl	H	H	2-(cPr-2-CF ₃)	0	0
	226	Cl	H	H	2-(cPr-2-CN)	0	0
	227	Cl	H	H	2-(cPr-2-O-120Me)	0	0
20	228	Cl	H	H	2-(cPr-2-O-120Et)	0	0
	229	Cl	H	H	2-{cPr-2- C(=NOMe)Me}	0	0
25	230	Cl	H	H	2-(cPr-2-COMe)	0	0
	231	Cl	H	H	2-(cPr-2-COEt)	0	0
30	232	Cl	H	H	2-(cPr-2-COPH)	0	0
	233	Cl	H	H	2-(cPr-2-OO ₂ 1-I)	0	0
	234	Cl	H	H	2-(cPr-2-CO ₂ Me)	0	0
35	235	Cl	H	H	2-(cPr-2-CO ₂ Et)	0	0
	236	Cl	H	H	2-(cPr-2-CONH ₂)	0	0
40	237	Cl	H	H	2-(cPr-2-CONMe ₂)	0	0
	238	Cl	H	H	2-(cPr-2-CONEt ₂)	0	0
	239	Cl	H	H	2-(cPr-2-NH ₂)	0	0
45	240	Cl	H	H	2-(cPr-2-NHMe)	0	0
	241	Cl	H	H	2-(cPr-2-NMe ₂)	0	0
50	242	Cl	H	H	2-(cPr-2-NHCOMe)	0	0
	243	Cl	H	H	2-(cPr-2-NHCO ₂ Me)	0	0
	244	Cl	H	H	2-(cPr-2-NHCONMe ₂)	0	0
55	245	Cl	H	H	2-(cPr-2-NHSO ₂ Me)	0	0
	246	Cl	H	H	2-(cPr-2-NO ₂)	0	0
60	247	Cl	H	H	2-(cPr-2-0H)	0	0
	248	Cl	H	H	2-(cPr-2-OMe)	0	0
	249	Cl	H	H	2-(cPr-2-OEt)	0	0
65	250	Cl	H	H	2-(cPr-2-OCF ₃)	0	0

ES 2 330 089 T3

251	Cl	H	H	2-(cPr-2-OPH)	0	0
252	Cl	H	H	2-(cPr-2-SMe)	0	0
253	Cl	H	H	2-(cPr-2-SEt)	0	0
254	Cl	H	H	2-(cPr-2-SPH)	0	0
255	Cl	H	H	2-(cPr-2-SOMe)	0	0
256	Cl	H	H	2-(cPr-2-SOEt)	0	0
257	Cl	H	H	2-(cPr-2-SO ₂ Me)	0	0
258	Cl	H	H	2-(cPr-2-SO ₂ Et)	0	0
259	Cl	H	H	2-(cPr-1,2-Me ₂)	0	0
260	Cl	H	H	2 (cPr 1 Me 2 Et)	0	0
261	Cl	H	H	2 (cPr 1 Et 2 Me)	0	0
262	Cl	H	H	2-(cPr-1,2-Et ₂)	0	0
263	Cl	H	H	2-{cPr-1,2-(CN) ₂ }	0	0
264	Cl	H	H	2-(cPr-2,2-F ₂)	0	0
265	Cl	H	H	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
266	Cl	H	H	2-(cPr-2,2-Br ₂)	0	0
267	Cl	H	H	2-(cPr-2,2-Me ₂)	0	0
268	Cl	H	H	2-{cPr-2,2-(CN) ₂ }	0	0
269	Cl	H	H	2 (cPr 2 cis 3 cis Me ₂)	0	0
270	Cl	H	H	2 (cPr 2 cis 3 trans Me ₂)	0	0
271	Cl	H	H	2-(cPr-2-trans-3-trans-Me ₂)	0	0
272	Cl	H	H	2 {cPr cis 2 (CH ₂) ₃ -cis-3}	0	0
273	Cl	H	H	2-{cPr-trans-2-(CH ₂) ₃ -trans-3}	0	0
274	Cl	H	H	2 {cPr cis 2 (CH ₂) ₄ -cis-3}	0	0
275	Cl	H	H	2-(cPr-trans-2-(CH ₂) ₄ -trans-3)	0	0
276	Cl	H	H	2-{cPr-2,3-(CN) ₂ }	0	0
277	Cl	H	H	2-(cPr-1,2,2-Me ₃)	0	0

ES 2 330 089 T3

5	278	Cl	H	H	2-(cPr-1,2,3-Me3)	0	0
	279	Cl	H	H	2-(cPr-2,2,3-cis-Me3)	0	0
10	280	Cl	H	H	2-(cPr-2,2,3-trans-Me3)	0	0
	281	Cl	H	H	2-(cPr-1,2,2,3-Me4)	0	0
	282	Cl	H	H	2-(cPr-2,2,3,3-Me4)	0	0
15	283	Cl	H	H	2-(cPr-1,2,2,3,3-Me5)	0	0
	284	Cl	H	H	2-cBu	0	0
	285	Cl	H	H	2-(cBu-1-Me)	0	0
20	286	Cl	H	H	2-(cBu-1-CH=CH2)	0	0
	287	Cl	H	H	2-(cBu-1-CN)	0	0
25	288	Cl	H	H	2-(cBu-1-CO ₂ H)	0	0
	289	Cl	H	H	2-(cBu-1-COMe)	0	0
	290	Cl	H	H	2-(cBu-1-CO ₂ Me)	0	0
30	291	Cl	H	H	2-(cBu-1-NH ₂)	0	0
	292	Cl	H	H	2-cPen	0	0
	293	Cl	H	H	2-cHx	0	0
35	294	Cl	H	H	2-CH ₂ F	0	0
	295	Cl	H	H	2-CH ₂ Cl	0	0
40	296	Cl	H	H	2-CH ₂ Br	0	0
	297	Cl	H	H	2-CHF ₂	0	0
	298	Cl	H	H	2-CHCl ₂	0	0
45	299	Cl	H	H	2-CHBr ₂	0	0
	300	Cl	H	H	2-CF ₃	0	0
50	301	Cl	H	H	2-CCl ₃	0	0
	302	Cl	H	H	2-CBr ₃	0	0
	303	Cl	H	H	2-CH=CH ₂	0	0
55	304	Cl	H	H	2-CMe-CH ₂	0	0
	305	Cl	H	H	2-CH=CHMe	0	0
60	306	Cl	H	H	2-CH=CHCN	0	0
	307	Cl	H	H	2-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
	308	Cl	H	H	2-C CH	0	0
65	309	Cl	H	H	2-C CMe	0	0

ES 2 330 089 T3

	310	Cl	H	H	2-C CSiMe3	0	0
5	311	Cl	H	H	2-CH ₂ cPr	0	0
	312	Cl	H	H	2-CH ₂ cBu	0	0
	313	Cl	H	H	2-CH ₂ cPen	0	0
10	314	Cl	H	H	2-CH ₂ CHx	0	0
	315	Cl	H	H	2-CH ₂ PH	0	0
15	316	Cl	H	H	2-CH ₂ CN	0	0
	317	Cl	H	H	2-CHMeCN	0	0
	318	Cl	H	H	2-CMe ₂ CN	0	0
20	319	Cl	H	H	2-CH ₂ COMe	0	0
	320	Cl	H	H	2-CH ₂ CO ₂ Me	0	0
	321	Cl	H	H	2-CHMeCO ₂ Me	0	0
25	322	Cl	H	H	2-CH ₂ CO ₂ Et	0	0
	323	Cl	H	H	2-CHMeCO ₂ Et	0	0
30	324	Cl	H	H	2-CH ₂ OMe	0	0
	325	Cl	H	H	2-CH ₂ OEt	0	0
	326	Cl	H	H	2-CH ₂ SMe	0	0
35	327	Cl	H	H	2-CH ₂ SO ₂ Et	0	0
	328	Cl	H	H	2-CH(OMe) ₂	0	0
40	329	Cl	H	H	2-CH(OCH ₂) ₂	0	0
	330	Cl	H	H	2-CN	0	0
	331	Cl	H	H	2-CH-NOH	0	0
45	332	Cl	H	H	2-CH-NOMe	0	0
	333	Cl	H	H	2-CMe-NOH	0	0
	334	Cl	H	H	2-CMe-NOMe	0	0
50	335	Cl	H	H	2-CHO	0	0
	336	Cl	H	H	2-COMe	0	0
55	337	Cl	H	H	2-COtBu	0	0
	338	Cl	H	H	2-COPH	0	0
	339	Cl	H	H	2-CO ₂ Me	0	0
60	340	Cl	H	H	2-CO ₂ tBu	0	0
	341	Cl	H	H	2-CO ₂ H	0	0
65	342	Cl	H	H	2-CONH ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

	343	Cl	H	H	2-CONMe ₂	0	0
5	344	Cl	H	H	2-PH	0	0
	345	Cl	H	H	2-(PH-2-Cl)	0	0
	346	Cl	H	H	2-(PH-2-Me)	0	0
10	347	Cl	H	H	2-(PH-2-CF ₃)	0	0
15	348 (Isóme ro A)	Cl	H	H	2-(PH-3-CF ₃)	0	0
20	349 (Isóme ro B)	Cl	H	H	2-(PH-3-CF ₃)	0	0
25	350	Cl	H	H	2-(1-Azr)	0	0
	351	Cl	H	H	2-(2-Azr)	0	0
30	352	Cl	H	H	2 {2 Azr 1 SO ₂ (PH-4-Me)}	0	0
	353	Cl	H	H	2-(2-Q1-2-Me)	0	0
	354	Cl	H	H	2-(2-Q1-3-Me)	0	0
35	355	Cl	H	H	2-(1-Pyrd)	0	0
	356	Cl	H	H	2-(1-Pyrr)	0	0
40	357	Cl	H	H	2-(2-Fur)	0	0
	358	Cl	H	H	2-(3-Fur)	0	0
	359	Cl	H	H	2-(2-THi)	0	0
45	360	Cl	H	H	2-(2-THi-3-C1)	0	0
	361	Cl	H	H	2-(3-THi)	0	0
	362	Cl	H	H	2-(1-Piza)	0	0
50	363	Cl	H	H	2-(1-Piza-3-Me)	0	0
	364	Cl	H	H	2-(1-Piza-3,5-Me ₂)	0	0
55	365	Cl	H	H	2-(1-Piza-3-CF ₃)	0	0
	366	Cl	H	H	2-(1-Piza-4-CF ₃)	0	0
	367	Cl	H	H	2-(1-Piza-5-CF ₃)	0	0
60	368	Cl	H	H	2-(3-Piza-1-SO ₂ NMe ₂)	0	0
	369	Cl	H	H	2-(5-Piza-1-SO ₂ NMe ₂)	0	0
65	370	Cl	H	H	2-(2-THiz-4-Me)	0	0

ES 2 330 089 T3

371	Cl	H	H	2-(2-Pyr)	0	0
372	Cl	H	H	2-(3-Pyr)	0	0
373	Cl	H	H	2-(4-Pyr)	0	0
374	Cl	H	H	2-(1-Pyr-2-OH)	0	0
375	Cl	H	H	2-(2-Q ²)	0	0
376	Cl	H	H	2-(2-Q ³)	0	0
377	Cl	H	H	2-NH ₂	0	0
378	Cl	H	H	2-NHMe	0	0
379	Cl	H	H	2-NMe ₂	0	0
380	Cl	H	H	2-NHCOMe	0	0
381	Cl	H	H	2-NHCO ₂ Me	0	0
382	Cl	H	H	2-NHCONMe ₂	0	0
383	Cl	H	H	2-NO ₂	0	0
384	Cl	H	H	2-OH	0	0
385	Cl	H	H	2-OMe	0	0
386	Cl	H	H	2-OEt	0	0
387	Cl	H	H	2-OiPr	0	0
388	Cl	H	H	2-OtBu	0	0
389	Cl	H	H	2-0CH ₂ F	0	0
390	Cl	H	H	2-0CHF ₂	0	0
391	Cl	H	H	2-OCF ₃	0	0
392	Cl	H	H	2-OCH ₂ CF ₃	0	0
393	Cl	H	H	2-OCH ₂ CC13	0	0
394	Cl	H	H	2-OCH ₂ OMe	0	0
395	Cl	H	H	2-OCH ₂ OEt	0	0
396	Cl	H	H	2-OCH ₂ CH ₂ OMe	0	0
397	Cl	H	H	2-OCH ₂ CH ₂ OEt	0	0
398	Cl	H	H	2-OPH	0	0
399	Cl	H	H	2-O(PH-2-OH)	0	0
400	Cl	H	H	2 O{PH 2 O(3 Pizn 6 C1 4 OEt)}	0	0
401	Cl	H	H	2-SMe	0	0
402	Cl	H	H	2-SEt	0	0

ES 2 330 089 T3

403	Cl	H	H	2-S-iPr	0	0
404	Cl	H	H	2-SOMe	0	0
405	Cl	H	H	2-SOEt	0	0
406	Cl	H	H	2-SO ₂ Me	0	0
407	Cl	H	H	2-SO ₂ Et	0	0
408	Cl	H	H	2-SiMe ₃	0	0
409	Cl	H	H	3-F	0	0
410	Cl	H	H	3-C1	0	0
411	Cl	H	H	3-Br	0	0
412	Cl	H	H	3-I	0	0
413	Cl	H	H	3-Me	0	0
414	Cl	H	H	3-Et	0	0
415	Cl	H	H	3-iPr	0	0
416	Cl	H	H	3-tBu	0	0
417	Cl	H	H	3-cPr	0	0
418	Cl	H	H	3-CF ₃	0	0
419	Cl	H	H	3-(2-Fur)	0	0
420	Cl	H	H	3-CN	0	0
421	Cl	H	H	3-CHO	0	0
422	Cl	H	H	3-COMe	0	0
423	Cl	H	H	3-CO ₂ Me	0	0
424	Cl	H	H	3-NO ₂	0	0
425	Cl	H	H	3-OMe	0	0
426	Cl	H	H	4-F	0	0
427	Cl	H	H	4-C1	0	0
428	Cl	H	H	4-Br	0	0
429	Cl	H	H	4-I	0	0
430	Cl	H	H	4-Me	0	0
431	Cl	H	H	4-Et	0	0
432	Cl	H	H	4-iPr	0	0
433	Cl	H	H	4-tBu	0	0
434	Cl	H	H	4-cPr	0	0
435	Cl	H	H	4-OMe	0	0

ES 2 330 089 T3

436	Cl	H	H	4-SiMe ₃	0	0
437	Cl	H	H	2,3-F ₂	0	0
438	Cl	H	H	2-F,3-C1	0	0
439	Cl	H	H	2-F,3-Br	0	0
440	Cl	H	H	2-F,3-Me	0	0
441	Cl	H	H	2-F,3-CF ₃	0	0
442	Cl	H	H	2-Cl, 3-F	0	0
443	Cl	H	H	2,3-C1 ₂	0	0
444	Cl	H	H	2-C1, 3-Br	0	0
445	Cl	H	H	2-C1, 3-Me	0	0
446	Cl	H	H	2-C1, 3-CF ₃	0	0
447	Cl	H	H	2-C1, 3-OMe	0	0
448	Cl	H	H	2-Br, 3-F	0	0
449	Cl	H	H	2-Br, 3-C1	0	0
450	Cl	H	H	2-Br, 3-Me	0	0
451	Cl	H	H	2-Br, 3-CF ₃	0	0
452	Cl	H	H	2-Br, 3-OMe	0	0
453	Cl	H	H	2-Me, 3-F	0	0
454	Cl	H	H	2-Me, 3-C1	0	0
455	Cl	H	H	2-Me, 3-Br	0	0
456	Cl	H	H	2,3-Me ₂	0	0
457	Cl	H	H	2-Me, 3-CF ₃	0	0
458	Cl	H	H	2-Me, 3-NO ₂	0	0
459	Cl	H	H	2-Me, 3-OMe	0	0
460	Cl	H	H	2-Me, 3 O(3 Pizn 6 Cl 4 OH)	0	0
461	Cl	H	H	2-Et, 3-F	0	0
462	Cl	H	H	2-Et, 3-C1	0	0
463	Cl	H	H	2-Et, 3-Br	0	0
464	Cl	H	H	2-Et, 3-Me	0	0
465	Cl	H	H	2-iPr, 3-F	0	0
466	Cl	H	H	2-iPr, 3-C1	0	0
467	Cl	H	H	2-iPr, 3-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

	468	Cl	H	H	2-iPr, 3-Et	0	0
5	469	Cl	H	H	2-cPr, 3-F	0	0
	470	Cl	H	H	2-cPr, 3-C1	0	0
	471	Cl	H	H	2-cPr, 3-Br	0	0
10	472	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me	0	0
	473	Cl	H	H	2-cPr, 3-Et	0	0
	474	Cl	H	H	2-cPr, 3-CF ₃	0	0
15	475	Cl	H	H	2-cPr, 3-CN	0	0
	476	Cl	H	H	2-cPr, 3-CO ₂ Me	0	0
20	477	Cl	H	H	2-cPr, 3-NO ₂	0	0
	478	Cl	H	H	2-cPr, 3-OMe	0	0
	479	Cl	H	H	2-cBu, 3-F	0	0
25	480	Cl	H	H	2-cBu, 3-C1	0	0
	481	Cl	H	H	2-cBu, 3-Br	0	0
30	482	Cl	H	H	2-cBu, 3-Me	0	0
	483	Cl	H	H	2-CF ₃ , 3-F	0	0
	484	Cl	H	H	2-CF ₃ , 3-C1	0	0
35	485	Cl	H	H	2-CF ₃ , 3-Br	0	0
	486	Cl	H	H	2-CF ₃ , 3-Me	0	0
40	487	Cl	H	H	2-CN, 3-F	0	0
	488	Cl	H	H	2-CN, 3-C1	0	0
	489	Cl	H	H	2-CN, 3-Br	0	0
45	490	Cl	H	H	2-CN, 3-Me	0	0
	491	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 3-F	0	0
50	492	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 3-C1	0	0
	493	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 3-Br	0	0
	494	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 3-Me	0	0
55	495	Cl	H	H	2-NO ₂ , 3-F	0	0
	496	Cl	H	H	2-NO ₂ , 3-C1	0	0
60	497	Cl	H	H	2-NO ₂ , 3-Br	0	0
	498	Cl	H	H	2-NO ₂ , 3-Me	0	0
	499	Cl	H	H	2-OMe, 3-F	0	0
65	500	Cl	H	H	2-OMe, 3-C1	0	0

ES 2 330 089 T3

501	Cl	H	H	2-OMe, 3-Br	0	0
502	Cl	H	H	2-OMe, 3-Me	0	0
503	Cl	H	H	2-OMe, 3-OMe	0	0
504	Cl	H	H	2-CH ₂ -3	0	0
505	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ -3	0	0
506	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
507	Cl	H	H	2-CHMeCH ₂ CH ₂ -3	0	0
508	Cl	H	H	2-CH(OMe)CH ₂ CH ₂ -3	0	0
509	Cl	H	H	2-CH ₂ CHMeCH ₂ -3	0	0
510	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CHMe-3	0	0
511	Cl	H	H	2-CMe ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
512	Cl	H	H	2-C(OMe) ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
513	Cl	H	H	2-CH ₂ CMe ₂ CH ₂ -3	0	0
514	Cl	H	H	2-C(-CH ₂ CH ₂ H- CH ₂ CH ₂ -3	0	0
515	Cl	H	H	2-CH(CH ₂)CH-CH ₂ -3	0	0
516	Cl	H	H	2-CH ₂ -CH(CH ₂)CH-3	0	0
517	Cl	H	H	2-C(=O)CH ₂ CH ₂ -3	0	0
518	Cl	H	H	2-CH ₂ C(=O)CH ₂ -3	0	0
519	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ C(=O)-3	0	0
520	Cl	H	H	2-C(=NOMe)CH ₂ CH ₂ - 3	0	0
521	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
522	Cl	H	H	2-CHMeCH ₂ CH ₂ CH ₂ - 3	0	0
523	Cl	H	H	2-CMe ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
524	Cl	H	H	2-C(-CH ₂ CH ₂ H- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
525	Cl	H	H	2-CH(CH ₂)CH- CH ₂ CH ₂ -3	0	0
526	Cl	H	H	2- CH(OMe)CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 3	0	0

ES 2 330 089 T3

527	Cl	H	H	2-CH=CHCH=CH-3	0	0
528	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
529	Cl	H	H	2-CHMeCH ₂ O-3	0	0
530	Cl	H	H	2-CH ₂ CHMeO-3	0	0
531	Cl	H	H	2-CH=CH-O-3	0	0
532	Cl	H	H	2-CMeCH-O-3	0	0
533	Cl	H	H	2-CH=CMe-O-3	0	0
534	Cl	H	H	2-CH=CH-S-3	0	0
535 (Isóme ro A)	Cl	H	H	2-N-CHCH=CH-3	0	0
536 (Isóme ro B)	Cl	H	H	2-N-CHCH=CH-3	0	0
537	Cl	H	H	2-N=CH-O-3	0	0
538	Cl	H	H	2-NCMe-O-3	0	0
539	Cl	H	H	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
540	Cl	H	H	2-OCMe ₂ CH ₂ -3	0	0
541	Cl	H	H	2-OCH=CH-3	0	0
542	Cl	H	H	2-OCMeCH-3	0	0
543	Cl	H	H	2-OCF ₂ O-3	0	0
544	Cl	H	H	2-OCH ₂ O-3	0	0
545	Cl	H	H	2-OCHMeO-3	0	0
546	Cl	H	H	2-OCMe ₂ O-3	0	0
547	Cl	H	H	2-OCH ₂ CH ₂ O-3	0	0
548	Cl	H	H	2-OCH=N-3	0	0
549	Cl	H	H	2-OCMeN-3	0	0
550	Cl	H	H	2,4-F ₂	0	0
551	Cl	H	H	2-C1, 4-F	0	0
552	Cl	H	H	2,4-C1 ₂	0	0
553	Cl	H	H	2-Br, 4-F	0	0
554	Cl	H	H	2,4-Br ₂	0	0
555	Cl	H	H	2-Br, 4-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

556	Cl	H	H	2-Br, 4-tBu	0	0
557	Cl	H	H	2-Me, 4-F	0	0
558	Cl	H	H	2-Me, 4-C1	0	0
559	Cl	H	H	2,4-Me ₂	0	0
560	Cl	H	H	2-Et, 4-F	0	0
561	Cl	H	H	2-Et, 4-C1	0	0
562	Cl	H	H	2-Et, 4-I	0	0
563	Cl	H	H	2-Et, 4-Me	0	0
564	Cl	H	H	2-iPr, 4-F	0	0
565	Cl	H	H	2-iPr, 4-C1	0	0
566	Cl	H	H	2-iPr, 4-Br	0	0
567	Cl	H	H	2-tBu, 4-Me	0	0
568	Cl	H	H	2-cPr, 4-F	0	0
569	Cl	H	H	2-cPr, 4-C1	0	0
570	Cl	H	H	2-cPr, 4-Br	0	0
571	Cl	H	H	2-cPr, 4-Me	0	0
572	Cl	H	H	2-cPr, 4-Et	0	0
573	Cl	H	H	2-cPr, 4-CF ₃	0	0
574	Cl	H	H	2-cPr, 4-CN	0	0
575	Cl	H	H	2-cPr, 4-CO ₂ Me	0	0
576	Cl	H	H	2-cPr, 4-NO ₂	0	0
577	Cl	H	H	2-cPr, 4-OMe	0	0
578	Cl	H	H	2-cBu, 4-F	0	0
579	Cl	H	H	2-cBu, 4-C1	0	0
580	Cl	H	H	2-cBu, 4-Br	0	0
581	Cl	H	H	2-cBu, 4-Me	0	0
582	Cl	H	H	2-CF ₃ , 4-F	0	0
583	Cl	H	H	2-CF ₃ , 4-C1	0	0
584	Cl	H	H	2-CF ₃ , 4-Br	0	0
585	Cl	H	H	2-CF ₃ , 4-Me	0	0
586	Cl	H	H	2-CN, 4-F	0	0
587	Cl	H	H	2-CN, 4-C1	0	0
588	Cl	H	H	2-CN, 4-Br	0	0

ES 2 330 089 T3

589	Cl	H	H	2-CN, 4-Me	0	0
590	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 4-F	0	0
591	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 4-C1	0	0
592	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 4-Br	0	0
593	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 4-Me	0	0
594	Cl	H	H	2-NO ₂ , 4-F	0	0
595	Cl	H	H	2-NO ₂ , 4-C1	0	0
596	Cl	H	H	2-NO ₂ , 4-Br	0	0
597	Cl	H	H	2-NO ₂ , 4-Me	0	0
598	Cl	H	H	2-OMe, 4-F	0	0
599	Cl	H	H	2-OMe, 4-C1	0	0
600	Cl	H	H	2-OMe, 4-Br	0	0
601	Cl	H	H	2-OMe, 4-Me	0	0
602	Cl	H	H	2,4-(OMO ₂	0	0
603	Cl	H	H	2,5-F ₂	0	0
604	Cl	H	H	2-F, 5-C1	0	0
605	Cl	H	H	2-F, 5-Br	0	0
606	Cl	H	H	2-F, 5-I	0	0
607	Cl	H	H	2-F, 5-Me	0	0
608	Cl	H	H	2-F, 5-CF ₃	0	0
609	Cl	H	H	2-F, 5-OMe	0	0
610	Cl	H	H	2-C1, 5-F	0	0
611	Cl	H	H	2,5-C1 ₂	0	0
612	Cl	H	H	2-C1, 5-Br	0	0
613	Cl	H	H	2-C1, 5-I	0	0
614	Cl	H	H	2-C1, 5-Me	0	0
615	Cl	H	H	2-C1, 5-CF ₃	0	0
616	Cl	H	H	2-C1, 5-OMe	0	0
617	Cl	H	H	2-Me, 5-F	0	0
618	Cl	H	H	2-Me, 5-C1	0	0
619	Cl	H	H	2-Me, 5-Br	0	0
620	Cl	H	H	2-Me, 5-I	0	0
621	Cl	H	H	2,5-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

5	622	Cl	H	H	2-Me, 5-Et	0	0
	623	Cl	H	H	2-Me, 5-iPr	0	0
	624	Cl	H	H	2-Me, 5-CF ₃	0	0
	625	Cl	H	H	2-Me, 5-CN	0	0
10	626	Cl	H	H	2-Me, 5-CO ₂ H	0	0
	627	Cl	H	H	2-Me, 5-NET ₂	0	0
	628	Cl	H	H	2-Me, 5-NMe ₂	0	0
15	629	Cl	H	H	2-Me, 5-OMe	0	0
	630	Cl	H	H	2-Et, 5-F	0	0
20	631	Cl	H	H	2-Et, 5-C1	0	0
	632	Cl	H	H	2-Et, 5-Br	0	0
	633	Cl	H	H	2-Et, 5-Me	0	0
25	634	Cl	H	H	2-Et, 5-CN	0	0
	635	Cl	H	H	2-Et, 5-OMe	0	0
	636	Cl	H	H	2-iPr, 5-F	0	0
30	637	Cl	H	H	2-iPr, 5-C1	0	0
	638	Cl	H	H	2-iPr, 5-Br	0	0
35	639	Cl	H	H	2-iPr, 5-I	0	0
	640	Cl	H	H	2-iPr, 5-Me	0	0
40	641	Cl	H	H	2-iPr, 5-Et	0	0
	642	Cl	H	H	2-iPr, 5-iPr	0	0
	643	Cl	H	H	2-iPr, 5-CF ₃	0	0
45	644	Cl	H	H	2-iPr, 5-CN	0	0
	645	Cl	H	H	2-iPr, 5-OMe	0	0
50	646	Cl	H	H	2-tBu, 5-F	0	0
	647	Cl	H	H	2-tBu, 5-C1	0	0
	648	Cl	H	H	2-tBu, 5-Br	0	0
55	649	Cl	H	H	2-tBu, 5-I	0	0
	650	Cl	H	H	2-tBu, 5-Me	0	0
60	651	Cl	H	H	2-tBu, 5-Et	0	0
	652	Cl	H	H	2-tBu, 5-iPr	0	0
	653	Cl	H	H	2-tBu, 5-tBu	0	0
65	654	Cl	H	H	2-tBu, 5-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

655	Cl	H	H	2-tBu, 5-CF ₃	0	0
656	Cl	H	H	2-tBu, 5-CN	0	0
657	Cl	H	H	2-tBu, 5-OMe	0	0
658	Cl	H	H	2-cPr, 5-F	0	0
659	Cl	H	H	2-cPr, 5-Cl	0	0
660	Cl	H	H	2-cPr, 5-Br	0	0
661	Cl	H	H	2-cPr, 5-I	0	0
662	Cl	H	H	2-cPr, 5-Me	0	0
663	Cl	H	H	2-cPr, 5-Et	0	0
664	Cl	H	H	2-cPr, 5-iPr	0	0
665	Cl	H	H	2-cPr, 5-tBu	0	0
666	Cl	H	H	2-cPr, 5-CF ₃	0	0
667	Cl	H	H	2-cPr, 5-CN	0	0
668	Cl	H	H	2-cPr, 5-OMe	0	0
669	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-F	0	0
670	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-Cl	0	0
671	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-Br	0	0
672	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-I	0	0
673	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-Me	0	0
674	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-CN	0	0
675	Cl	H	H	2-CF ₃ , 5-OMe	0	0
676	Cl	H	H	2-CH=CH ₂ , 5-F	0	0
677	Cl	H	H	2-CH=CH ₂ , 5-Cl	0	0
678	Cl	H	H	2-CHCH ₂ , 5-Me	0	0
679	Cl	H	H	2-C-CHMe, 5-F	0	0
680	Cl	H	H	2-CH=CHMe, 5-Cl	0	0
681	Cl	H	H	2-CH=CHMe, 5-Me	0	0
682	Cl	H	H	2-CMe-CH ₂ , 5-F	0	0
683	Cl	H	H	2-CMe-CH ₂ , 5-Cl	0	0
684	Cl	H	H	2-CMe-CH ₂ , 5-Me	0	0
685	Cl	H	H	2-CN, 5-F	0	0
686	Cl	H	H	2-CN, 5-Cl	0	0
687	Cl	H	H	2-CN, 5-Br	0	0

ES 2 330 089 T3

688	Cl	H	H	2-CN, 5-I	0	0
689	Cl	H	H	2-CN, 5-Me	0	0
690	Cl	H	H	2-CN, 5-CS	0	0
691	Cl	H	H	2-CN, 5-OMe	0	0
692	Cl	H	H	2-CHO, 5-NMe ₂	0	0
693	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-F	0	0
694	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-Cl	0	0
695	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-Br	0	0
696	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-I	0	0
697	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-Me	0	0
698	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-CN	0	0
699	Cl	H	H	2-CO ₂ Me, 5-OMe	0	0
700	Cl	H	H	2-OMe, 5-F	0	0
701	Cl	H	H	2-OMe, 5-Cl	0	0
702	Cl	H	H	2-OMe, 5-Br	0	0
703	Cl	H	H	2-OMe, 5-I	0	0
704	Cl	H	H	2-OMe, 5-Me	0	0
705	Cl	H	H	2-OMe, 5-Et	0	0
706	Cl	H	H	2-OMe, 5-CF ₃	0	0
707	Cl	H	H	2-OMe, 5-CN	0	0
708	Cl	H	H	2-OMe, 5-NO ₂	0	0
709	Cl	H	H	2-OMe, 5-OMe	0	0
710	Cl	H	H	2,6-F ₂	0	0
711	Cl	H	H	2-F, 6-Cl	0	0
712	Cl	H	H	2-F, 6-Br	0	0
713	Cl	H	H	2-F, 6-I	0	0
714	Cl	H	H	2-F, 6-Me	0	0
715	Cl	H	H	2-F, 6-Et	0	0
716	Cl	H	H	2-F, 6-Pr	0	0
717	Cl	H	H	2-F, 6-iPr	0	0
718	Cl	H	H	2-F, 6-tBu	0	0
719	Cl	H	H	2-F, 6-cPr	0	0
720	Cl	H	H	2-F, 6-cBu	0	0

ES 2 330 089 T3

5	721	Cl	H	H	2-F, 6-cPen	0	0
	722	Cl	H	H	2-F, 6-CF ₃	0	0
	723	Cl	H	H	2-F, 6-CH ₂ OMe	0	0
	724	Cl	H	H	2-F, 6-CH ₂ OEt	0	0
10	725	Cl	H	H	2-F, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
	726	Cl	H	H	2-F, 6-CH ₂ SMe	0	0
15	727	Cl	H	H	2-F, 6-CH ₂ SEt	0	0
	728	Cl	H	H	2-F, 6-CHMeSEt	0	0
	729	Cl	H	H	2-F, 6-CN	0	0
20	730	Cl	H	H	2-F, 6-CO ₂ Me	0	0
	731	Cl	H	H	2-F, 6-NO ₂	0	0
25	732	Cl	H	H	2-F, 6-OMe	0	0
	733	Cl	H	H	2,6-Cl ₂	0	0
	734	Cl	H	H	2-Cl, 6-Br	0	0
30	735	Cl	H	H	2-Cl, 6-I	0	0
	736	Cl	H	H	2-Cl, 6-Me	0	0
	737	Cl	H	H	2-Cl, 6-Et	0	0
35	738	Cl	H	H	2-Cl, 6-iPr	0	0
	739	Cl	H	H	2-Cl, 6-tBu	0	0
40	740	Cl	H	H	2-Cl, 6-cPr	0	0
	741	Cl	H	H	2-Cl, 6-cBu	0	0
	742	Cl	H	H	2-Cl, 6-cPen	0	0
45	743	Cl	H	H	2-Cl, 6-CF ₃	0	0
	744	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH=CH ₂	0	0
50	745	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
	746	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ CMeCH ₂	0	0
	747	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ OMe	0	0
55	748	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ OEt	0	0
	749	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
60	750	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ SMe	0	0
	751	Cl	H	H	2-Cl, 6-CH ₂ SEt	0	0
	752	Cl	H	H	2-Cl, 6-CN	0	0
65	753	Cl	H	H	2-Cl, 6-CO ₂ Me	0	0

ES 2 330 089 T3

754	Cl	H	H	2-Cl, 6-NO ₂	0	0
755	Cl	H	H	2-Cl, 6-OMe	0	0
756	Cl	H	H	2,6-Br ₂	0	0
757	Cl	H	H	2-Br, 6-I	0	0
758	Cl	H	H	2-Br, 6-Me	0	0
759	Cl	H	H	2-Br, 6-Et	0	0
760	Cl	H	H	2-Br, 6-iPr	0	0
761	Cl	H	H	2-Br, 6-tBu	0	0
762	Cl	H	H	2-Br, 6-cPr	0	0
763	Cl	H	H	2-Br, 6-cBu	0	0
764	Cl	H	H	2-Br, 6-cPen	0	0
765	Cl	H	H	2-Br, 6-cHx	0	0
766	Cl	H	H	2-Br, 6-CF ₃	0	0
767	Cl	H	H	2-Br, 6-CHCH ₂	0	0
768	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ CHCH ₂	0	0
769	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ CMe-CH ₂	0	0
770	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ OMe	0	0
771	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ OEt	0	0
772	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
773	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ SMe	0	0
774	Cl	H	H	2-Br, 6-CH ₂ SEt	0	0
775	Cl	H	H	2-Br, 6-CN	0	0
776	Cl	H	H	2-Br, 6-CO ₂ Me	0	0
777	Cl	H	H	2-Br, 6-NO ₂	0	0
778	Cl	H	H	2-Br, 6-OMe	0	0
779	Cl	H	H	2,6-I ₂	0	0
780	Cl	H	H	2-I, 6-Me	0	0
781	Cl	H	H	2-I, 6-Et	0	0
782	Cl	H	H	2-I, 6-iPr	0	0
783	Cl	H	H	2-I, 6-tBu	0	0
784	Cl	H	H	2-I, 6-cPr	0	0
785	Cl	H	H	2-I, 6-cBu	0	0
786	Cl	H	H	2-I, 6-cPen	0	0

ES 2 330 089 T3

787	Cl	H	H	2-I, 6-CHx	0	0
788	Cl	H	H	2-I, 6-CF ₃	0	0
789	Cl	H	H	2-I, 6-CH=CH ₂	0	0
790	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
791	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ CMeCH ₂	0	0
792	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ OMe	0	0
793	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ OEt	0	0
794	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
795	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ SMe	0	0
796	Cl	H	H	2-I, 6-CH ₂ SEt	0	0
797	Cl	H	H	2-I, 6-CN	0	0
798	Cl	H	H	2-I, 6-CO ₂ Me	0	0
799	Cl	H	H	2-I, 6-NO ₂	0	0
800	Cl	H	H	2-I, 6-OMe	0	0
801	Cl	H	H	2,6-Me ₂	0	0
802	Cl	H	H	2-Me, 6-Et	0	0
803	Cl	H	H	2-Me, 6-iPr	0	0
804	Cl	H	H	2-Me, 6-sBu	0	0
805	Cl	H	H	2-Me, 6-tBu	0	0
806	Cl	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
807	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-F)	0	0
808	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-C1)	0	0
809	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-Br)	0	0
810	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-I)	0	0
811	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-Me)	0	0
812	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-Et)	0	0
813	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-cPr)	0	0
814	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-CN)	0	0
815	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-OMe)	0	0
816	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1-OEt)	0	0
817	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2-Me)	0	0
818	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2-Et)	0	0
819	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2-CN)	0	0

ES 2 330 089 T3

820	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2-OMe)	0	0
821	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2-OEt)	0	0
822	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2-OCF ₃)	0	0
823	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-1,2-Me ₂)	0	0
824	Cl	H	H	2-Me, 6-{cPr-1,2-(CN) ₂ }	0	0
825	Cl	H	H	-Me, 6-(cPr-2,2-Me ₂)	0	0
826	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2,2-F ₂)	0	0
827	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2,2-C1 ₂)	0	0
828	Cl	H	H	2-Me, 6-(cPr-2,2-Br ₂)	0	0
829	Cl	H	H	2-Me, 6-{cPr-2,2-(CN) ₂ }	0	0
830	Cl	H	H	2-Me, 6-cBu	0	0
831	Cl	H	H	2-Me, 6-cPen	0	0
832	Cl	H	H	2-Me, 6-cHx	0	0
833	Cl	H	H	2-Me, 6-CF ₃	0	0
834	Cl	H	H	2-Me, 6-CHCH ₂	0	0
835	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
836	Cl	H	H	2-Me, 6-CH=CH-NO ₂	0	0
837	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ OMe	0	0
838	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ OEt	0	0
839	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
840	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ SMe	0	0
841	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ SEt	0	0
842	Cl	H	H	2-Me, 6-CN	0	0
843	Cl	H	H	2-Me, 6-CO ₂ Me	0	0
844	Cl	H	H	2-Me, 6-NO ₂	0	0
845	Cl	H	H	2-Me, 6-OMe	0	0
846	Cl	H	H	2,6-Et ₂	0	0
847	Cl	H	H	2-Et, 6-iPr	0	0
848	Cl	H	H	2-Et, 6-sBu	0	0
849	Cl	H	H	2-Et, 6-tBu	0	0
850	Cl	H	H	2-Et, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	851	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-F)	0	0
	852	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-C1)	0	0
	853	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-Br)	0	0
	854	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-I)	0	0
10	855	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-Me)	0	0
	856	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-Et)	0	0
	857	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-cPr)	0	0
15	858	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-CN)	0	0
	859	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-OMe)	0	0
20	860	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1-OEt)	0	0
	861	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2-Me)	0	0
	862	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2-Et)	0	0
25	863	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2-CN)	0	0
	864	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2-OMe)	0	0
30	865	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2-OEt)	0	0
	866	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2-OCF ₃)	0	0
	867	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-1,2-Me ₂)	0	0
35	868	Cl	H	H	2-Et, 6-{cPr-1,2-(CN) ₂ }	0	0
40	869	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2,2-Me ₂)	0	0
	870	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2,2-F ₂)	0	0
	871	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2,2-C1 ₂)	0	0
45	872	Cl	H	H	2-Et, 6-(cPr-2,2-Br ₂)	0	0
	873	Cl	H	H	2-Et, 6-{cPr-2,2-(CN) ₂ }	0	0
50	874	Cl	H	H	2-Et, 6-cBu	0	0
	875	Cl	H	H	2-Et, 6-cPen	0	0
55	876	Cl	H	H	2-Et, 6-cHx	0	0
	877	Cl	H	H	2-Et, 6-CF ₃	0	0
60	878	Cl	H	H	2-Et, 6-CH=CH ₂	0	0
	879	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
	880	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ CMe-CH ₂	0	0
65	881	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ OMe	0	0

ES 2 330 089 T3

5	882	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ OEt	0	0
	883	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
	884	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ SMe	0	0
	885	Cl	H	H	2-Et, 6-CH ₂ SEt	0	0
10	886	Cl	H	H	2-Et, 6-CN	0	0
	887	Cl	H	H	2-Et, 6-CO ₂ Me	0	0
15	888	Cl	H	H	2-Et, 6-NO ₂	0	0
	889	Cl	H	H	2-Et, 6-OMe	0	0
	890	Cl	H	H	2,6-Pr ₂	0	0
20	891	Cl	H	H	2-Pr, 6-iPr	0	0
	892	Cl	H	H	2-Pr, 6-tBu	0	0
	893	Cl	H	H	2-Pr, 6-cPr	0	0
25	894	Cl	H	H	2,6-iPr ₂	0	0
	895	Cl	H	H	2-iPr, 6-tBu	0	0
30	896	Cl	H	H	2-iPr, 6-cPr	0	0
	897	Cl	H	H	2-iPr, 6-cBu	0	0
	898	Cl	H	H	2-iPr, 6-cPen	0	0
35	899	Cl	H	H	2-iPr, 6-cHx	0	0
	900	Cl	H	H	2-iPr, 6-CF ₃	0	0
40	901	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH=CH ₂	0	0
	902	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
	903	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ CMe-CH ₂	0	0
45	904	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ OMe	0	0
	905	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ OEt	0	0
50	906	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
	907	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ SMe	0	0
	908	Cl	H	H	2-iPr, 6-CH ₂ SEt	0	0
55	909	Cl	H	H	2-iPr, 6-CN	0	0
	910	Cl	H	H	2-iPr, 6-CO ₂ Me	0	0
60	911	Cl	H	H	2-iPr, 6-NO ₂	0	0
	912	Cl	H	H	2-iPr, 6-OMe	0	0
	913	Cl	H	H	2,6-tBu ₂	0	0
65	914	Cl	H	H	2-tBu, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	915	Cl	H	H	2-tBu, 6-cBu	0	0
	916	Cl	H	H	2-tBu, 6-cPen	0	0
	917	Cl	H	H	2-tBu, 6-cHx	0	0
	918	Cl	H	H	2-tBu, 6-CF ₃	0	0
10	919	Cl	H	H	2-tBu, 6-CHCH ₂	0	0
	920	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
	921	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ CMe-CH ₂	0	0
15	922	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ OMe	0	0
	923	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ OEt	0	0
20	924	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
	925	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ SMe	0	0
	926	Cl	H	H	2-tBu, 6-CH ₂ SEt	0	0
25	927	Cl	H	H	2-tBu, 6-CN	0	0
	928	Cl	H	H	2-tBu, 6-CO ₂ Me	0	0
30	929	Cl	H	H	2-tBu, 6-NO ₂	0	0
	930	Cl	H	H	2-tBu, 6-OMe	0	0
35	931	Cl	H	H	2,6-cPr ₂	0	0
	932	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-1-cPr)	0	0
	933	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-1-CN)	0	0
40	934	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-1-OMe)	0	0
	935	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-1-OEt)	0	0
	936	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2-Me)	0	0
45	937	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2-Et)	0	0
	938	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2-CN)	0	0
50	939	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2-OMe)	0	0
	940	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2-OEt)	0	0
	941	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2-OCF ₃)	0	0
55	942	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-1,2-Me ₂)	0	0
	943	Cl	H	H	2-cPr, 6-{cPr-1,2-(CN) ₂ }	0	0
60	944	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2,2-Me ₂)	0	0
	945	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2,2-F ₂)	0	0
65	946	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2,2-C ₁₂)	0	0

ES 2 330 089 T3

	947	Cl	H	H	2-cPr, 6-(cPr-2,2-Br ₂)	0	0
5	948	Cl	H	H	2-cPr, 6-{cPr-2,2-(CN) ₂ }	0	0
	949	Cl	H	H	2-cPr, 6-cBu	0	0
10	950	Cl	H	H	2-cPr, 6-cPen	0	0
	951	Cl	H	H	2-cPr, 6-cHx	0	0
	952	Cl	H	H	2-cPr, 6-CF ₃	0	0
15	953	Cl	H	H	2-cPr, 6-CHCH ₂	0	0
	954	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
20	955	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ CMe-CH ₂	0	0
	956	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ OMe	0	0
	957	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ OEt	0	0
25	958	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
	959	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ SMe	0	0
30	960	Cl	H	H	2-cPr, 6-CH ₂ SEt	0	0
	961	Cl	H	H	2-cPr, 6-CN	0	0
	962	Cl	H	H	2-cPr, 6-CO ₂ Me	0	0
35	963	Cl	H	H	2-cPr, 6-NO ₂	0	0
	964	Cl	H	H	2-cPr, 6-OMe	0	0
40	965	Cl	H	H	2-cPr, 6-OEt	0	0
	966	Cl	H	H	2-cPr, 6-SMe	0	0
	967	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH=CH ₂	0	0
45	968	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ CH=CH ₂	0	0
	969	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ CMeCH ₂	0	0
50	970	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ OMe	0	0
	971	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ OEt	0	0
	972	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ CH ₂ OMe	0	0
55	973	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ SMe	0	0
	974	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CH ₂ SEt	0	0
	975	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CN	0	0
60	976	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-CO ₂ Me	0	0
	977	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-NO ₂	0	0
65	978	Cl	H	H	2-CF ₃ , 6-OMe	0	0

ES 2 330 089 T3

	979	Cl	H	H	2,6-(CH=CHMO ₂	0	0
5	980	Cl	H	H	2-CH=CHMe, 6-CN	0	0
	981	Cl	H	H	2-CH=CHMe, 6-OMe	0	0
	982	Cl	H	H	2,6-(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	0	0
10	983	Cl	H	H	2-CH ₂ CH=CH ₂ , 6-CN	0	0
	984	Cl	H	H	2-CH ₂ CH=CH ₂ , 6-OMe	0	0
15	985	Cl	H	H	2,6-(CN) ₂	0	0
	986	Cl	H	H	2-CN, 6-OMe	0	0
20	987	Cl	H	H	2,6-(OMO ₂	0	0
	988	Cl	H	H	3,5-F ₂	0	0
	989	Cl	H	H	3-F, 5-C1	0	0
25	990	Cl	H	H	3-F, 5-Br	0	0
	991	Cl	H	H	3-F, 5-I	0	0
30	992	Cl	H	H	3,5-C1 ₂	0	0
	993	Cl	H	H	3-C1, 5-Br	0	0
	994	Cl	H	H	3-C1, 5-I	0	0
35	995	Cl	H	H	3,5-Br ₂	0	0
	996	Cl	H	H	3-Br, 5-I	0	0
40	997	Cl	H	H	3,5-I ₂	0	0
	998	Cl	H	H	3,5-Me ₂	0	0
	999	Cl	H	H	3-Me, 5-Et	0	0
45	1000	Cl	H	H	3-Me, 5-iPr	0	0
	1001	Cl	H	H	3-Me, 5-cPr	0	0
50	1002	Cl	H	H	3-Me, 5-cBu	0	0
	1003	Cl	H	H	3-Me, 5-CF ₃	0	0
	1004	Cl	H	H	3-Me, 5-CN	0	0
55	1005	Cl	H	H	3-Me, 5-NO ₂	0	0
	1006	Cl	H	H	3-Me, 5-OMe	0	0
60	1007	Cl	H	H	3,5-iPr ₂	0	0
	1008	Cl	H	H	3-iPr, 5-CF ₃	0	0
	1009	Cl	H	H	3,5-(CF ₃) ₂	0	0
65	1010	Cl	H	H	2-F, 3,5-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

1011	Cl	H	H	2-Cl, 3,5-Me ₂	0	0
1012	Cl	H	H	2,3,5-Cl ₃	0	0
1013	Cl	H	H	2-Br, 3,5-Me ₂	0	0
1014	Cl	H	H	2-Br, 3,5-Cl ₂	0	0
1015	Cl	H	H	2-I, 3,5-Me ₂	0	0
1016	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃	0	0
1017	Cl	H	H	2-Me, 3,5-Cl ₂	0	0
1018	Cl	H	H	2-Et, 3,5-Me ₂	0	0
1019	Cl	H	H	2-Et, 3,5-Cl ₂	0	0
1020	Cl	H	H	2-Pr, 3,5-Me ₂	0	0
1021	Cl	H	H	2-iPr, 3,5-Me ₂	0	0
1022	Cl	H	H	2-iPr, 3,5-Cl ₂	0	0
1023	Cl	H	H	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1024	Cl	H	H	2-cBu, 3,5-Me ₂	0	0
1025	Cl	H	H	2-CN, 3,5-Me ₂	0	0
1026	Cl	H	H	2-OMe, 3,5-Me ₂	0	0
1027	Cl	H	H	2-SMe, 3,5-Me ₂	0	0
1028	Cl	H	H	2-F, 3,6-Me ₂	0	0
1029	Cl	H	H	2-F, 3-Me, 6-cPr	0	0
1030	Cl	H	H	2-F, 3-Me, 6-OMe	0	0
1031	Cl	H	H	2-Cl, 3,6-Me ₂	0	0
1032	Cl	H	H	2-Cl, 3-Me, 6-cPr	0	0
1033	Cl	H	H	2-Cl, 3-Me, 6-OMe	0	0
1034	Cl	H	H	2,3,6-Cl ₃	0	0
1035	Cl	H	H	2,3-Cl ₂ , 6-cPr	0	0
1036	Cl	H	H	2-Br, 3,6-Cl ₂	0	0
1037	Cl	H	H	2,6-Br ₂ , 3-Cl	0	0
1038	Cl	H	H	2-Br, 3-Cl, 6-cPr	0	0
1039	Cl	H	H	2,6-Br ₂ , 3-Me	0	0
1040	Cl	H	H	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
1041	Cl	H	H	2-Br, 3-Me, 6-cPr	0	0
1042	Cl	H	H	2-Br, 3-Me, 6-OMe	0	0
1043	Cl	H	H	2,2,3-CN	0	0

ES 2 330 089 T3

5	1044	Cl	H	H	2-Br, 3-CN, 6-cPr	0	0
	1045	Cl	H	H	2,6-Br ₂ , 3-OMe	0	0
	1046	Cl	H	H	2-Br, 3-OMe, 6-cPr	0	0
	1047	Cl	H	H	2-I, 3,6-Me ₂	0	0
10	1048	Cl	H	H	2-Me, 3,6-F ₂	0	0
	1049	Cl	H	H	2-Me, 3-F, 6-Cl	0	0
15	1050	Cl	H	H	2-Me, 3-F, 6-Br	0	0
	1051	Cl	H	H	2-Me, 3-F, 6-I	0	0
	1052	Cl	H	H	2-Me, 3-F, 6-cPr	0	0
20	1053	Cl	H	H	2-Me, 3-Cl, 6-Br	0	0
	1054	Cl	H	H	2-Me, 3-Cl, 6-I	0	0
	1055	Cl	H	H	2-Me, 3-Cl, 6-cPr	0	0
25	1056	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-F	0	0
	1057	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-Cl	0	0
30	1058	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-Br	0	0
	1059	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-I	0	0
	1060	Cl	H	H	2,3,6-Me ₃	0	0
35	1061	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-cPr	0	0
	1062	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-CN	0	0
40	1063	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-CH=NOMe	0	0
	1064	Cl	H	H	2,3-Me ₂ , 6-OMe	0	0
	1065	Cl	H	H	2-Me, 3-OMe, 6-Cl	0	0
45	1066	Cl	H	H	2-Me, 3-OMe, 6-Br	0	0
	1067	Cl	H	H	2-Me, 3-OMe, 6-I	0	0
50	1068	Cl	H	H	2,6-Me ₂ , 3-OMe	0	0
	1069	Cl	H	H	2-Me, 3-OMe, 6-cPr	0	0
55	1070	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me, 6-F	0	0
	1071	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me, 6-Cl	0	0
	1072	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me, 6-Br	0	0
60	1073	Cl	H	H	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
	1074	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me, 6-Et	0	0
	1075	Cl	H	H	2,6-cPr ₂ , 3-Me	0	0
65	1076	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me, 6-CN	0	0

ES 2 330 089 T3

1077	Cl	H	H	2-cPr, 3-Me, 6-OMe	0	0
1078	Cl	H	H	2-cBu, 3,6-Me ₂	0	0
1079	Cl	H	H	2-CH ₂ CHCH ₂ , 3,6-Me ₂	0	0
1080	Cl	H	H	2-CH ₂ CHCH ₂ , 3-OMe, 6-Et	0	0
1081	Cl	H	H	2-CN, 3,6-Me ₂	0	0
1082	Cl	H	H	2-OMe, 3,6-Me ₂	0	0
1083	Cl	H	H	2-CH ₂ SMe, 3,6-Me ₂	0	0
1084	Cl	H	H	6-F, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1085	Cl	H	H	6-Cl, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1086	Cl	H	H	6-Br, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1087	Cl	H	H	6-I, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1088	Cl	H	H	6-Me, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1089	Cl	H	H	6-Et, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1090	Cl	H	H	6-iPr, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1091	Cl	H	H	6-cPr, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1092	Cl	H	H	6-CN, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1093	Cl	H	H	6-OMe, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1094	Cl	H	H	6-Cl, 2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1095	Cl	H	H	6-Br, 2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1096	Cl	H	H	6-Me, 2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1097	Cl	H	H	6-Et, 2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1098	Cl	H	H	6-cPr, 2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1099	Cl	H	H	6-Br, 2-OCH=CH-3	0	0
1100	Cl	H	H	6-Me, 2-OCH=CH-3	0	0
1101	Cl	H	H	6-Et, 2-OCH=CH-3	0	0
1102	Cl	H	H	6-cPr, 2-OCH=CH-3	0	0
1103	Cl	H	H	6-Cl, 2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0

ES 2 330 089 T3

1104	Cl	H	H	6-Br, 2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1105	Cl	H	H	6-Me, 2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1106	Cl	H	H	6-Et, 2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1107	Cl	H	H	6-cPr, 2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1108	Cl	H	H	6-Br, 2-CH=CHO-3	0	0
1109	Cl	H	H	6-Me, 2-CHCHO-3	0	0
1110	Cl	H	H	6-Et, 2-CH=CHO-3	0	0
1111	Cl	H	H	6-cPr, 2-CH=CHO-3	0	0
1112	Cl	H	H	2,4,6-F ₃	0	0
1113	Cl	H	H	2,4-F ₂ , 6-Me	0	0
1114	Cl	H	H	2,2,6-cPr	0	0
1115	Cl	H	H	2-F, 4,6-cPr ₂	0	0
1116	Cl	H	H	2,4,6-Cl ₃	0	0
1117	Cl	H	H	2,4,6-Br ₃	0	0
1118	Cl	H	H	2,4-Br ₂ , 3,6-Me ₂	0	0
1119	Cl	H	H	2-Br, 4,6-Me ₂	0	0
1120	Cl	H	H	2,4-1 ₂ , 6-Et	0	0
1121	Cl	H	H	2-Me, 4-F, 6-cPr	0	0
1122	Cl	H	H	2,4,6-Me ₃	0	0
1123	Cl	H	H	2,2,6-cPr	0	0
1124	Cl	H	H	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
1125	Cl	H	H	2,3,5,6-Me ₄	0	0
1126	Cl	H	H	2,3,3,6-cPr	0	0
1127	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-CN	0	0
1128	Cl	H	H	2,3,3,6-OMe	0	0
1129	Cl	H	H	5,6-Me ₂ , 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1130	Cl	H	H	5-Me, 6-cPr, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1131	Cl	H	H	5-Me, 6-CN, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1132	Cl	H	H	5-Me, 6-OMe, 2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

5	1133	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3,5- CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
	1134	Cl	H	COMe	2-F	0	0
	1135	Cl	H	COMe	2-C1	0	0
10	1136	Cl	H	COMe	2-Br	0	0
	1137	Cl	H	COMe	2-I	0	0
15	1138	Cl	H	COMe	2-Me	0	0
	1139	Cl	H	COMe	2-iPr	0	0
	1140	Cl	H	COMe	2-cPr	0	0
20	1141	Cl	H	COMe	2-cBu	0	0
	1142	Cl	H	COMe	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
25	1143	Cl	H	COMe	2-cPr, 5-Me	0	0
	1144	Cl	H	COMe	2-OMe, 5-Me	0	0
	1145	Cl	H	COMe	2-F, 6-iPr	0	0
30	1146	Cl	H	COMe	2-C1, 6-cPr	0	0
	1147	Cl	H	COMe	2-Br, 6-Me	0	0
	1148	Cl	H	COMe	2-I, 6-Me	0	0
35	1149	Cl	H	COMe	2,6-Me ₂	0	0
	1150	Cl	H	COMe	2-Me, 6-Et	0	0
40	1151	Cl	H	COMe	2-Me, 6-cPr	0	0
	1152	Cl	H	COMe	2,6-cPr ₂	0	0
	1153	Cl	H	COMe	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
45	1154	Cl	H	COMe	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
	1155	Cl	H	COEt	2-Me	0	0
50	1156	Cl	H	COEt	2-iPr	0	0
	1157	Cl	H	COEt	2-cPr	0	0
	1158	Cl	H	COEt	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
55	1159	Cl	H	COEt	2,6-Me ₂	0	0
	1160	Cl	H	COEt	2-Me, 6-cPr	0	0
60	1161	Cl	H	COPr	2-Me	0	0
	1162	Cl	H	COPr	2-iPr	0	0
	1163	Cl	H	COPr	2-cPr	0	0
65	1164	Cl	H	COPr	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

	1165	Cl	H	COPr	2,6-Me ₂	0	0
5	1166	Cl	H	COPr	2-Me, 6-cPr	0	0
	1167	Cl	H	COiPr	2-Me	0	0
	1168	Cl	H	COiPr	2-iPr	0	0
10	1169	Cl	H	COiPr	2-cPr	0	0
	1170	Cl	H	COiPr	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
15	1171	Cl	H	COiPr	2,6-Me ₂	0	0
	1172	Cl	H	COiPr	2-Me, 6-cPr	0	0
	1173	Cl	H	COBu	2-Me	0	0
20	1174	Cl	H	COBu	2-iPr	0	0
	1175	Cl	H	COBu	2-cPr	0	0
	1176	Cl	H	COBu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
25	1177	Cl	H	COBu	2,6-Me ₂	0	0
	1178	Cl	H	COBu	2-Me, 6-cPr	0	0
30	1179	Cl	H	COiBu	2-Me	0	0
	1180	Cl	H	COiBu	2-iPr	0	0
	1181	Cl	H	COiBu	2-cPr	0	0
35	1182	Cl	H	COiBu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1183	Cl	H	COiBu	2,6-Me ₂	0	0
40	1184	Cl	H	COiBu	2-Me, 6-cPr	0	0
	1185	Cl	H	COsBu	2-Me	0	0
	1186	Cl	H	COsBu	2-iPr	0	0
45	1187	Cl	H	COsBu	2-cPr	0	0
	1188	Cl	H	COsBu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
50	1189	Cl	H	COsBu	2,6-Me ₂	0	0
	1190	Cl	H	COsBu	2-Me, 6-cPr	0	0
	1191	Cl	H	COTBu	2-C1	0	0
55	1192	Cl	H	COTBu	2-Br	0	0
	1193	Cl	H	COTBu	2-I	0	0
60	1194	Cl	H	COTBu	2-Me	0	0
	1195	Cl	H	COTBu	2-iPr	0	0
	1196	Cl	H	COTBu	2-cPr	0	0
65	1197	Cl	H	COTBu	2-cBu	0	0

ES 2 330 089 T3

1198	Cl	H	COtBu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1199	Cl	H	COtBu	2-cPr, 5-Me	0	0
1200	Cl	H	COtBu	2-OMe, 5-Me	0	0
1201	Cl	H	COtBu	2-F, 6-iPr	0	0
1202	Cl	H	COtBu	2-C1, 6-cPr	0	0
1203	Cl	H	COtBu	2-Br, 6-Me	0	0
1204	Cl	H	COtBu	2-I, 6-Me	0	0
1205	Cl	H	COtBu	2,6-Me ₂	0	0
1206	Cl	H	COtBu	2-Me, 6-Et	0	0
1207	Cl	H	COtBu	2-Me, 6-cPr	0	0
1208	Cl	H	COtBu	2,6-cPr ₂	0	0
1209	Cl	H	COtBu	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1210	Cl	H	COtBu	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1211	Cl	H	COtPen	2-Me	0	0
1212	Cl	H	COtPen	2-iPr	0	0
1213	Cl	H	COtPen	2-cPr	0	0
1214	Cl	H	COtPen	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1215	Cl	H	COtPen	2,6-Me ₂	0	0
1216	Cl	H	COtPen	2-Me, 6-cPr	0	0
1217	Cl	H	COHx	2-Me	0	0
1218	Cl	H	COHx	2-iPr	0	0
1219	Cl	H	COHx	2-cPr	0	0
1220	Cl	H	COHx	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1221	Cl	H	COHx	2,6-Me ₂	0	0
1222	Cl	H	COHx	2-Me, 6-cPr	0	0
1223	Cl	H	COC ₇ H ₁₁	2-Me	0	0
1224	Cl	H	COC ₇ H ₁₅	2-iPr	0	0
1225	Cl	H	COC ₇ H ₁₅	2-cPr	0	0
1226	Cl	H	COC ₇ H ₁₅	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1227	Cl	H	COC ₇ H ₁₅	2,6-Me ₂	0	0
1228	Cl	H	COC ₇ H ₁₅	2-Me, 6-cPr	0	0
1229	Cl	H	COC ₈ H ₁₇	2-Me	0	0
1230	Cl	H	COC ₈ H ₁₇	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

1231	Cl	H	COC ₉ H ₁₇	2-cPr	0	0
1232	Cl	H	COC ₉ H ₁₇	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1233	Cl	H	COC ₉ H ₁₇	2,6-Me ₂	0	0
1234	Cl	H	COC ₉ H ₁₇	2-Me, 6-cPr	0	0
1235	Cl	H	COC ₉ H _n	2-C1	0	0
1236	Cl	H	COC ₉ H _n	2-Br	0	0
1237	Cl	H	COC ₉ H _n	2-I	0	0
1238	Cl	H	COC ₉ H _n	2-Me	0	0
1239	Cl	H	COC ₉ H _n	2-iPr	0	0
1240	Cl	H	COC ₉ H ₁₉	2-cPr	0	0
1241	Cl	H	COC ₉ H _n	2-cBu	0	0
1242	Cl	H	COC ₉ H _n	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1243	Cl	H	COC ₉ H _n	2-cPr, 5-Me	0	0
1244	Cl	H	COC ₉ H _n	2-OMe, 5-Me	0	0
1245	Cl	H	COC ₉ H _n	2-F, 6-iPr	0	0
1246	Cl	H	COC ₉ H _n	2-C1, 6-cPr	0	0
1247	Cl	H	COC ₉ H _n	2-Br, 6-Me	0	0
1248	Cl	H	COC ₉ H _n	2-I, 6-Me	0	0
1249	Cl	H	COC ₉ H _n	2,6-Me ₂	0	0
1250	Cl	H	COC ₉ H _n	2-Me, 6-Et	0	0
1251	Cl	H	COC ₉ H _n	2-Me, 6-cPr	0	0
1252	Cl	H	COC ₉ H _n	2,6-cPr ₂	0	0
1253	Cl	H	COC ₉ H _n	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1254	Cl	H	COC ₉ H _n	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1255	Cl	H	COC _n H ₁	2-Me	0	0
1256	Cl	H	COC _n H ₁	2-iPr	0	0
1257	Cl	H	COC _n H ₁	2-cPr	0	0
1258	Cl	H	COC _n H ₁	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1259	Cl	H	COC _n H ₁	2,6-Me ₂	0	0
1260	Cl	H	COC ₁₄ H ₂₉	2-Me, 6-cPr	0	0
1261	Cl	H	COcPr	2-C1	0	0
1262	Cl	H	COcPr	2-Br	0	0
1263	Cl	H	COcPr	2-I	0	0

ES 2 330 089 T3

1264	Cl	H	COcPr	2-Me	0	0
1265	Cl	H	COcPr	2-iPr	0	0
1266	Cl	H	COcPr	2-cPr	0	0
1267	Cl	H	COcPr	2-cBu	0	0
1268	Cl	H	COcPr	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1269	Cl	H	COcPr	2-cPr, 5-Me	0	0
1270	Cl	H	COcPr	2-OMe, 5-Me	0	0
1271	Cl	H	COcPr	2-F, 6-iPr	0	0
1272	Cl	H	COcPr	2-C1, 6-cPr	0	0
1273	Cl	H	COcPr	2-Br, 6-Me	0	0
1274	Cl	H	COcPr	2-I, 6-Me	0	0
1275	Cl	H	COcPr	2,6-Me ₂	0	0
1276	Cl	H	COcPr	2-Me, 6-Et	0	0
1277	Cl	H	COcPr	2-Me, 6-cPr	0	0
1278	Cl	H	COcPr	2,6-cPr ₂	0	0
1279	Cl	H	COcPr	2-cPr, 3, 2	0	0
1280	Cl	H	COcPr	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1281	Cl	H	COcBu	2-Me	0	0
1282	Cl	H	COcBu	2-iPr	0	0
1283	Cl	H	COcBu	2-cPr	0	0
1284	Cl	H	COcBu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1285	Cl	H	COcBu	2,6-Me ₂	0	0
1286	Cl	H	COcBu	2-Me, 6-cPr	0	0
1287	Cl	H	COcPen	2-Me	0	0
1288	Cl	H	COcPen	2-iPr	0	0
1289	Cl	H	COcPen	2-cPr	0	0
1290	Cl	H	COcPen	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1291	Cl	H	COePen	2,6-Me ₂	0	0
1292	Cl	H	COcPen	2-Me, 6-cPr	0	0
1293	Cl	H	COcHx	2-Me	0	0
1294	Cl	H	COcHx	2-iPr	0	0
1295	Cl	H	COcHx	2-cPr	0	0
1296	Cl	H	COcHx	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

1297	Cl	H	COcHx	2,6-Me ₂	0	0
1298	Cl	H	COcHx	2-Me, 6-cPr	0	0
1299	Cl	H	COCF ₃	2-Me	0	0
1300	Cl	H	COCF ₃	2-iPr	0	0
1301	Cl	H	COCF ₃	2-cPr	0	0
1302	Cl	H	COCF ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1303	Cl	H	COCF ₃	2,6-Me ₂	0	0
1304	Cl	H	COCF ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
1305	Cl	H	COCH ₂ C1	2-Me	0	0
1306	Cl	H	COCH ₂ C1	2-iPr	0	0
1307	Cl	H	COCH ₂ C1	2-cPr	0	0
1308	Cl	H	COCH ₂ C1	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1309	Cl	H	COCH ₂ C1	2,6-Me ₂	0	0
1310	Cl	H	COCH ₂ C1	2-Me, 6-cPr	0	0
1311	Cl	H	COCC1 ₃	2-Me	0	0
1312	Cl	H	COCC1 ₃	2-iPr	0	0
1313	Cl	H	COCC1 ₃	2-cPr	0	0
1314	Cl	H	COCC1 ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1315	Cl	H	COCC1 ₃	2,6-Me ₂	0	0
1316	Cl	H	COCC1 ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
1317	Cl	H	COCH ₂ Br	2-Me	0	0
1318	Cl	H	COCH ₂ Br	2-iPr	0	0
1319	Cl	H	COCH ₂ Br	2-cPr	0	0
1320	Cl	H	COCH ₂ Br	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1321	Cl	H	COCH ₂ Br	2,6-Me ₂	0	0
1322	Cl	H	COCH ₂ Br	2-Me, 6-cPr	0	0
1323	Cl	H	COCH ₂ CF ₃	2-Me	0	0
1324	Cl	H	COCH ₂ CF ₃	2-iPr	0	0
1325	Cl	H	COCH ₂ CF ₃	2-cPr	0	0
1326	Cl	H	COCH ₂ CF ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1327	Cl	H	COCH ₂ CF ₃	2,6-Me ₂	0	0
1328	Cl	H	COCH ₂ CF ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
1329	Cl	H	COCHBrEt	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

1330	Cl	H	COCHBrEt	2-iPr	0	0
1331	Cl	H	COCHBrEt	2-cPr	0	0
1332	Cl	H	COCHBrEt	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1333	Cl	H	COCHBrEt	2,6-Me ₂	0	0
1334	Cl	H	COCHBrEt	2-Me, 6-cPr	0	0
1335	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ C1	2-Me	0	0
1336	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ C1	2-iPr	0	0
1337	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ C1	2-cPr	0	0
1338	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ C1	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1339	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ C1	2,6-Me ₂	0	0
1340	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ C1	2-Me, 6-cPr	0	0
1341	Cl	H	COCH=CH ₂	2-Me	0	0
1342	Cl	H	COCH=CH ₂	2-iPr	0	0
1343	Cl	H	COCH=CH ₂	2-cPr	0	0
1344	Cl	H	COCH=CH ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1345	Cl	H	COCH=CH ₂	2,6-Me ₂	0	0
1346	Cl	H	COCH=CH ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
1347	Cl	H	COCH=CHMe	2-Me	0	0
1348	Cl	H	COCH=CHMe	2-iPr	0	0
1349	Cl	H	COCH=CHMe	2-cPr	0	0
1350	Cl	H	COCH=CHMe	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1351	Cl	H	COCH=CHMe	2,6-Me ₂	0	0
1352	Cl	H	COCH=CHMe	2-Me, 6-cPr	0	0
1353	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Me	0	0
1354	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-iPr	0	0
1355	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-cPr	0	0
1356	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1357	Cl	H	COCH=CMe ₂	2,6-Me ₂	0	0
1358	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
1359	Cl	H	COCH=CHPh	2-Me	0	0
1360	Cl	H	COCH=CHPh	2-iPr	0	0
1361	Cl	H	COCH=CHPh	2-cPr	0	0
1362	Cl	H	COCH=CHPh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

1363	Cl	H	COCH=CHPh	2,6-Me ₂	0	0
1364	Cl	H	COCH=CHPh	2-Me, 6-cPr	0	0
1365	Cl	H	COC CH	2-Me	0	0
1366	Cl	H	COC CH	2-iPr	0	0
1367	Cl	H	COC CH	2-cPr	0	0
1368	Cl	H	COC CH	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1369	Cl	H	COC CH	2,6-Me ₂	0	0
1370	Cl	H	COC CH	2-Me, 6-cPr	0	0
1371	Cl	H	COCH ₂ Ph	2-Me	0	0
1372	Cl	H	COCH ₂ Ph	2-iPr	0	0
1373	Cl	H	COCH ₂ Ph	2-cPr	0	0
1374	Cl	H	COCH ₂ Ph	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1375	Cl	H	COCH ₂ Ph	2,6-Me ₂	0	0
1376	Cl	H	COCH ₂ Ph	2-Me, 6-cPr	0	0
1377	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	2-Me	0	0
1378	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	2-iPr	0	0
1379	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	2-cPr	0	0
1380	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1381	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	2,6-Me ₂	0	0
1382	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	2-Me, 6-cPr	0	0
1383	Cl	H	COPh	2-F	0	0
1384	Cl	H	COPh	2-Cl	0	0
1385	Cl	H	COPh	2-Br	0	0
1386	Cl	H	COPh	2-I	0	0
1387	Cl	H	COPh	2-Me	0	0
1388	Cl	H	COPh	2-Et	0	0
1389	Cl	H	COPh	2-iPr	0	0
1390	Cl	H	COPh	2-tBu	0	0
1391	Cl	H	COPh	2-cPr	0	0
1392	Cl	H	COPh	2-(cPr-1-Me)	0	0
1393	Cl	H	COPh	2-(cPr-2-Me)	0	0
1394	Cl	H	COPh	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
1395	Cl	H	COPh	2-cBu	0	0

ES 2 330 089 T3

1396	Cl	H	COPh	4-SiMe ₃	0	0
1397	Cl	H	COPh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1398	Cl	H	COPh	2-CH=CHO-3	0	0
1399	Cl	H	COPh	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1400	Cl	H	COPh	2-OCH=CH-3	0	0
1401	Cl	H	COPh	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1402	Cl	H	COPh	2-cPr, 5-F	0	0
1403	Cl	H	COPh	2-cPr, 5-Cl	0	0
1404	Cl	H	COPh	2-cPr, 5-Me	0	0
1405	Cl	H	COPh	2-OMe, 5-Me	0	0
1406	Cl	H	COPh	2-F, 6-iPr	0	0
1407	Cl	H	COPh	2-F, 6-cPr	0	0
1408	Cl	H	COPh	2-Cl, 6-Me	0	0
1409	Cl	H	COPh	2-Cl, 6-cPr	0	0
1410	Cl	H	COPh	2-Br, 6-Me	0	0
1411	Cl	H	COPh	2-Br, 6-Et	0	0
1412	Cl	H	COPh	2-Br, 6-cPr	0	0
1413	Cl	H	COPh	2-I, 6-Me	0	0
1414	Cl	H	COPh	2-I, 6-Et	0	0
1415	Cl	H	COPh	2,6-Me ₂	0	0
1416	Cl	H	COPh	2-Me, 6-Et	0	0
1417	Cl	H	COPh	2-Me, 6-cPr	0	0
1418	Cl	H	COPh	2-Et, 6-cPr	0	0
1419	Cl	H	COPh	2-iPr, 6-cPr	0	0
1420	Cl	H	COPh	2-tBu, 6-cPr	0	0
1421	Cl	H	COPh	2,6-cPr ₂	0	0
1422	Cl	H	COPh	2-cPr, 6-OMe	0	0
1423	Cl	H	COPh	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
1424	Cl	H	COPh	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1425	Cl	H	COPh	2-cPr, 4, 6-Me ₂	0	0
1426	Cl	H	COPh	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
1427	Cl	H	COPh	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1428	Cl	H	COPh	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0

ES 2 330 089 T3

	1429	Cl	H	COPh	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
5	1430	Cl	H	COPh	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
	1431	Cl	H	COPh	2-Me, 5-CH=CH-O-6	0	0
10	1432	Cl	H	COPh	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
	1433	Cl	H	COPh	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
15	1434	Cl	H	COPh	2-cPr, 5-CH=CH-O-6	0	0
	1435	Cl	H	COPh	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
20	1436	Cl	H	CO(Ph-2-Cl)	2-Me	0	0
	1437	Cl	H	CO(Ph-2-Cl)	2-iPr	0	0
	1438	Cl	H	CO(Ph-2-Cl)	2-cPr	0	0
25	1439	Cl	H	CO(Ph-2-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1440	Cl	H	CO(Ph-2-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
30	1441	Cl	H	CO(Ph-2-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
	1442	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-F	0	0
	1443	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Cl	0	0
35	1444	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br	0	0
	1445	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-I	0	0
40	1446	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Me	0	0
	1447	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Et	0	0
	1448	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-iPr	0	0
45	1449	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-tBu	0	0
	1450	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-sBu	0	0
50	1451	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-(cPr-1-Me)	0	0
	1452	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr	0	0
	1453	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
55	1454	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cBu	0	0
	1455	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cHx	0	0
60	1456	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Ph	0	0
	1457	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	3-tBu	0	0
	1458	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	3-OMe	0	0
65	1459	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-iPr, 5-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

1460	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1461	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-CH=CHCH=CH-3	0	0
1462	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-CH=CHO-3	0	0
1463	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1464	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-OCH=CH-3	0	0
1465	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1466	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 5-F	0	0
1467	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 5-Cl	0	0
1468	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
1469	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
1470	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
1471	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-F, 6-cPr	0	0
1472	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Cl, 6-Me	0	0
1473	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
1474	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
1475	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 6-Et	0	0
1476	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 6-cPr	0	0
1477	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-I, 6-Me	0	0
1478	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-I, 6-Et	0	0
1479	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2,6-Me ₂	0	0
1480	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
1481	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
1482	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Et, 6-cPr	0	0
1483	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-iPr, 6-cPr	0	0
1484	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-tBu, 6-cPr	0	0
1485	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2,6-cPr ₂	0	0
1486	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 6-OMe	0	0
1487	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
1488	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1489	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 4, 6-Me ₂	0	0
1490	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
1491	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1492	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0

ES 2 330 089 T3

5	1493	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
	1494	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
	1495	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Me, 5-CH=CH-O-6	0	0
10	1496	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
	1497	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
15	1498	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-cPr, 5-CHCH-O-6	0	0
	1499	Cl	H	CO(Ph-2-Me)	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
20	1500	Cl	H	CO(Ph-2-CN)	2-Me	0	0
	1501	Cl	H	CO(Ph-2-CN)	2-iPr	0	0
	1502	Cl	H	CO(Ph-2-CN)	2-cPr	0	0
25	1503	Cl	H	CO(Ph-2-CN)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1504	Cl	H	CO(Ph-2-CN)	2,6-Me ₂	0	0
30	1505	Cl	H	CO(Ph-2-CN)	2-Me, 6-cPr	0	0
	1506	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Cl	0	0
	1507	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Br	0	0
35	1508	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-I	0	0
	1509	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Me	0	0
40	1510	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-iPr	0	0
	1511	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-cPr	0	0
	1512	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-cBu	0	0
45	1513	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1514	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-cPr, 5-Me	0	0
50	1515	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-OMe, 5-Me	0	0
	1516	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-F, 6-iPr	0	0
	1517	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Cl, 6-cPr	0	0
55	1518	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Br, 6-Me	0	0
	1519	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-I, 6-Me	0	0
60	1520	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2,6-Me ₂	0	0
	1521	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Me, 6-Et	0	0
	1522	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
65	1523	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2,6-cPr ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

1524	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1525	Cl	H	CO(Ph-2-OMe)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1526	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Me	0	0
1527	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-iPr	0	0
1528	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-cPr	0	0
1529	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1530	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2,6-Me ₂	0	0
1531	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
1532	Cl	H	CO(Ph-4-Cl)	2-Me	0	0
1533	Cl	H	CO(Ph-4-Cl)	2-iPr	0	0
1534	Cl	H	CO(Ph-4-Cl)	2-cPr	0	0
1535	Cl	H	CO(Ph-4-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1536	Cl	H	CO(Ph-4-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
1537	Cl	H	CO(Ph-4-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
1538	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Me	0	0
1539	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-iPr	0	0
1540	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-cPr	0	0
1541	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1542	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2,6-Me ₂	0	0
1543	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
1544	Cl	H	CO(Ph-4-I)	2-Me	0	0
1545	Cl	H	CO(Ph-4-I)	2-iPr	0	0
1546	Cl	H	CO(Ph-4-I)	2-cPr	0	0
1547	Cl	H	CO(Ph-4-I)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1548	Cl	H	CO(Ph-4-I)	2,6-Me ₂	0	0
1549	Cl	H	CO(Ph-4-I)	2-Me, 6-cPr	0	0
1550	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Cl	0	0
1551	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Br	0	0
1552	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-I	0	0
1553	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Me	0	0
1554	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-iPr	0	0
1555	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-cPr	0	0
1556	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-cBu	0	0

ES 2 330 089 T3

1557	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1558	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
1559	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
1560	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
1561	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
1562	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
1563	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-I, 6-Me	0	0
1564	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
1565	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
1566	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
1567	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-cPr ₂	0	0
1568	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1569	Cl	H	CO(Ph-4-Me)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1570	Cl	H	CO(Ph-4-tBu)	2-Me	0	0
1571	Cl	H	CO(Ph-4-tBu)	2-iPr	0	0
1572	Cl	H	CO(Ph-4-tBu)	2-cPr	0	0
1573	Cl	H	CO(Ph-4-tBu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1574	Cl	H	CO(Ph-4-tBu)	2,6-Me ₂	0	0
1575	Cl	H	CO(Ph-4-tBu)	2-Me, 6-cPr	0	0
1576	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Me)	2-Me	0	0
1577	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Me)	2-iPr	0	0
1578	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Me)	2-cPr	0	0
1579	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1580	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Me)	2,6-Me ₂	0	0
1581	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
1582	Cl	H	CO(Ph-4-COtBu)	2-Me	0	0
1583	Cl	H	CO(Ph-4-COtBu)	2-iPr	0	0
1584	Cl	H	CO(Ph-4-COtBu)	2-cPr	0	0
1585	Cl	H	CO(Ph-4-COtBu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1586	Cl	H	CO(Ph-4-COtBu)	2,6-Me ₂	0	0
1587	Cl	H	CO(Ph-4-COtBu)	2-Me, 6-cPr	0	0
1588	Cl	H	CO(Ph-4-NO ₂)	2-Me	0	0
1589	Cl	H	CO(Ph-4-NO ₂)	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

1590	Cl	H	CO(Ph-4-NO ₂)	2-cPr	0	0
1591	Cl	H	CO(Ph-4-NO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1592	Cl	H	CO(Ph-4-NO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
1593	Cl	H	CO(Ph-4-NO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
1594	Cl	H	CO(Ph-4-OMe)	2-Me	0	0
1595	Cl	H	CO(Ph-4-OMe)	2-iPr	0	0
1596	Cl	H	CO(Ph-4-OMe)	2-cPr	0	0
1597	Cl	H	CO(Ph-4-OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1598	Cl	H	CO(Ph-4-OMe)	2,6-Me ₂	0	0
1599	Cl	H	CO(Ph-4-OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
1600	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-C1	0	0
1601	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-Br	0	0
1602	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-I	0	0
1603	Cl	H	CO(Ph-2, 4-C ₁₂)	2-Me	0	0
1604	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-iPr	0	0
1605	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-cPr	0	0
1606	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-cBu	0	0
1607	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1608	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-cPr, 5-Me	0	0
1609	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-OMe, 5-Me	0	0
1610	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-F, 6-iPr	0	0
1611	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-C1, 6-cPr	0	0
1612	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-Br, 6-Me	0	0
1613	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-I, 6-Me	0	0
1614	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2,6-Me ₂	0	0
1615	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-Me, 6-Et	0	0
1616	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
1617	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2,6-cPr ₂	0	0
1618	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1619	Cl	H	CO(Ph-2,4-C ₁₂)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1620	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2-Me	0	0
1621	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2-iPr	0	0
1622	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

1623	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1624	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2,6-Me ₂	0	0
1625	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
1626	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2-Me	0	0
1627	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2-iPr	0	0
1628	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2-cPr	0	0
1629	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1630	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2,6-Me ₂	0	0
1631	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
1632	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2-Me	0	0
1633	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2-iPr	0	0
1634	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2-cPr	0	0
1635	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1636	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2,6-Me ₂	0	0
1637	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
1638	Cl	H	CO(2-Fur)	2-Me	0	0
1639	Cl	H	CO(2-Fur)	2-iPr	0	0
1640	Cl	H	CO(2-Fur)	2-cPr	0	0
1641	Cl	H	CO(2-Fur)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1642	Cl	H	CO(2-Fur)	2,6-Me ₂	0	0
1643	Cl	H	CO(2-Fur)	2-Me, 6-cPr	0	0
1644	Cl	H	CO(2-Thi)	2-Me	0	0
1645	Cl	H	CO(2-Thi)	2-iPr	0	0
1646	Cl	H	CO(2-Thi)	2-cPr	0	0
1647	Cl	H	CO(2-Thi)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1648	Cl	H	CO(2-Thi)	2,6-Me ₂	0	0
1649	Cl	H	CO(2-Thi)	2-Me, 6-cPr	0	0
1650	Cl	H	CO ₂ Me	2-F	0	0
1651	Cl	H	CO ₂ Me	2-Cl	0	0
1652	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br	0	0
1653	Cl	H	CO ₂ Me	2-I	0	0
1654	Cl	H	CO ₂ Me	2-Me	0	0
1655	Cl	H	CO ₂ Me	2-Et	0	0

ES 2 330 089 T3

5	1656	Cl	H	CO ₂ Me	2-iPr	0	0
	1657	Cl	H	CO ₂ Me	2-tBu	0	0
	1658	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr	0	0
	1659	Cl	H	CO ₂ Me	2-(cPr-1-Me)	0	0
10	1660	Cl	H	CO ₂ Me	2-(cPr-2-Me)	0	0
	1661	Cl	H	CO ₂ Me	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
15	1662	Cl	H	CO ₂ Me	2-cBu	0	0
	1663	Cl	H	CO ₂ Me	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1664	Cl	H	CO ₂ Me	2-CHCH-O-3	0	0
20	1665	Cl	H	CO ₂ Me	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
	1666	Cl	H	CO ₂ Me	2-OCH=CH-3	0	0
25	1667	Cl	H	CO ₂ Me	2-OCH ₂ CH ₂ 3	0	0
	1668	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 5-F	0	0
	1669	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 5-Cl	0	0
30	1670	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 5-Me	0	0
	1671	Cl	H	CO ₂ Me	2-OMe, 5-Me	0	0
	1672	Cl	H	CO ₂ Me	2-F, 6-iPr	0	0
35	1673	Cl	H	CO ₂ Me	2-F, 6-cPr	0	0
	1674	Cl	H	CO ₂ Me	2-Cl, 6-Me	0	0
40	1675	Cl	H	CO ₂ Me	2-Cl, 6-cPr	0	0
	1676	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 6-Me	0	0
	1677	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 6-Et	0	0
45	1678	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 6-cPr	0	0
	1679	Cl	H	CO ₂ Me	2-I, 6-Me	0	0
50	1680	Cl	H	CO ₂ Me	2-I, 6-Et	0	0
	1681	Cl	H	CO ₂ Me	2,6-Me ₂	0	0
	1682	Cl	H	CO ₂ Me	2-Me, 6-Et	0	0
55	1683	Cl	H	CO ₂ Me	2-Me, 6-cPr	0	0
	1684	Cl	H	CO ₂ Me	2-Et, 6-cPr	0	0
60	1685	Cl	H	CO ₂ Me	2-iPr, 6-cPr	0	0
	1686	Cl	H	CO ₂ Me	2-tBu, 6-cPr	0	0
	1687	Cl	H	CO ₂ Me	2,6-cPr ₂	0	0
65	1688	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 6-OMe	0	0

ES 2 330 089 T3

5	1689	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
	1690	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 3,2	0	0
	1691	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 4,6-Me ₂	0	0
	1692	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
10	1693	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
	1694	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0
15	1695	Cl	H	CO ₂ Me	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
	1696	Cl	H	CO ₂ Me	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
20	1697	Cl	H	CO ₂ Me	2-Me, 5-CHCH-O-6	0	0
	1698	Cl	H	CO ₂ Me	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
25	1699	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
	1700	Cl	H	CO ₂ Me	2-cPr, 5-CHCH-O-6	0	0
30	1701	Cl	H	CO ₂ Me	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
	1702	Cl	H	CO ₂ Et	2-F	0	0
	1703	Cl	H	CO ₂ Et	2-Cl	0	0
35	1704	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br	0	0
	1705	Cl	H	CO ₂ Et	2-I	0	0
40	1706	Cl	H	CO ₂ Et	2-Me	0	0
	1707	Cl	H	CO ₂ Et	2-Et	0	0
	1708	Cl	H	CO ₂ Et	2-iPr	0	0
45	1709	Cl	H	CO ₂ Et	2-tBu	0	0
	1710	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr	0	0
50	1711	Cl	H	CO ₂ Et	2-(cPr-1-Me)	0	0
	1712	Cl	H	CO ₂ Et	2-(cPr-2-Me)	0	0
	1713	Cl	H	CO ₂ Et	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
55	1714	Cl	H	CO ₂ Et	2-cBu	0	0
	1715	Cl	H	CO ₂ Et	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
60	1716	Cl	H	CO ₂ Et	2-CH=CH-O-3	0	0
	1717	Cl	H	CO ₂ Et	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
	1718	Cl	H	CO ₂ Et	2-OCH=CH-3	0	0
65	1719	Cl	H	CO ₂ Et	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

	1720	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 5-F	0	0
5	1721	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 5-Cl	0	0
	1722	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 5-Me	0	0
	1723	Cl	H	CO ₂ Et	2-OMe, 5-Me	0	0
10	1724	Cl	H	CO ₂ Et	2-F, 6-iPr	0	0
	1725	Cl	H	CO ₂ Et	2-F, 6-cPr	0	0
	1726	Cl	H	CO ₂ Et	2-Cl, 6-Me	0	0
15	1727	Cl	H	CO ₂ Et	2-Cl, 6-cPr	0	0
	1728	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 6-Me	0	0
20	1729	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 6-Et	0	0
	1730	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 6-cPr	0	0
	1731	Cl	H	CO ₂ Et	2-I, 6-Me	0	0
25	1732	Cl	H	CO ₂ Et	2-I, 6-Et	0	0
	1733	Cl	H	CO ₂ Et	2,6-Me ₂	0	0
30	1734	Cl	H	CO ₂ Et	2-Me, 6-Et	0	0
	1735	Cl	H	CO ₂ Et	2-Me, 6-cPr	0	0
	1736	Cl	H	CO ₂ Et	2-Et, 6-cPr	0	0
35	1737	Cl	H	CO ₂ Et	2-iPr, 6-cPr	0	0
	1738	Cl	H	CO ₂ Et	2-tBu, 6-cPr	0	0
40	1739	Cl	H	CO ₂ Et	2,6-cPr ₂	0	0
	1740	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 6-OMe	0	0
	1741	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
45	1742	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	1743	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 4,6-Me ₂	0	0
50	1744	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
	1745	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
	1746	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0
55					2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6		
	1747	Cl	H	CO ₂ Et		0	0
60	1748	Cl	H	CO ₂ Et	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
	1749	Cl	H	CO ₂ Et	2-Me, 5-CHCH-O-6	0	0
	1750	Cl	H	CO ₂ Et	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
65	1751	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0

ES 2 330 089 T3

				6		
5	1752	Cl	H	CO ₂ Et	2-cPr, 5-CHCH-O-6	0 0
	1753	Cl	H	CO ₂ Et	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0 0
	1754	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Cl	0 0
10	1755	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Br	0 0
	1756	Cl	H	CO ₂ iBu	2-I	0 0
15	1757	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Me	0 0
	1758	Cl	H	CO ₂ iBu	2-iPr	0 0
	1759	Cl	H	CO ₂ iBu	2-cPr	0 0
20	1760	Cl	H	CO ₂ iBu	2-cBu	0 0
	1761	Cl	H	CO ₂ iBu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0
25	1762	Cl	H	CO ₂ iBu	2-cPr, 5-Me	0 0
	1763	Cl	H	CO ₂ iBu	2-OMe, 5-Me	0 0
	1764	Cl	H	CO ₂ iBu	2-F, 6-iPr	0 0
30	1765	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Cl, 6-cPr	0 0
	1766	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Br, 6-Me	0 0
	1767	Cl	H	CO ₂ iBu	2-I, 6-Me	0 0
35	1768	Cl	H	CO ₂ iBu	2,6-Me ₂	0 0
	1769	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Me, 6-Et	0 0
40	1770	Cl	H	CO ₂ iBu	2-Me, 6-cPr	0 0
	1771	Cl	H	CO ₂ iBu	2,6-cPr ₂	0 0
45	1772	Cl	H	CO ₂ iBu	2-cPr, 3,5-Me ₂	0 0
	1773	Cl	H	CO ₂ iBu	2-cPr, 5,6-Me ₂	0 0
	1774	Cl	H	CO ₂ Bu	2-Me	0 0
50	1775	Cl	H	CO ₂ Bu	2-iPr	0 0
	1776	Cl	H	CO ₂ Bu	2-cPr	0 0
	1777	Cl	H	CO ₂ Bu	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0
55	1778	Cl	H	CO ₂ Bu	2,6-Me ₂	0 0
	1779	Cl	H	CO ₂ Bu	2-Me, 6-cPr	0 0
60	1780	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Cl	2-Me	0 0
	1781	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Cl	2-iPr	0 0
	1782	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Cl	2-cPr	0 0
65	1783	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Cl	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0

ES 2 330 089 T3

1784	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Cl	2,6-Me ₂	0	0
1785	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Cl	2-Me, 6-cPr	0	0
1786	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Cl	0	0
1787	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Br	0	0
1788	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-I	0	0
1789	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Me	0	0
1790	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-iPr	0	0
1791	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-cPr	0	0
1792	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-cBu	0	0
1793	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1794	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-cPr, 5-Me	0	0
1795	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-OMe, 5-Me	0	0
1796	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-F, 6-iPr	0	0
1797	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Cl, 6-cPr	0	0
1798	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Br, 6-Me	0	0
1799	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-I, 6-Me	0	0
1800	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2,6-Me ₂	0	0
1801	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Me, 6-Et	0	0
1802	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
1803	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2,6-cPr ₂	0	0
1804	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1805	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1806	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CHCH ₂	2-Me	0	0
1807	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2-iPr	0	0
1808	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2-cPr	0	0
1809	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1810	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2,6-Me ₂	0	0
1811	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
1812	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Ph	2-Me	0	0
1813	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Ph	2-iPr	0	0
1814	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Ph	2-cPr	0	0
1815	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Ph	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1816	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Ph	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

	1817	Cl	H	CO ₂ CH ₂ Ph	2-Me, 6-cPr	0	0
5	1818	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me	0	0
	1819	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	2-iPr	0	0
	1820	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	2-cPr	0	0
10	1821	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1822	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	2,6-Me ₂	0	0
	1823	Cl	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	2-Me, 6-cPr	0	0
15	1824	Cl	H	CO ₂ Ph	2-Cl	0	0
	1825	Cl	H	CO ₂ Ph	2-Br	0	0
20	1826	Cl	H	CO ₂ Ph	2-I	0	0
	1827	Cl	H	CO ₂ Ph	2-Me	0	0
	1828	Cl	H	CO ₂ Ph	2-iPr	0	0
25	1829	Cl	H	CO ₂ Ph	2-cPr	0	0
	1830	Cl	H	CO ₂ Ph	2-cBu	0	0
30	1831	Cl	H	CO ₂ Ph	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1832	Cl	H	CO ₂ Ph	2-cPr, 5-Me	0	0
	1833	Cl	H	CO ₂ Ph	2-OMe, 5-Me	0	0
35	1834	Cl	H	CO ₂ Ph	2-F, 6-iPr	0	0
	1835	Cl	H	CO ₂ Ph	2-C1, 6-cPr	0	0
40	1836	Cl	H	CO ₂ Ph	2-Br, 6-Me	0	0
	1837	Cl	H	CO ₂ Ph	2-I, 6-Me	0	0
	1838	Cl	H	CO ₂ Ph	2,6-Me ₂	0	0
45	1839	Cl	H	CO ₂ Ph	2-Me, 6-Et	0	0
	1840	Cl	H	CO ₂ Ph	2-Me, 6-cPr	0	0
50	1841	Cl	H	CO ₂ Ph	2,6-cPr ₂	0	0
	1842	Cl	H	CO ₂ Ph	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	1843	Cl	H	CO ₂ Ph	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
55	1844	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-Cl)	2-Me	0	0
	1845	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-Cl)	2-iPr	0	0
	1846	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-Cl)	2-cPr	0	0
60	1847	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1848	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
65	1849	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

	1850	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Me	0	0
5	1851	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-iPr	0	0
	1852	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-cPr	0	0
	1853	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
10	1854	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	1855	Cl	H	CO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
15	1856	Cl	H	CO ₂ (1-Np)	2-Me	0	0
	1857	Cl	H	CO ₂ (1-Np)	2-iPr	0	0
	1858	Cl	H	CO ₂ (1-Np)	2-cPr	0	0
20	1859	Cl	H	CO ₂ (1-Np)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1860	Cl	H	CO ₂ (1-Np)	2,6-Me ₂	0	0
	1861	Cl	H	CO ₂ (1-Np)	2-Me, 6-cPr	0	0
25	1862	Cl	H	CO ₂ (9-Q ⁴)	2-Me	0	0
	1863	Cl	H	CO ₂ (9-Q ⁴)	2-iPr	0	0
30	1864	Cl	H	CO ₂ (9-Q ⁴)	2-cPr	0	0
	1865	Cl	H	CO ₂ (9-Q ⁴)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1866	Cl	H	CO ₂ (9-Q ⁴)	2,6-Me ₂	0	0
35	1867	Cl	H	CO ₂ (9-Q ⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
	1868	Cl	H	CO ₂ Q ⁵	2-Me	0	0
40	1869	Cl	H	CO ₂ Q ⁵	2-iPr	0	0
	1870	Cl	H	CO ₂ Q ⁵	2-cPr	0	0
	1871	Cl	H	CO ₂ Q ⁵	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
45	1872	Cl	H	CO ₂ Q ⁵	2,6-Me ₂	0	0
	1873	Cl	H	CO ₂ Q ⁵	2-Me, 6-cPr	0	0
50	1874	Cl	H	CONMe ₂	2-C1	0	0
	1875	Cl	H	CONMe ₂	2-Br	0	0
	1876	Cl	H	CONMe ₂	2-I	0	0
55	1877	Cl	H	CONMe ₂	2-Me	0	0
	1878	Cl	H	CONMe ₂	2-iPr	0	0
60	1879	Cl	H	CONMe ₂	2-cPr	0	0
	1880	Cl	H	CONMe ₂	2-cBu	0	0
	1881	Cl	H	CONMe ₂	3-CF ₃	0	0
65	1882	Cl	H	CONMe ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

1883	Cl	H	CONMe ₂	2-cPr, 5-Me	0	0
1884	Cl	H	CONMe ₂	2-OMe, 5-Me	0	0
1885	Cl	H	CONMe ₂	2-F, 6-iPr	0	0
1886	Cl	H	CONMe ₂	2-Cl, 6-cPr	0	0
1887	Cl	H	CONMe ₂	2-Br, 6-Me	0	0
1888	Cl	H	CONMe ₂	2-I, 6-Me	0	0
1889	Cl	H	CONMe ₂	2,6-Me ₂	0	0
1890	Cl	H	CONMe ₂	2-Me, 6-Et	0	0
1891	Cl	H	CONMe ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
1892	Cl	H	CONMe ₂	2,6-cPr ₂	0	0
1893	Cl	H	CONMe ₂	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1894	Cl	H	CONMe ₂	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1895	Cl	H	CONEt ₂	2Cl	0	0
1896	Cl	H	CONEt ₂	2-Br	0	0
1897	Cl	H	CONEt ₂	2-I	0	0
1898	Cl	H	CONEt ₂	2-Me	0	0
1899	Cl	H	CONEt ₂	2-iPr	0	0
1900	Cl	H	CONEt ₂	2-cPr	0	0
1901	Cl	H	CONEt ₂	2-cBu	0	0
1902	Cl	H	CONEt ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1903	Cl	H	CONEt ₂	2-cPr, 5-Me	0	0
1904	Cl	H	CONEt ₂	2-OMe, 5-Me	0	0
1905	Cl	H	CONEt ₂	2-F, 6-iPr	0	0
1906	Cl	H	CONEt ₂	2Cl, 6-cPr	0	0
1907	Cl	H	CONEt ₂	2-Br, 6-Me	0	0
1908	Cl	H	CONEt ₂	2-I, 6-Me	0	0
1909	Cl	H	CONEt ₂	2,6-Me ₂	0	0
1910	Cl	H	CONEt ₂	2-Me, 6-Et	0	0
1911	Cl	H	CONEt ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
1912	Cl	H	CONEt ₂	2,6-cPr ₂	0	0
1913	Cl	H	CONEt ₂	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1914	Cl	H	CONEt ₂	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1915	Cl	H	CON(iPr) ₂	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

1916	Cl	H	CON(iPr) ₂	2-iPr	0	0
1917	Cl	H	CON(iPr) ₂	2-cPr	0	0
1918	Cl	H	CON(iPr) ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1919	Cl	H	CON(iPr) ₂	2,6-Me ₂	0	0
1920	Cl	H	CON(iPr) ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
1921	Cl	H	CO-1-Pyrd	2Cl	0	0
1922	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-Br	0	0
1923	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-I	0	0
1924	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-Me	0	0
1925	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-iPr	0	0
1926	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-cPr	0	0
1927	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-cBu	0	0
1928	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1929	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-cPr, 5-Me	0	0
1930	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-OMe, 5-Me	0	0
1931	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-F, 6-iPr	0	0
1932	Cl	H	CO-1-Pyrd	2Cl, 6-cPr	0	0
1933	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-Br, 6-Me	0	0
1934	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-I, 6-Me	0	0
1935	Cl	H	CO-1-Pyrd	2,6-Me ₂	0	0
1936	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-Me, 6-Et	0	0
1937	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-Me, 6-cPr	0	0
1938	Cl	H	CO-1-Pyrd	2,6-cPr ₂	0	0
1939	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
1940	Cl	H	CO-1-Pyrd	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
1941	Cl	H	CONMePh	2-Me	0	0
1942	Cl	H	CONMePh	2-iPr	0	0
1943	Cl	H	CONMePh	2-cPr	0	0
1944	Cl	H	CONMePh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1945	Cl	H	CONMePh	2,6-Me ₂	0	0
1946	Cl	H	CONMePh	2-Me, 6-cPr	0	0
1947	Cl	H	CONPh ₂	2-Me	0	0
1948	Cl	H	CONPh ₂	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	1949	Cl	H	CONPh ₂	2-cPr	0	0
	1950	Cl	H	CONPh ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1951	Cl	H	CONPh ₂	2,6-Me ₂	0	0
	1952	Cl	H	CONPh ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
10	1953	Cl	H	COSMe	2-Me	0	0
	1954	Cl	H	COSMe	2-iPr	0	0
15	1955	Cl	H	COSMe	2-cPr	0	0
	1956	Cl	H	COSMe	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1957	Cl	H	COSMe	2,6-Me ₂	0	0
20	1958	Cl	H	COSMe	2-Me, 6-cPr	0	0
	1959	Cl	H	COSC ₇ H ₁₅	2-Me	0	0
25	1960	Cl	H	COSC ₇ H ₁₅	2-iPr	0	0
	1961	Cl	H	COSC ₇ H ₁₅	2-cPr	0	0
	1962	Cl	H	COSC ₇ H ₁₅	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
30	1963	Cl	H	COSC _{41,5}	2,6-Me ₂	0	0
	1964	Cl	H	COSC ₇ H ₁₅	2-Me, 6-cPr	0	0
35	1965	Cl	H	COScHx	2-Me	0	0
	1966	Cl	H	COScHx	2-iPr	0	0
	1967	Cl	H	COScHx	2-cPr	0	0
40	1968	Cl	H	COScHx	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	1969	Cl	H	COScHx	2,6-Me ₂	0	0
45	1970	Cl	H	COScHx	2-Me, 6-cPr	0	0
	1971	Cl	H	COSPh	2-Me	0	0
	1972	Cl	H	COSPh	2-iPr	0	0
50	1973	Cl	H	COSPh	2-cPr	0	0
	1974	Cl	H	COSPh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
55	1975	Cl	H	COSPh	2,6-Me ₂	0	0
	1976	Cl	H	COSPh	2-Me, 6-cPr	0	0
	1977	Cl	H	SO ₂ Me	2-F	0	0
60	1978	Cl	H	SO ₂ Me	2-Cl	0	0
	1979	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br	0	0
	1980	Cl	H	SO ₂ Me	2-I	0	0
65	1981	Cl	H	SO ₂ Me	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

1982	Cl	H	SO ₂ Me	2-Et	0	0
1983	Cl	H	SO ₂ Me	2-iPr	0	0
1984	Cl	H	SO ₂ Me	2-tBu	0	0
1985	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr	0	0
1986	Cl	H	SO ₂ Me	2-(cPr-1-Me)	0	0
1987	Cl	H	SO ₂ Me	2-(cPr-2-Me)	0	0
1988	Cl	H	SO ₂ Me	2-(cPr-2,2-C1 ₂)	0	0
1989	Cl	H	SO ₂ Me	2-cBu	0	0
1990	Cl	H	SO ₂ Me	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
1991	Cl	H	SO ₂ Me	2-CH=CH-O-3	0	0
1992	Cl	H	SO ₂ Me	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
1993	Cl	H	SO ₂ Me	2-OCH=CH-3	0	0
1994	Cl	H	SO ₂ Me	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
1995	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 5-F	0	0
1996	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 5-C1	0	0
1997	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 5-Me	0	0
1998	Cl	H	SO ₂ Me	2-OMe, 5-Me	0	0
1999	Cl	H	SO ₂ Me	2-F, 6-iPr	0	0
2000	Cl	H	SO ₂ Me	2-F, 6-cPr	0	0
2001	Cl	H	SO ₂ Me	2-C1, 6-Me	0	0
2002	Cl	H	SO ₂ Me	2-C1, 6-cPr	0	0
2003	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 6-Me	0	0
2004	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 6-Et	0	0
2005	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 6-cPr	0	0
2006	Cl	H	SO ₂ Me	2-I, 6-Me	0	0
2007	Cl	H	SO ₂ Me	2-I, 6-Et	0	0
2008	Cl	H	SO ₂ Me	2,6-Me ₂	0	0
2009	Cl	H	SO ₂ Me	2-Me, 6-Et	0	0
2010	Cl	H	SO ₂ Me	2-Me, 6-cPr	0	0
2011	Cl	H	SO ₂ Me	2-Et, 6-cPr	0	0
2012	Cl	H	SO ₂ Me	2-iPr, 6-cPr	0	0
2013	Cl	H	SO ₂ Me	2-tBu, 6-cPr	0	0
2014	Cl	H	SO ₂ Me	2,6-cPr ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

2015	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 6-OMe	0	0
2016	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
2017	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2018	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 4, 6-Me ₂	0	0
2019	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
2020	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
2021	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0
2022	Cl	H	SO ₂ Me	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2023	Cl	H	SO ₂ Me	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
2024	Cl	H	SO ₂ Me	2-Me, 5-CHCH-O-6	0	0
2025	Cl	H	SO ₂ Me	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2026	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2027	Cl	H	SO ₂ Me	2-cPr, 5-CH=CH-O-6	0	0
2028	Cl	H	SO ₂ Me	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
2029	Cl	H	SO ₂ Et	2-Me	0	0
2030	Cl	H	SO ₂ Et	2-iPr	0	0
2031	Cl	H	SO ₂ Et	2-cPr	0	0
2032	Cl	H	SO ₂ Et	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2033	Cl	H	SO ₂ Et	2,6-Me ₂	0	0
2034	Cl	H	SO ₂ Et	2-Me, 6-cPr	0	0
2035	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Cl	0	0
2036	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Br	0	0
2037	Cl	H	SO ₂ Pr	2-I	0	0
2038	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Me	0	0
2039	Cl	H	SO ₂ Pr	2-iPr	0	0
2040	Cl	H	SO ₂ Pr	2-cPr	0	0
2041	Cl	H	SO ₂ Pr	2-cBu	0	0
2042	Cl	H	SO ₂ Pr	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2043	Cl	H	SO ₂ Pr	2-cPr, 5-Me	0	0
2044	Cl	H	SO ₂ Pr	2-OMe, 5-Me	0	0
2045	Cl	H	SO ₂ Pr	2-F, 6-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

2046	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Cl, 6-cPr	0	0
2047	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Br, 6-Me	0	0
2048	Cl	H	SO ₂ Pr	2-I, 6-Me	0	0
2049	Cl	H	SO ₂ Pr	2,6-Me ₂	0	0
2050	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Me, 6-Et	0	0
2051	Cl	H	SO ₂ Pr	2-Me, 6-cPr	0	0
2052	Cl	H	SO ₂ Pr	2,6-cPr ₂	0	0
2053	Cl	H	SO ₂ Pr	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2054	Cl	H	SO ₂ Pr	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
2055	Cl	H	SO ₂ iPr	2-Me	0	0
2056	Cl	H	SO ₂ iPr	2-iPr	0	0
2057	Cl	H	SO ₂ iPr	2-cPr	0	0
2058	Cl	H	SO ₂ iPr	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2059	Cl	H	SO ₂ iPr	2,6-Me ₂	0	0
2060	Cl	H	SO ₂ iPr	2-Me, 6-cPr	0	0
2061	Cl	H	SO ₂ C ₈ H ₁₇	2-Me	0	0
2062	Cl	H	SO ₂ C ₈ H ₁₇	2-iPr	0	0
2063	Cl	H	SO ₂ C ₈ H ₁₇	2-cPr	0	0
2064	Cl	H	SO ₂ C ₈ H ₁₇	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2065	Cl	H	SO ₂ C ₈ H ₁₇	2,6-Me ₂	0	0
2066	Cl	H	SO ₂ C ₈ H ₁₇	2-Me, 6-cPr	0	0
2067	Cl	H	SO ₂ CH ₂ Cl	2-Me	0	0
2068	Cl	H	SO ₂ CH ₂ Cl	2-iPr	0	0
2069	Cl	H	SO ₂ CH ₂ Cl	2-cPr	0	0
2070	Cl	H	SO ₂ CH ₂ Cl	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2071	Cl	H	SO ₂ CH ₂ Cl	2,6-Me ₂	0	0
2072	Cl	H	SO ₂ CH ₂ Cl	2-Me, 6-cPr	0	0
2073	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-F	0	0
2074	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Cl	0	0
2075	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br	0	0
2076	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-I	0	0
2077	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Me	0	0
2078	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Et	0	0

ES 2 330 089 T3

2079	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-iPr	0	0
2080	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-tBu	0	0
2081	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr	0	0
2082	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-(cPr-1-Me)	0	0
2083	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-(cPr-2-Me)	0	0
2084	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
2085	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cBu	0	0
2086	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2087	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-CH=CH-O-3	0	0
2088	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
2089	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-OCH=CH-3	0	0
2090	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
2091	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 5-F	0	0
2092	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 5-Cl	0	0
2093	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 5-Me	0	0
2094	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-OMe, 5-Me	0	0
2095	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-F, 6-iPr	0	0
2096	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-F, 6-cPr	0	0
2097	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Cl, 6-Me	0	0
2098	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Cl, 6-cPr	0	0
2099	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 6-Me	0	0
2100	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 6-Et	0	0
2101	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 6-cPr	0	0
2102	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-I, 6-Me	0	0
2103	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-I, 6-Et	0	0
2104	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2,6-Me ₂	0	0
2105	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Me, 6-Et	0	0
2106	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
2107	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Et, 6-cPr	0	0
2108	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-iPr, 6-cPr	0	0
2109	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-tBu, 6-cPr	0	0
2110	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2,6-cPr ₂	0	0
2111	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 6-OMe	0	0

ES 2 330 089 T3

2112	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
2113	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2114	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 4, 6-Me ₂	0	0
2115	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
2116	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
2117	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0
2118	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2119	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
2120	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Me, 5-CHCH-O-6	0	0
2121	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2122	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2123	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-cPr, 5-CH=CH-O-6	0	0
2124	Cl	H	SO ₂ CF ₃	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
2125	Cl	H	SO ₂ CCl ₃	2-Me	0	0
2126	Cl	H	SO ₂ CCl ₃	2-iPr	0	0
2127	Cl	H	SO ₂ CCl ₃	2-cPr	0	0
2128	Cl	H	SO ₂ CCl ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2129	Cl	H	SO ₂ CCl ₃	2,6-Me ₂	0	0
2130	Cl	H	SO ₂ CCl ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
2131	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	2-Me	0	0
2132	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	2-iPr	0	0
2133	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	2-cPr	0	0
2134	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2135	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	2,6-Me ₂	0	0
2136	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	2-Me, 6-cPr	0	0
2137	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2-Me	0	0
2138	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2-iPr	0	0
2139	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2-cPr	0	0
2140	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2141	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2,6-Me ₂	0	0
2142	Cl	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2-Me, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

2143	Cl	H	SO ₂ Ph	2-F	0	0
2144	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Cl	0	0
2145	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br	0	0
2146	Cl	H	SO ₂ Ph	2-I	0	0
2147	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Me	0	0
2148	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Et	0	0
2149	Cl	H	SO ₂ Ph	2-iPr	0	0
2150	Cl	H	SO ₂ Ph	2-tBu	0	0
2151	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr	0	0
2152	Cl	H	SO ₂ Ph	2-(cPr-1-Me)	0	0
2153	Cl	H	SO ₂ Ph	2-(cPr-2-Me)	0	0
2154	Cl	H	SO ₂ Ph	2-(cPr-2,2-Cl ₂)	0	0
2155	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cBu	0	0
2156	Cl	H	SO ₂ Ph	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2157	Cl	H	SO ₂ Ph	2-CH=CHO-3	0	0
2158	Cl	H	SO ₂ Ph	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
2159	Cl	H	SO ₂ Ph	2-OCH=CH-3	0	0
2160	Cl	H	SO ₂ Ph	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
2161	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 5-F	0	0
2162	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 5-Cl	0	0
2163	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 5-Me	0	0
2164	Cl	H	SO ₂ Ph	2-OMe, 5-Me	0	0
2165	Cl	H	SO ₂ Ph	2-F, 6-iPr	0	0
2166	Cl	H	SO ₂ Ph	2-F, 6-cPr	0	0
2167	Cl	H	SO ₂ Ph	2-C1, 6-Me	0	0
2168	Cl	H	SO ₂ Ph	2-C1, 6-cPr	0	0
2169	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 6-Me	0	0
2170	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 6-Et	0	0
2171	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 6-cPr	0	0
2172	Cl	H	SO ₂ Ph	2-I, 6-Me	0	0
2173	Cl	H	SO ₂ Ph	2-I, 6-Et	0	0
2174	Cl	H	SO ₂ Ph	2,6-Me ₂	0	0
2175	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Me, 6-Et	0	0

ES 2 330 089 T3

2176	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Me, 6-cPr	0	0
2177	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Et, 6-cPr	0	0
2178	Cl	H	SO ₂ Ph	2-iPr, 6-cPr	0	0
2179	Cl	H	SO ₂ Ph	2-tBu, 6-cPr	0	0
2180	Cl	H	SO ₂ Ph	2,6-cPr ₂	0	0
2181	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 6-OMe	0	0
2182	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
2183	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2184	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 4, 6-Me ₂	0	0
2185	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
2186	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
2187	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 5-CHCH-O-6	0	0
2188	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2189	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
2190	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Me, 5-CH=CH-O-6	0	0
2191	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2192	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2193	Cl	H	SO ₂ Ph	2-cPr, 5-CH=CH-O-6	0	0
2194	Cl	H	SO ₂ Ph	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
2195	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-Cl	0	0
2196	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-Br	0	0
2197	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-cl)	2-I	0	0
2198	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-Me	0	0
2199	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-iPr	0	0
2200	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-tBu	0	0
2201	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-cPr	0	0
2202	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-cBu	0	0
2203	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2204	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Cl)	2-cPr, 5-Me	0	0
2205	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-OMe, 5-Me	0	0
2206	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-F, 6-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

	2207	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-Cl, 6-cPr	0	0
5	2208	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-Br, 6-Me	0	0
	2209	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-I, 6-Me	0	0
	2210	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2,6-Me ₂	0	0
10	2211	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-Me, 6-Et	0	0
	2212	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2213	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2,6-cPr ₂	0	0
15	2214	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	2215	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-C1)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
20	2216	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-F	0	0
	2217	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Cl	0	0
	2218	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br	0	0
25	2219	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-I	0	0
	2220	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me	0	0
30	2221	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Et	0	0
	2222	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-iPr	0	0
	2223	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-sBu	0	0
35	2224	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-tBu	0	0
	2225	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr	0	0
40	2226	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-(cPr-1-Me)	0	0
	2227	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-(cPr-2-Me)	0	0
	2228	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-(cPr-2,2-C1 ₂)	0	0
45	2229	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cBu	0	0
	2230	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cHic	0	0
50	2231	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Ph	0	0
	2232	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-OMe	0	0
	2233	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-OSO ₂ (Ph-4-Me)	0	0
55	2234	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	3-Cl	0	0
	2235	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	3-tBu	0	0
60	2236	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	3-CF ₃	0	0
	2237	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	3-CN	0	0
	2238	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	3-OMe	0	0
65	2239	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

2240	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-CH=CHCH=CH-3	0	0
2241	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-CH=CH-0-3	0	0
2242	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ O-3	0	0
2243	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-OCH=CH-3	0	0
2244	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-OCH ₂ CH ₂ -3	0	0
2245	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 4-tBu	0	0
2246	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me, 4-Cl	0	0
2247	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2, 4-Me ₂	0	0
2248	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-iPr, 4-Br	0	0
2249	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-iPr, 5-Me	0	0
2250	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 5-F	0	0
2251	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 5-Cl	0	0
2252	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
2253	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
2254	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
2255	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-F, 6-cPr	0	0
2256	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Cl, 6-Me	0	0
2257	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
2258	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
2259	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 6-Et	0	0
2260	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 6-cPr	0	0
2261	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-I, 6-Me	0	0
2262	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-I, 6-Et	0	0
2263	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
2264	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
2265	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
2266	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Et, 6-cPr	0	0
2267	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-iPr, 6-cPr	0	0
2268	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-tBu, 6-cPr	0	0
2269	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2,6-cPr ₂	0	0
2270	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 6-OMe	0	0
2271	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 3,6-Me ₂	0	0
2272	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

2273	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 4, 6-Me ₂	0	0
2274	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 5,6-Me ₂	0	0
2275	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
2276	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 5-CH=CH-O-6	0	0
2277	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2278	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me, 5-CH ₂ CH ₂ O-6	0	0
2279	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Me, 5-CH=CH-O-6	0	0
2280	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Et, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2281	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 5-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -6	0	0
2282	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-cPr, 5-CHCH-O-6	0	0
2283	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-Me)	2-Br, 3,5,6-Me ₃	0	0
2284	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-C1	0	0
2285	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Br	0	0
2286	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-I	0	0
2287	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Me	0	0
2288	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-iPr	0	0
2289	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-cPr	0	0
2290	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-cBu	0	0
2291	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2292	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-cPr, 5-Me	0	0
2293	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-OMe, 5-Me	0	0
2294	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-F, 6-iPr	0	0
2295	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-C1, 6-cPr	0	0
2296	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Br, 6-Me	0	0
2297	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-I, 6-Me	0	0
2298	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
2299	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Me, 6-Et	0	0
2300	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
2301	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2,6-cPr ₂	0	0
2302	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2303	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-NO ₂)	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

2304	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Me	0	0
2305	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-iPr	0	0
2306	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-cPr	0	0
2307	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2308	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2,6-Me ₂	0	0
2309	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
2310	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-Me ₃)	2-Me	0	0
2311	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-Me ₃)	2-iPr	0	0
2312	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-Me ₃)	2-cPr	0	0
2313	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-Me ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2314	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-Me ₃)	2,6-Me ₂	0	0
2315	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-Me ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
2316	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-iPr ₃)	2-Me	0	0
2317	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-iPr ₃)	2-iPr	0	0
2318	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-iPr ₃)	2-cPr	0	0
2319	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-iPr ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2320	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-iPr ₃)	2,6-Me ₂	0	0
2321	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,4,6-iPr ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
2322	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me	0	0
2323	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2-iPr	0	0
2324	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2-cPr	0	0
2325	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2326	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2,6-Me ₂	0	0
2327	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
2328	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me	0	0
2329	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2-iPr	0	0
2330	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2-cPr	0	0
2331	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2332	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2,6-Me ₂	0	0
2333	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
2334	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me	0	0
2335	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-iPr	0	0
2336	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

2337	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2338	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2,6-Me ₂	0	0
2339	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
2340	Cl	H	SO ₂ OQ ⁵	2-Me	0	0
2341	Cl	H	SO ₂ OQ ⁵	2-iPr	0	0
2342	Cl	H	SO ₂ OQ ⁵	2-cPr	0	0
2343	Cl	H	SO ₂ OQ ⁵	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2344	Cl	H	SO ₂ OQ ⁵	2,6-Me ₂	0	0
2345	Cl	H	SO ₂ OQ ⁵	2-Me, 6-cPr	0	0
2346	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Cl	0	0
2347	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Br	0	0
2348	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-I	0	0
2349	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Me	0	0
2350	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-iPr	0	0
2351	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-cPr	0	0
2352	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-cBu	0	0
2353	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2354	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-cPr, 5-Me	0	0
2355	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-OMe, 5-Me	0	0
2356	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-F, 6-iPr	0	0
2357	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Cl, 6-cPr	0	0
2358	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Br, 6-Me	0	0
2359	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-I, 6-Me	0	0
2360	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2,6-Me ₂	0	0
2361	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Me, 6-Et	0	0
2362	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
2363	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2,6-cPr ₂	0	0
2364	Cl	H	SO ₂ NMe ₂	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2365	Cl	H	SO ₂ NMe	2-cPr, 5,6-Me ₂	0	0
2366	Cl	H	SO ₂ OEt	2-Me	0	0
2367	Cl	H	SO ₂ OEt	2-iPr	0	0
2368	Cl	H	SO ₂ OEt	2-cPr	0	0
2369	Cl	H	SO ₂ OEt	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

2370	Cl	H	SO ₂ OEt	2,6-Me ₂	0	0
2371	Cl	H	SO ₂ OEt	2-Me, 6-cPr	0	0
2372	Cl	Me	H	2-Me	0	0
2373	Cl	Me	H	2-iPr	0	0
2374	Cl	Me	H	2-cPr	0	0
2375	Cl	Me	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2376	Cl	Me	H	2,6-Me ₂	0	0
2377	Cl	Me	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2378	Cl	CH ₂ OME	H	2-Me	0	0
2379	Cl	CH ₂ OME	H	2-iPr	0	0
2380	Cl	CH ₂ OME	H	2-cPr	0	0
2381	Cl	CH ₂ OME	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2382	Cl	CH ₂ OME	H	2,6-Me ₂	0	0
2383	Cl	CH ₂ OME	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2384	Cl	CO ₂ Et	H	2-Me	0	0
2385	Cl	CO ₂ Et	H	2-iPr	0	0
2386	Cl	CO ₂ Et	H	2-tBu	0	0
2387	Cl	CO ₂ Et	H	2-cPr	0	0
2388	Cl	CO ₂ Et	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2389	Cl	CO ₂ Et	H	2,6-Me ₂	0	0
2390	Cl	CO ₂ Et	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2391	Cl	CO(Ph-2-F)	H	2-tBu	0	0
2392	Cl	OMe	H	2-Me	0	0
2393	Cl	O(Ph-2,4-F ₂)	H	2,4-F ₂	0	0
2394	Cl	O(Ph-2,6-F ₂)	H	2,6-F ₂	0	0
2395	Cl	O(Ph-2-Me)	H	2-Me	0	0
2396	Cl	O(Ph-2-Me)	H	2-iPr	0	0
2397	Cl	O(Ph-2-	H	2-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

		Me)				
5	2398	Cl	O(Ph-2-Me)	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0
10	2399	Cl	O(Ph-2-Me)	H	2,6-Me ₂	0 0
15	2400	Cl	O(Ph-2-Me)	H	2-Me, 6-cPr	0 0
20	2401	Cl	SPh	H	2-Me	0 0
	2402	Cl	SiMe ₃	H	H	0 0
	2403	Cl	SiMe ₃	H	2-Me	0 0
	2404	Cl	SiMe ₃	H	2-iPr	0 0
	2405	Cl	SiMe ₃	H	2-tBu	0 0
25	2406	Cl	SiMe ₃	H	2-cPr	0 0
	2407	Cl	SiMe ₃	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0
30	2408	Cl	SiMe ₃	H	2,6-Me ₂	0 0
	2409	Cl	SiMe ₃	H	2-Me, 6-cPr	0 0
	2410	Br	H	H	2-Cl	0 0
35	2411	Br	H	H	2-Me	0 0
	2412	Br	H	H	2-iPr	0 0
	2413	Br	H	H	2-cPr	0 0
40	2414	Br	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0
	2415	Br	H	H	2,6-Me ₂	0 0
45	2416	Br	H	H	2-Me, 6-cPr	0 0
	2417	Me	H	H	2-Me	0 0
	2418	Me	H	H	2-iPr	0 0
50	2419	Me	H	H	2-cPr	0 0
	2420	Me	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0
55	2421	Me	H	H	2,6-Me ₂	0 0
	2422	Me	H	H	2-Me, 6-cPr	0 0
	2423	cPr	H	H	2-Me	0 0
60	2424	cPr	H	H	2-iPr	0 0
	2425	cPr	H	H	2-cPr	0 0
65	2426	cPr	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0 0

ES 2 330 089 T3

2427	cPr	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2428	cPr	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2429	CF ₃	H	H	2-Cl	0	0
2430	CF ₃	H	H	2-Me	0	0
2431	CF ₃	H	H	2-iPr	0	0
2432	CF ₃	H	H	2-cPr	0	0
2433	CF ₃	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2434	CF ₃	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2435	CF ₃	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2436	CH=CH ₂	H	H	2-Me	0	0
2437	CH=CH ₂	H	H	2-iPr	0	0
2438	CH=CH ₂	H	H	2-cPr	0	0
2439	CH=CH ₂	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2440	CH=CH ₂	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2441	CH=CH ₂	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2442	CH=CHMe	H	H	2-Me	0	0
2443	CH=CHMe	H	H	2-iPr	0	0
2444	CH=CHMe	H	H	2-cPr	0	0
2445	CH=CHMe	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2446	CH=CHMe	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2447	CH=CHMe	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2448	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	2-Me	0	0
2449	CN	H	H	2-Me	0	0
2450	CN	H	H	2-iPr	0	0
2451	CN	H	H	2-cPr	0	0
2452	CN	H	H	2-CH ₂ CH,CH ₂ -3	0	0
2453	CN	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2454	CN	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2455	COMe	H	H	2-Me	0	0
2456	COMe	H	H	2-iPr	0	0
2457	COMe	H	H	2-cPr	0	0
2458	COMe	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2459	COMe	H	H	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2460	COMe	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
	2461	COBu	H	H	2,6-Me ₂	0	0
	2462	CONMe ₂	H	H	2,6-Me ₂	0	0
	2463	CONMSiMe ₃	H	H	2,6-Me ₂	0	0
10	2464	Ph	H	H	2-Me	0	0
	2465	Ph	H	H	2-iPr	0	0
	2466	Ph	H	H	2-cPr	0	0
15	2467	Ph	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2468	Ph	H	H	2,6-Me ₂	0	0
20	2469	Ph	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
	2470	Ph	H	H	3-CN	0	0
	2471	Ph-3-CF ₃	H	H	2-Me	0	0
25	2472	Ph-3-CN	H	H	2-iPr	0	0
	2473	Ph-3-CN	H	H	2-cPr	0	0
30	2474	Ph-3-CN	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2475	Ph-3-CN	H	H	2,6-Me ₂	0	0
	2476	Ph-3-CN	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
35	2477	2-Fur	H	H	2-Me	0	0
	2478	2-Thi	H	H	2-Me	0	0
40	2479	2-Thi	H	H	2-iPr	0	0
	2480	2-Thi	H	H	2-cPr	0	0
	2481	2-Thi	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
45	2482	2-Thi	H	H	2,6-Me ₂	0	0
	2483	2-Thi	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
50	2484	Ome	H	H	2-Me	0	0
	2485	O(Ph-2-F)	H	H	2-F	0	0
	2486	O(Ph-2-F)	H	H	2-Me	0	0
55	2487	O(Ph-2-F)	H	H	2-iPr	0	0
	2488	O(Ph-2-F)	H	H	2-cPr	0	0
60	2489	O(Ph-2-F)	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2490	O(Ph-2-F)	H	H	2,6-Me ₂	0	0
	2491	O(Ph-2-F)	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
65	2492	O(Ph-2-Me)	H	H	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

2493	O(Ph-2-Me)	H	H	2-iPr	0	0
2494	O(Ph-2-Me)	H	H	2-cPr	0	0
2495	O(Ph-2-Me)	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2496	O(Ph-2-Me)	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2497	O(Ph-2-Me)	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2498	O(Ph-2-Me)	CO ₂ Et	H	2-Me	0	0
2499	O(Ph-4-tBu)	H	H	4-tBu	0	0
2500	O(Ph-2-iPr-5-Me)	H	H	2-iPr, 5-Me	0	0
2501	O(Ph-2,3,5-Me ₃)	H	H	2,3,5-Me ₃	0	0
2502	O(Ph-2,4,6-Me ₃)	H	H	2,4,6-Me ₃	0	0
2503	O(Ph-2-cHx)	H	H	2-cHx	0	0
2504	O(Ph-3-cN)	H	H	3-CN	0	0
2505	O(Ph-4-SiMe ₃)	H	H	4-SiMe ₃	0	0
2506	OQ ⁵	Fl	H	2-Me	0	0
2507	OQ ⁵	H	H	2-iPr	0	0
2508	OQ ⁵	H	H	2-cPr	0	0
2509	OQ ⁵	H	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2510	OQ ⁵	H	H	2,6-Me ₂	0	0
2511	OQ ⁵	H	H	2-Me, 6-cPr	0	0
2512	Cl	H	H	2 (cPr 1 F 2 F)	0	0
2513	Cl	H	H	2 (cPr 1 F 2 CO	0	0
2514	Cl	H	H	2-(cPr-1,2-Cl ₂)	0	0
2515	Cl	H	H	2 (cPr 1 Cl 2 Br)	0	0
2516	Cl	H	H	2-(cPr-1,2-Br ₂)	0	0
2517	Cl	H	H	2 (cPr 1 Me 2 CO	0	0
2518	Cl	H	H	2 (cPr 1 Me 2 Br)	0	0
2519	Cl	H	H	2 (cPr 2 F 2 CO	0	0
2520	Cl	H	H	2 (cPr 2 F 2 Br)	0	0
2521	Cl	H	H	2 (cPr 2 Cl 2 Br)	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2522	Cl	H	H	2 (cPr 1 Me 2,2 Cl ₂)	0	0
	2523	Cl	H	H	2 (cPr 1 Me 2,2 Br ₂)	0	0
	2524	Cl	H	H	2 (cPr 1 Me 2 F 2 CO	0	0
	2525	Cl	H	H	2-C(F)=CH ₂	0	0
10	2526	Cl	H	H	2-C(Cl)=CH ₂	0	0
	2527	Cl	H	H	2-C(Br)=CH ₂	0	0
	2528	Cl	H	H	2-C(Et)=CH ₂	0	0
15	2529	Cl	H	H	2-C(iPr)=CH ₂	0	0
	2530	Cl	H	H	2-C(tBu)=CH ₂	0	0
20	2531	Cl	H	H	2-C(CN)=CH ₂	0	0
	2532	Cl	H	H	2-CH=CHF	0	0
	2533	Cl	H	H	2-CH=CHCl	0	0
25	2534	Cl	H	H	2-CH=CHBr	0	0
	2535	Cl	H	H	2-CCl=CHC	0	0
30	2536	Cl	H	H	2-CMe-CHCl	0	0
	2537	Cl	H	H	2-CH=CF ₂	0	0
	2538	Cl	H	H	2-CH=CCl ₂	0	0
35	2539	Cl	H	H	2-CH=CBr ₂	0	0
	2540	Cl	H	H	2-CH=CMe ₂	0	0
40	2541	Cl	H	H	2-CCl=CCl ₂	0	0
	2542	Cl	H	H	2-CMe-CMe ₂	0	0
	2543	Cl	H	H	2-CH=C(CN) ₂	0	0
45	2544	Cl	H	H	3-OH	0	0
	2545	Cl	H	H	4-OH	0	0
50	2546	Cl	H	H	2-OCH ₂ Ph	0	0
	2547	Cl	H	H	3-OCH ₂ Ph	0	0
	2548	Cl	H	H	4-OCH ₂ Ph	0	0
55	2549	Cl	H	H	2-I, 3-F	0	0
	2550	Cl	H	H	2-I, 3-Me	0	0
60	2551	Cl	H	H	2-I, 3-OMe	0	0
	2552	Cl	H	H	2-CHMeCH ₂ -3	0	0
	2553	Cl	H	H	2-CMe ₂ CH ₂ -3	0	0
65	2554	Cl	H	H	2-CH ₂ CHMe-3	0	0

ES 2 330 089 T3

				2-CH ₂ CHI(CH ₂) ₃ OH1-3	0	0
2555	Cl	H	H	3	0	0
2556	Cl	H	H	2-CH ₂ CMe ₂ -3	0	0
2557	Cl	H	H	2-CH(CH ₂)CH-3	0	0
2558	Cl	H	H	2-CH(-CH ₂ CH ₂ HCH ₂ -3	0	0
2559	Cl	H	H	2-CHOMeCH ₂ -3	0	0
2560	Cl	H	H	2-C(=O)CH ₂ -3	0	0
2561	Cl	H	H	2-CH ₂ C(-O)-3	0	0
2562	Cl	H	H	2-C(=O)C(=O)-3	0	0
2563	Cl	H	H	2-CH ₂ CH ₂ NMe-3	0	0
2564	Cl	H	H	2-CH-CHNH-3	0	0
2565	Cl	H	H	2-CH-CHNMe-3	0	0
2566	Cl	H	H	2-NMeCH ₂ CH ₂ -3	0	0
2567	Cl	H	H	2-NHCH-CH-3	0	0
2568	Cl	H	H	2-NMeCH-CH-3	0	0
2569	Cl	H	H	2-N(COMeCH-CH-3	0	0
2570	Cl	H	H	2-Me, 4-COMe	0	0
2571	Cl	H	H	2-Me, 4-C(NOMe)Me	0	0
2572	Cl	H	H	2-Me, 4-OCOMe	0	0
2573	Cl	H	H	2-Me, 4-OCOPh	0	0
2574	Cl	H	H	2-OMe, 5-CO ₂ Me	0	0
2575	Cl	H	H	2-Me, 6-CH ₂ F	0	0
2576	Cl	H	H	2-Me, 6-CHF ₂	0	0
2577	Cl	H	H	2-Me, 6-CMe-CH ₂	0	0
2578	Cl	H	H	2-Me, 6-COMe	0	0
2579	Cl	H	H	2-Me, 6-C(=NOMe)Me	0	0
2580	Cl	H	H	2-OMe, 6-CO ₂ Me	0	0
2581	Cl	H	H	2-Me, 6-OCOMe	0	0
2582	Cl	H	H	2-Me, 6-OCOPh	0	0
2583	Cl	H	H	3-Me, 4-F	0	0
2584	Cl	H	H	3-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -4	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2585	Cl	H	H	3-CH ₂ CH ₂ CMe ₂ -4	0	0
	2586	Cl	H	H	2,6-Me ₂ , 3-Br	0	0
	2587	Cl	H	H	2-Me, 3-Br, 6-cPr	0	0
	2588	Cl	H	H	2,6-Me ₂ , 3-NO ₂	0	0
10	2589	Cl	H	H	2-Me, 3-NO ₂ , 6-cPr	0	0
	2590	Cl	H	H	6-Cl, 2-CH ₂ OCH ₂ -3	0	0
15	2591	Cl	H	H	6-Br, 2-CH ₂ OCH ₂ -3	0	0
	2592	Cl	H	H	6-Me, 2-CH ₂ OCH ₂ -3	0	0
	2593	Cl	H	H	6-Et, 2-CH ₂ OCH ₂ -3	0	0
20	2594	Cl	H	H	6-iPr, 2-CH ₂ OCH ₂ -3	0	0
	2595	Cl	H	H	6-cPr, 2-CH ₂ OCH ₂ -3	0	0
	2596	Cl	H	H	2,4-Br ₂ , 5-SEt	0	0
25	2597	Cl	H	H	2-F, 3,5,6-Me ₃	0	0
	2598	Cl	H	H	2,3,5,6-Cl ₄	0	0
30	2599	Cl	H	H	2-Cl, 3,5,6-Me ₃	0	0
	2600	Cl	H	H	2-I, 3,5,6-Me ₃	0	0
	2601	Cl	H	H	2,3,3,6-Et	0	0
35	2602	Cl	H	H	2,3,-, 6-iPr	0	0
	2603	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-CH-CH ₂	0	0
40	2604	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-CCI=CH ₂	0	0
	2605	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-CMe-CH ₂	0	0
45	2606	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-CH(SEt)Me	0	0
50	2607	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-COMe	0	0
	2608	Cl	H	H	2,3,5-Me ₃ , 6-NO ₂	0	0
	2609	Cl	H	H	2,4-Cl ₂ , 3,5,6-Me ₃	0	0
55	2610	Cl	H	H	2,3,4,5,6-F ₅	0	0
	2611	Cl	H	H	2,3,4,5,6-Cl ₅	0	0
60	2612	Cl	H	H	2-Cl, 3,4,5,6-Me ₄	0	0
	2613	Cl	H	H	2-Br, 3,4,5,6-Me ₄	0	0
	2614	Cl	H	H	2,3,4,5,6-Me ₅	0	0
65	2615	Cl	H	H	2,3,4,4,6-Et	0	0

ES 2 330 089 T3

	2616	Cl	H	H	2,3,4,5-Me ₄ , 6-iPr	0	0
5	2617	Cl	H	H	2,3,4,5-Me ₄ , 6-cPr	0	0
	2618	Cl	H	COEt	2-Cl	0	0
	2619	Cl	H	COEt	2-Br	0	0
10	2620	Cl	H	COEt	2-I	0	0
	2621	Cl	H	COEt	2-cBu	0	0
	2622	Cl	H	COEt	2-cPr, 5-Me	0	0
15	2623	Cl	H	COEt	2-OMe, 5-Me	0	0
	2624	Cl	H	COEt	2-F, 6-iPr	0	0
20	2625	Cl	H	COEt	2-Cl, 6-cPr	0	0
	2626	Cl	H	COEt	2-Br, 6-Me	0	0
	2627	Cl	H	COEt	2-I, 6-Me	0	0
25	2628	Cl	H	COEt	2-Me, 6-Et	0	0
	2629	Cl	H	COEt	2,6-cPr ₂	0	0
30	2630	Cl	H	COEt	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	2631	Cl	H	COEt	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
	2632	Cl	H	COiPr	2-Cl	0	0
35	2633	Cl	H	COiPr	2-Br	0	0
	2634	Cl	H	COiPr	2-I	0	0
40	2635	Cl	H	COiPr	2-cBu	0	0
	2636	Cl	H	COiPr	2-cPr, 5-Me	0	0
	2637	Cl	H	COiPr	2-OMe, 5-Me	0	0
45	2638	Cl	H	COiPr	2-F, 6-iPr	0	0
	2639	Cl	H	COiPr	2-Cl, 6-cPr	0	0
50	2640	Cl	H	COiPr	2-Br, 6-Me	0	0
	2641	Cl	H	COiPr	2-I, 6-Me	0	0
	2642	Cl	H	COiPr	2-Me, 6-Et	0	0
55	2643	Cl	H	COiPr	2,6-cPr ₂	0	0
	2644	Cl	H	COiPr	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
60	2645	Cl	H	COiPr	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
	2646	Cl	H	COneoPen	2-Cl	0	0
	2647	Cl	H	COneoPen	2-Br	0	0
65	2648	Cl	H	COneoPen	2-I	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2649	Cl	H	COneoPen	2-Me	0	0
	2650	Cl	H	COneoPen	2-iPr	0	0
	2651	Cl	H	COneoPen	2-cPr	0	0
	2652	Cl	H	COneoPen	2-cBu	0	0
10	2653	Cl	H	COneoPen	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2654	Cl	H	COneoPen	2-cPr, 5-Me	0	0
	2655	Cl	H	COneoPen	2-OMe, 5-Me	0	0
15	2656	Cl	H	COneoPen	2-F, 6-iPr	0	0
	2657	Cl	H	COneoPen	2-Cl, 6-cPr	0	0
20	2658	Cl	H	COneoPen	2-Br, 6-Me	0	0
	2659	Cl	H	COneoPen	2-I, 6-Me	0	0
	2660	Cl	H	COneoPen	2,6-Me ₂	0	0
25	2661	Cl	H	COneoPen	2-Me, 6-Et	0	0
	2662	Cl	H	COneoPen	2-Me, 6-cPr	0	0
30	2663	Cl	H	COneoPen	2,6-cPr ₂	0	0
	2664	Cl	H	COneoPen	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	2665	Cl	H	COneoPen	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
35	2666	Cl	H	CO(1-Ad)	2-Me	0	0
	2667	Cl	H	CO(1-Ad)	2-iPr	0	0
40	2668	Cl	H	CO(1-Ad)	2-cPr	0	0
	2669	Cl	H	CO(1-Ad)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2670	Cl	H	CO(1-Ad)	2,6-Me ₂	0	0
45	2671	Cl	H	CO(1-Ad)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2672	Cl	H	COCMe-CH ₂	2-Me	0	0
50	2673	Cl	H	COCMe-CH ₂	2-iPr	0	0
	2674	Cl	H	COCMe-CH ₂	2-cPr	0	0
	2675	Cl	H	COCMe-CH ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
55	2676	Cl	H	COCMe-CH ₂	2,6-Me ₂	0	0
	2677	Cl	H	COCMe-CH ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
60	2678	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Cl	0	0
	2679	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Br	0	0
	2680	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-I	0	0
65	2681	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-cBu	0	0

ES 2 330 089 T3

	2682	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-cPr, 5-Me	0	0
5	2683	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-OMe, 5-Me	0	0
	2684	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-F, 6-iPr	0	0
	2685	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Cl, 6-cPr	0	0
10	2686	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Br, 6-Me	0	0
	2687	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-I, 6-Me	0	0
	2688	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-Me, 6-Et	0	0
15	2689	Cl	H	COCH=CMe ₂	2,6-cPr ₂	0	0
	2690	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
20	2691	Cl	H	COCH=CMe ₂	2-cPr, 3,2	0	0
	2692	Cl	H	COCMe ₂ Br	2-Me	0	0
	2693	Cl	H	COCMe ₂ Br	2-iPr	0	0
25	2694	Cl	H	COCMe ₂ Br	2-cPr	0	0
	2695	Cl	H	COCMe ₂ Br	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
30	2696	Cl	H	COCMe ₂ Br	2,6-Me ₂	0	0
	2697	Cl	H	COCMe ₂ Br	2-Me, 6-cPr	0	0
	2698	Cl	H	COCMe ₂ CH ₂ Cl	2-Me	0	0
35	2699	Cl	H	COCMe ₂ CH ₂ Cl	2-iPr	0	0
	2700	Cl	H	COCMe ₂ CH ₂ Cl	2-cPr	0	0
40	2701	Cl	H	COCMe ₂ CH ₂ Cl	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2702	Cl	H	COCMe ₂ CH ₂ Cl	2,6-Me ₂	0	0
	2703	Cl	H	COCMe ₂ CH ₂ Cl	2-Me, 6-cPr	0	0
45	2704	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	2-Me	0	0
	2705	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	2-iPr	0	0
50	2706	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	2-cPr	0	0
	2707	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2708	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	2,6-Me ₂	0	0
55	2709	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	2-Me, 6-cPr	0	0
	2710	Cl	H	COCHMePh	2-Me	0	0
60	2711	Cl	H	COCHMePh	2-iPr	0	0
	2712	Cl	H	COCHMePh	2-cPr	0	0
	2713	Cl	H	COCHMePh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
65	2714	Cl	H	COCHMePh	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

2715	Cl	H	COCHMePh	2-Me, 6-cPr	0	0
2716	Cl	H	COCH ₂ (Ph-4-OMe)	2-Me	0	0
2717	Cl	H	COCH ₂ (Ph-4-OMe)	2-iPr	0	0
2718	Cl	H	COCH ₂ (Ph-4-OMe)	2-cPr	0	0
2719	Cl	H	COCH ₂ (Ph-4-OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2720	Cl	H	COCH ₂ (Ph-4-OMe)	2,6-Me ₂	0	0
2721	Cl	H	COCH ₂ (Ph-4-OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
2722	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	2-Me	0	0
2723	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	2-iPr	0	0
2724	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	2-cPr	0	0
2725	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2726	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	2,6-Me ₂	0	0
2727	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	2-Me, 6-cPr	0	0
2728	Cl	H	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Q ⁶	2-Me	0	0
2729	Cl	H	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Q ⁷	2-iPr	0	0
2730	Cl	H	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Q ⁸	2-cPr	0	0
2731	Cl	H	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Q ⁹	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2732	Cl	H	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Q ¹⁰	2,6-Me ₂	0	0
2733	Cl	H	CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Q ¹¹	2-Me, 6-cPr	0	0
2734	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ⁵	2-Me	0	0
2735	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ⁵	2-iPr	0	0
2736	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ⁵	2-cPr	0	0
2737	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ⁵	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2738	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ⁵	2,6-Me ₂	0	0
2739	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ⁵	2-Me, 6-cPr	0	0
2740	Cl	H	CO (CH ₂) ₃ CO ₂ Q ¹²	2-Me, 6-cPr	0	0
2741	Cl	H	CO (CH ₂) ₃ CO ₂ Q ¹³	2-Me, 6-cPr	0	0
2742	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ¹⁴	2-Me, 6-cPr	0	0
2743	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ¹⁵	2-Me, 6-cPr	0	0
2744	Cl	H	CO (CH ₂) ₃ CO ₂ Q ¹⁶	2-Me, 6-cPr	0	0
2745	Cl	H	CO (CH ₂) ₃ C O ₂ Q ¹⁷	2-Me, 6-cPr	0	0
2746	Cl	H	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Q ¹¹	2-Me, 6-cPr	0	0
2747	Cl	H	COCH ₂ OMe	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

2748	Cl	H	COCH ₂ OMe	2-iPr	0	0
2749	Cl	H	COCH ₂ OMe	2-cPr	0	0
2750	Cl	H	COCH ₂ OMe	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2751	Cl	H	COCH ₂ OMe	2,6-Me ₂	0	0
2752	Cl	H	COCH ₂ OMe	2-Me, 6-cPr	0	0
2753	Cl	H	COCH ₂ OPh	2-Me	0	0
2754	Cl	H	COCH ₂ OPh	2-iPr	0	0
2755	Cl	H	COCH ₂ OPh	2-cPr	0	0
2756	Cl	H	COCH ₂ OPh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2757	Cl	H	COCH ₂ OPh	2,6-Me ₂	0	0
2758	Cl	H	COCH ₂ OPh	2-Me, 6-cPr	0	0
2759	Cl	H	COCH(MOOPh	2-Me	0	0
2760	Cl	H	COCH(MOOPh	2-iPr	0	0
2761	Cl	H	COCH(MOOPh	2-cPr	0	0
2762	Cl	H	COCH(MOOPh	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2763	Cl	H	COCH(MOOPh	2,6-Me ₂	0	0
2764	Cl	H	COCH(MOOPh	2-Me, 6-cPr	0	0
2765	Cl	H	COCH(OMe)Ph	2-Me	0	0
2766	Cl	H	COCH(OMe)Ph	2-iPr	0	0
2767	Cl	H	COCH(OMe)Ph	2-cPr	0	0
2768	Cl	H	COCH(OMe)Ph	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2769	Cl	H	COCH(OMe)Ph	2,6-Me ₂	0	0
2770	Cl	H	COCH(OMe)Ph	2-Me, 6-cPr	0	0
2771	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ SMe	2-Me	0	0
2772	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ SMe	2-iPr	0	0
2773	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ SMe	2-cPr	0	0
2774	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ SMe	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2775	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ SMe	2,6-Me ₂	0	0
2776	Cl	H	COCH ₂ CH ₂ SMe	2-Me, 6-cPr	0	0
2777	Cl	H	COCO(2-Thi)	2-Me	0	0
2778	Cl	H	COCO(2-Thi)	2-iPr	0	0
2779	Cl	H	COCO(2-Thi)	2-cPr	0	0
2780	Cl	H	COCO(2-Thi)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2781	Cl	H	COCO(2-Thi)	2,6-Me ₂	0	0
	2782	Cl	H	COCO(2-Thi)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2783	Cl	H	CO(Ph-2-F)	2-Me	0	0
	2784	Cl	H	CO(Ph-2-F)	2-iPr	0	0
10	2785	Cl	H	CO(Ph-2-F)	2-cPr	0	0
	2786	Cl	H	CO(Ph-2-F)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
15	2787	Cl	H	CO(Ph-2-F)	2,6-Me ₂	0	0
	2788	Cl	H	CO(Ph-2-F)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2789	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-C1	0	0
20	2790	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-Br	0	0
	2791	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-I	0	0
	2792	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-Me	0	0
25	2793	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-iPr	0	0
	2794	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-cPr	0	0
30	2795	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-cBu	0	0
	2796	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2797	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-cPr, 5-Me	0	0
35	2798	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-OMe, 5-Me	0	0
	2799	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-F, 6-iPr	0	0
40	2800	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-C1, 6-cPr	0	0
	2801	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-Br, 6-Me	0	0
	2802	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-I, 6-Me	0	0
45	2803	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2,6-Me ₂	0	0
	2804	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-Me, 6-Et	0	0
50	2805	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2806	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2,6-cPr ₂	0	0
	2807	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
55	2808	Cl	H	CO(Ph-2-Br)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
	2809	Cl	H	CO(Ph-2-I)	2-Me	0	0
60	2810	Cl	H	CO(Ph-2-I)	2-iPr	0	0
	2811	Cl	H	CO(Ph-2-I)	2-cPr	0	0
	2812	Cl	H	CO(Ph-2-I)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
65	2813	Cl	H	CO(Ph-2-I)	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

2814	Cl	H	CO(Ph-2-I)	2-Me, 6-cPr	0	0
2815	Cl	H	CO(Ph-2-CF ₃)	2-Me	0	0
2816	Cl	H	CO(Ph-2-CF ₃)	2-iPr	0	0
2817	Cl	H	CO(Ph-2-CF ₃)	2-cPr	0	0
2818	Cl	H	CO(Ph-2-CF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2819	Cl	H	CO(Ph-2-CF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
2820	Cl	H	CO(Ph-2-CF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
2821	Cl	H	CO(Ph-2-CH ₂ Ph)	2-Me	0	0
2822	Cl	H	CO(Ph-2-CH ₂ Ph)	2-iPr	0	0
2823	Cl	H	CO(Ph-2-CH ₂ Ph)	2-cPr	0	0
2824	Cl	H	CO(Ph-2-CH ₂ Ph)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2825	Cl	H	CO(Ph-2-CH ₂ Ph)	2,6-Me ₂	0	0
2826	Cl	H	CO(Ph-2-CH ₂ Ph)	2-Me, 6-cPr	0	0
2827	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ⁶)	2-Me	0	0
2828	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹²)	2-Me	0	0
2829	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹³)	2-Me	0	0
2830	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁴)	2-Me	0	0
2831	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁵)	2-Me	0	0
2832	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁶)	2-Me	0	0
2833	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁷)	2-Me	0	0
2834	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ⁷)	2-iPr	0	0
2835	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ⁸)	2-cPr	0	0
2836	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ⁹)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2837	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁰)	2,6-Me ₂	0	0
2838	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹¹)	2-Me, 6-cPr	0	0
2839	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹²)	2-Me, 6-cPr	0	0
2840	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹³)	2-Me, 6-cPr	0	0
2841	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
2842	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
2843	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁶)	2-Me, 6-cPr	0	0
2844	Cl	H	CO(Ph-2-CO ₂ Q ¹⁷)	2-Me, 6-cPr	0	0
2845	Cl	H	CO(Ph-2-NO ₂)	2-Me	0	0
2846	Cl	H	CO(Ph-2-NO ₂)	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2847	Cl	H	CO(Ph-2-NO ₂)	2-cPr	0	0
	2848	Cl	H	CO(Ph-2-NO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2849	Cl	H	CO(Ph-2-NO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	2850	Cl	H	CO(Ph-2-NO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
10	2851	Cl	H	CO(Ph-2-OPh)	2-Me	0	0
	2852	Cl	H	CO(Ph-2-OPh)	2-iPr	0	0
	2853	Cl	H	CO(Ph-2-OPh)	2-cPr	0	0
15	2854	Cl	H	CO(Ph-2-OPh)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2855	Cl	H	CO(Ph-2-OPh)	2,6-Me ₂	0	0
20	2856	Cl	H	CO(Ph-2-OPh)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2857	Cl	H	CO(Ph-3-F)	2-Me	0	0
	2858	Cl	H	CO(Ph-3-F)	2-iPr	0	0
25	2859	Cl	H	CO(Ph-3-F)	2-cPr	0	0
	2860	Cl	H	CO(Ph-3-F)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
30	2861	Cl	H	CO(Ph-3-F)	2,6-Me ₂	0	0
	2862	Cl	H	CO(Ph-3-F)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2863	Cl	H	CO(Ph-3-Cl)	2-Me	0	0
35	2864	Cl	H	CO(Ph-3-Cl)	2-iPr	0	0
	2865	Cl	H	CO(Ph-3-Cl)	2-cPr	0	0
40	2866	Cl	H	CO(Ph-3-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2867	Cl	H	CO(Ph-3-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
	2868	Cl	H	CO(Ph-3-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
45	2869	Cl	H	CO(Ph-3-Br)	2-Me	0	0
	2870	Cl	H	CO(Ph-3-Br)	2-iPr	0	0
50	2871	Cl	H	CO(Ph-3-Br)	2-cPr	0	0
	2872	Cl	H	CO(Ph-3-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2873	Cl	H	CO(Ph-3-Br)	2,6-Me ₂	0	0
55	2874	Cl	H	CO(Ph-3-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2875	Cl	H	CO(Ph-3-I)	2-Me	0	0
60	2876	Cl	H	CO(Ph-3-I)	2-iPr	0	0
	2877	Cl	H	CO(Ph-3-I)	2-cPr	0	0
	2878	Cl	H	CO(Ph-3-I)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
65	2879	Cl	H	CO(Ph-3-I)	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

2880	Cl	H	CO(Ph-3-I)	2-Me, 6-cPr	0	0
2881	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Cl	0	0
2882	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Br	0	0
2883	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-I	0	0
2884	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-cBu	0	0
2885	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
2886	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
2887	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
2888	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
2889	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
2890	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-I, 6-Me	0	0
2891	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
2892	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2,6-cPr ₂	0	0
2893	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2894	Cl	H	CO(Ph-3-Me)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
2895	Cl	H	CO(Ph-3-CF ₃)	2-Me	0	0
2896	Cl	H	CO(Ph-3-CF ₃)	2-iPr	0	0
2897	Cl	H	CO(Ph-3-CF ₃)	2-cPr	0	0
2898	Cl	H	CO(Ph-3-CF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2899	Cl	H	CO(Ph-3-CF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
2900	Cl	H	CO(Ph-3-CF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
2901	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ⁶)	2-Me	0	0
2902	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ⁷)	2-iPr	0	0
2903	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ⁸)	2-cPr	0	0
2904	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ⁹)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2905	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹⁰)	2,6-Me ₂	0	0
2906	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹¹)	2-Me, 6-cPr	0	0
2907	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹²)	2-Me, 6-cPr	0	0
2908	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹³)	2-Me, 6-cPr	0	0
2909	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
2910	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
2911	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹⁶)	2-Me, 6-cPr	0	0
2912	Cl	H	CO(Ph-3-CO ₂ Q ¹⁷)	2-Me., 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	2913	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂)	2-Me	0	0
	2914	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂)	2-iPr	0	0
	2915	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂)	2-cPr	0	0
	2916	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
10	2917	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	2918	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2919	Cl	H	CO(Ph-3-OPh)	2-Me	0	0
15	2920	Cl	H	CO(Ph-3-OPh)	2-iPr	0	0
	2921	Cl	H	CO(Ph-3-OPh)	2-cPr	0	0
20	2922	Cl	H	CO(Ph-3-OPh)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2923	Cl	H	CO(Ph-3-OPh)	2,6-Me ₂	0	0
	2924	Cl	H	CO(Ph-3-OPh)	2-Me, 6-cPr	0	0
25	2925	Cl	H	CO(Ph-4-F)	2-Me	0	0
	2926	Cl	H	CO(Ph-4-F)	2-iPr	0	0
30	2927	Cl	H	CO(Ph-4-F)	2-cPr	0	0
	2928	Cl	H	CO(Ph-4-F)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	2929	Cl	H	CO(Ph-4-F)	2,6-Me ₂	0	0
35	2930	Cl	H	CO(Ph-4-F)	2-Me, 6-cPr	0	0
	2931	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Cl	0	0
40	2932	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Br	0	0
	2933	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-I	0	0
	2934	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-cBu	0	0
45	2935	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-cPr, 5-Me	0	0
	2936	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-OMe, 5-Me	0	0
50	2937	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-F, 6-iPr	0	0
	2938	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Cl, 6-cPr	0	0
	2939	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Br, 6-Me	0	0
55	2940	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-I, 6-Me	0	0
	2941	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-Me, 6-Et	0	0
60	2942	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2,6-cPr ₂	0	0
	2943	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	2944	Cl	H	CO(Ph-4-Br)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
65	2945	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Cl	0	0

ES 2 330 089 T3

2946	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Br	0	0
2947	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-I	0	0
2948	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Me	0	0
2949	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-iPr	0	0
2950	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-cPr	0	0
2951	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-cBu	0	0
2952	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2953	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-cPr, 5-Me	0	0
2954	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-OMe, 5-Me	0	0
2955	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-F, 6-iPr	0	0
2956	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Cl, 6-cPr	0	0
2957	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Br, 6-Me	0	0
2958	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-I, 6-Me	0	0
2959	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2,6-Me ₂	0	0
2960	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Me, 6-Et	0	0
2961	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-Me, 6-cPr	0	0
2962	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2,6-cPr ₂	0	0
2963	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
2964	Cl	H	CO(Ph-4-Et)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
2965	Cl	H	CO(Ph-4-Pr)	2-Me	0	0
2966	Cl	H	CO(Ph-4-Pr)	2-iPr	0	0
2967	Cl	H	CO(Ph-4-Pr)	2-cPr	0	0
2968	Cl	H	CO(Ph-4-Pr)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2969	Cl	H	CO(Ph-4-Pr)	2,6-Me ₂	0	0
2970	Cl	H	CO(Ph-4-Pr)	2-Me, 6-cPr	0	0
2971	Cl	H	CO(Ph-4-iPr)	2-Me	0	0
2972	Cl	H	CO(Ph-4-iPr)	2-iPr	0	0
2973	Cl	H	CO(Ph-4-iPr)	2-cPr	0	0
2974	Cl	H	CO(Ph-4-iPr)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2975	Cl	H	CO(Ph-4-iPr)	2,6-Me ₂	0	0
2976	Cl	H	CO(Ph-4-iPr)	2-Me, 6-cPr	0	0
2977	Cl	H	CO(Ph-4-Bu)	2-Me	0	0
2978	Cl	H	CO(Ph-4-Bu)	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

2979	Cl	H	CO(Ph-4-Bu)	2-cPr	0	0
2980	Cl	H	CO(Ph-4-Bu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2981	Cl	H	CO(Ph-4-Bu)	2,6-Me ₂	0	0
2982	Cl	H	CO(Ph-4-Bu)	2-Me, 6-cPr	0	0
2983	Cl	H	CO(Ph-4-CF ₃)	2-Me	0	0
2984	Cl	H	CO(Ph-4-CF ₃)	2-iPr	0	0
2985	Cl	H	CO(Ph-4-CF ₃)	2-cPr	0	0
2986	Cl	H	CO(Ph-4-CF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2987	Cl	H	CO(Ph-4-CF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
2988	Cl	H	CO(Ph-4-CF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
2989	Cl	H	CO(Ph-4-CN)	2-Me	0	0
2990	Cl	H	CO(Ph-4-CN)	2-iPr	0	0
2991	Cl	H	CO(Ph-4-CN)	2-cPr	0	0
2992	Cl	H	CO(Ph-4-CN)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
2993	Cl	H	CO(Ph-4-CN)	2,6-Me ₂	0	0
2994	Cl	H	CO(Ph-4-CN)	2-Me, 6-cPr	0	0
2995	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ⁵)	2-Cl, 6-cPr	0	0
2996	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ⁶)	2-Me	0	0
2997	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ⁷)	2-iPr	0	0
2998	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ⁸)	2-cPr	0	0
2999	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ⁹)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3000	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹⁰)	2,6-Me ₂	0	0
3001	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹¹)	2-Me, 6-cPr	0	0
3002	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹²)	2-Me, 6-cPr	0	0
3003	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹³)	2-Me, 6-cPr	0	0
3004	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
3005	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3006	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹⁶)	2-Me, 6-cPr	0	0
3007	Cl	H	CO(Ph-4-CO ₂ Q ¹⁷)	2-Me, 6-cPr	0	0
3008	Cl	H	CO(Ph-2-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3009	Cl	H	CO(Ph-3-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3010	Cl	H	CO(Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3011	Cl	H	CO(Ph-4-Ph)	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

3012	Cl	H	CO(Ph-4-Ph)	2-iPr	0	0
3013	Cl	H	CO(Ph-4-Ph)	2-cPr	0	0
3014	Cl	H	CO(Ph-4-Ph)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3015	Cl	H	CO(Ph-4-Ph)	2,6-Me ₂	0	0
3016	Cl	H	CO(Ph-4-Ph)	2-Me, 6-cPr	0	0
3017	Cl	H	CO(Ph-4-OCF ₃)	2-Me	0	0
3018	Cl	H	CO(Ph-4-OCF ₃)	2-iPr	0	0
3019	Cl	H	CO(Ph-4-OCF ₃)	2-cPr	0	0
3020	Cl	H	CO(Ph-4-OCF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3021	Cl	H	CO(Ph-4-OCF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
3022	Cl	H	CO(Ph-4-OCF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
3023	Cl	H	CO(Ph-4-OCH ₂ Ph)	2-Me	0	0
3024	Cl	H	CO(Ph-4-OCH ₂ Ph)	2-iPr	0	0
3025	Cl	H	CO(Ph-4-OCH ₂ Ph)	2-cPr	0	0
3026	Cl	H	CO(Ph-4-OCH ₂ Ph)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3027	Cl	H	CO(Ph-4-OCH ₂ Ph)	2,6-Me ₂	0	0
3028	Cl	H	CO(Ph-4-OCH ₂ Ph)	2-Me, 6-cPr	0	0
3029	Cl	H	CO(Ph-2,3-F ₂)	2-Me	0	0
3030	Cl	H	CO(Ph-2,3-F ₂)	2-iPr	0	0
3031	Cl	H	CO(Ph-2,3-F ₂)	2-cPr	0	0
3032	Cl	H	CO(Ph-2,3-F ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3033	Cl	H	CO(Ph-2,3-F ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3034	Cl	H	CO(Ph-2,3-F ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3035	Cl	H	CO(Ph-2-F-3-CF ₃)	2-Me	0	0
3036	Cl	H	CO(Ph-2-F-3-CF ₃)	2-iPr	0	0
3037	Cl	H	CO(Ph-2-F-3-CF ₃)	2-cPr	0	0
3038	Cl	H	CO(Ph-2-F-3-CF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3039	Cl	H	CO(Ph-2-F-3-CF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
3040	Cl	H	CO(Ph-2-F-3-CF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
3041	Cl	H	CO(Ph-2,3-Me ₂)	2-Me	0	0
3042	Cl	H	CO(Ph-2,3-Me ₂)	2-iPr	0	0
3043	Cl	H	CO(Ph-2,3-Me ₂)	2-cPr	0	0
3044	Cl	H	CO(Ph-2,3-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

3045	Cl	H	CO(Ph-2,3-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3046	Cl	H	CO(Ph-2,3-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3047	Cl	H	CO(Ph-2-Me-3-Cl)	2-Me	0	0
3048	Cl	H	CO(Ph-2-Me-3-Cl)	2-iPr	0	0
3049	Cl	H	CO(Ph-2-Me-3-Cl)	2-cPr	0	0
3050	Cl	H	CO(Ph-2-Me-3-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3051	Cl	H	CO(Ph-2-Me-3-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
3052	Cl	H	CO(Ph-2-Me-3-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
3053	Cl	H	CO(Ph-2,4-F ₂)	2-Me	0	0
3054	Cl	H	CO(Ph-2,4-F ₂)	2-iPr	0	0
3055	Cl	H	CO(Ph-2,4-F ₂)	2-cPr	0	0
3056	Cl	H	CO(Ph-2,4-F ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3057	Cl	H	CO(Ph-2,4-F ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3058	Cl	H	CO(Ph-2,4-F ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3059	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-Cl)	2-Me	0	0
3060	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-Cl)	2-iPr	0	0
3061	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-Cl)	2-cPr	0	0
3062	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3063	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
3064	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
3065	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-CF ₃)	2-Me	0	0
3066	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-CF ₃)	2-iPr	0	0
3067	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-CF ₃)	2-cPr	0	0
3068	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-CF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3069	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-CF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
3070	Cl	H	CO(Ph-2-F-4-CF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
3071	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-F)	2-Me	0	0
3072	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-F)	2-iPr	0	0
3073	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-F)	2-cPr	0	0
3074	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-F)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3075	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-F)	2,6-Me ₂	0	0
3076	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-F)	2-Me, 6-cPr	0	0
3077	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-Br)	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

3078	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-Br)	2-iPr	0	0
3079	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-Br)	2-cPr	0	0
3080	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3081	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-Br)	2,6-Me ₂	0	0
3082	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-4-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
3083	Cl	H	CO(Ph-2-Me-4-Br)	2-Me	0	0
3084	Cl	H	CO(Ph-2-Me-4-Br)	2-iPr	0	0
3085	Cl	H	CO(Ph-2-Me-4-Br)	2-cPr	0	0
3086	Cl	H	CO(Ph-2-Me-4-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3087	Cl	H	CO(Ph-2-Me-4-Br)	2,6-Me ₂	0	0
3088	Cl	H	CO(Ph-2-Me-4-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
3089	Cl	H	CO(Ph-2,4-Me ₂)	2-Me	0	0
3090	Cl	H	CO(Ph-2,4-Me ₂)	2-iPr	0	0
3091	Cl	H	CO(Ph-2,4-Me ₂)	2-cPr	0	0
3092	Cl	H	CO(Ph-2,4-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3093	Cl	H	CO(Ph-2,4-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3094	Cl	H	CO(Ph-2,4-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3095	Cl	H	CO(Ph-2,5-Cl ₂)	2-Me	0	0
3096	Cl	H	CO(Ph-2,5-Cl ₂)	2-iPr	0	0
3097	Cl	H	CO(Ph-2,5-Cl ₂)	2-cPr	0	0
3098	Cl	H	CO(Ph-2,5-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3099	Cl	H	CO(Ph-2,5-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3100	Cl	H	CO(Ph-2,5-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3101	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-5-Br)	2-Me	0	0
3102	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-5-Br)	2-iPr	0	0
3103	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-5-Br)	2-cPr	0	0
3104	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-5-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3105	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-5-Br)	2,6-Me ₂	0	0
3106	Cl	H	CO(Ph-2-Cl-5-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
3107	Cl	H	CO(Ph-2-Br-5-OMe)	2-Me	0	0
3108	Cl	H	CO(Ph-2-Br-5-OMe)	2-iPr	0	0
3109	Cl	H	CO(Ph-2-Br-5-OMe)	2-cPr	0	0
3110	Cl	H	CO(Ph-2-Br-5-OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3111	Cl	H	CO(Ph-2-Br-5-OMe)	2,6-Me ₂	0	0
	3112	Cl	H	CO(Ph-2-Br-5-OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3113	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Cl	0	0
	3114	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Br	0	0
10	3115	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-I	0	0
	3116	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Me	0	0
15	3117	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-iPr	0	0
	3118	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-cPr	0	0
	3119	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-cBu	0	0
20	3120	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3121	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-cPr, 5-Me	0	0
25	3122	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-OMe, 5-Me	0	0
	3123	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-F, 6-iPr	0	0
	3124	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Cl, 6-cPr	0	0
30	3125	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Br, 6-Me	0	0
	3126	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-I, 6-Me	0	0
35	3127	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3128	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Me, 6-Et	0	0
	3129	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
40	3130	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2,6-cPr ₂	0	0
	3131	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
45	3132	Cl	H	CO(Ph-2,5-Me ₂)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
	3133	Cl	H	CO(Ph-2,6-F ₂)	2-Me	0	0
	3134	Cl	H	CO(Ph-2,6-F ₂)	2-iPr	0	0
50	3135	Cl	H	CO(Ph-2,6-F ₂)	2-cPr	0	0
	3136	Cl	H	CO(Ph-2,6-F ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
55	3137	Cl	H	CO(Ph-2,6-F ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3138	Cl	H	CO(Ph-2,6-F ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3139	Cl	H	CO(Ph-2-F-6-Cl)	2-Me	0	0
60	3140	Cl	H	CO(Ph-2-F-6-Cl)	2-iPr	0	0
	3141	Cl	H	CO(Ph-2-F-6-Cl)	2-cPr	0	0
	3142	Cl	H	CO(Ph-2-F-6-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
65	3143	Cl	H	CO(Ph-2-F-6-Cl)	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

3144	Cl	H	CO(Ph-2-F-6-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
3145	Cl	H	CO(Ph-2,6-Cl ₂)	2-Me	0	0
3146	Cl	H	CO(Ph-2,6-Cl ₂)	2-iPr	0	0
3147	Cl	H	CO(Ph-2,6-Cl ₂)	2-cPr	0	0
3148	Cl	H	CO(Ph-2,6-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3149	Cl	H	CO(Ph-2,6-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3150	Cl	H	CO(Ph-2,6-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3151	Cl	H	CO(Ph-2,6-Me ₂)	2-Me	0	0
3152	Cl	H	CO(Ph-2,6-Me ₂)	2-iPr	0	0
3153	Cl	H	CO(Ph-2,6-Me ₂)	2-cPr	0	0
3154	Cl	H	CO(Ph-2,6-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3155	Cl	H	CO(Ph-2,6-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3156	Cl	H	CO(Ph-2,6-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3157	Cl	H	CO{Ph-2,6-(OMe) ₂ }	2-Me	0	0
3158	Cl	H	CO{Ph-2,6-(OMe) ₂ }	2-iPr	0	0
3159	Cl	H	CO{Ph-2,6-(OMe) ₂ }	2-cPr	0	0
3160	Cl	H	CO{Ph-2,6-(OMe) ₂ }	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3161	Cl	H	CO{Ph-2,6-(OMe) ₂ }	2,6-Me ₂	0	0
3162	Cl	H	CO{Ph-2,6-(OMe) ₂ }	2-Me, 6-cPr	0	0
3163	Cl	H	CO(Ph-3,4-F ₂)	2-Me	0	0
3164	Cl	H	CO(Ph-3,4-F ₂)	2-iPr	0	0
3165	Cl	H	CO(Ph-3,4-F ₂)	2-cPr	0	0
3166	Cl	H	CO(Ph-3,4-F ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3167	Cl	H	CO(Ph-3,4-F ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3168	Cl	H	CO(Ph-3,4-F ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3169	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Cl	0	0
3170	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Br	0	0
3171	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-I	0	0
3172	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Me	0	0
3173	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-iPr	0	0
3174	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-cPr	0	0
3175	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-cBu	0	0
3176	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

3177	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-cPr, 5-Me	0	0
3178	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-OMe, 5-Me	0	0
3179	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-F, 6-iPr	0	0
3180	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Cl, 6-cPr	0	0
3181	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Br, 6-Me	0	0
3182	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-I, 6-Me	0	0
3183	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
3184	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Me, 6-Et	0	0
3185	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
3186	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2,6-cPr ₂	0	0
3187	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
3188	Cl	H	CO(Ph-3-F-4-Me)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
3189	Cl	H	CO(Ph-3,4-Cl ₂)	2-Me	0	0
3190	Cl	H	CO(Ph-3,4-Cl ₂)	2-iPr	0	0
3191	Cl	H	CO(Ph-3,4-Cl ₂)	2-cPr	0	0
3192	Cl	H	CO(Ph-3,4-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3193	Cl	H	CO(Ph-3,4-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3194	Cl	H	CO(Ph-3,4-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3195	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-Me	0	0
3196	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-iPr	0	0
3197	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-cPr	0	0
3198	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3199	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
3200	Cl	H	CO(Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
3201	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Cl	0	0
3202	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Br	0	0
3203	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-I	0	0
3204	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Me	0	0
3205	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-iPr	0	0
3206	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-cPr	0	0
3207	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-cBu	0	0
3208	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3209	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-cPr, 5-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3210	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-OMe, 5-Me	0	0
	3211	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-F, 6-iPr	0	0
	3212	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Cl, 6-cPr	0	0
	3213	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Br, 6-Me	0	0
10	3214	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-I, 6-Me	0	0
	3215	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3216	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Me, 6-Et	0	0
15	3217	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3218	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2,6-cPr ₂	0	0
20	3219	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	3220	Cl	H	CO(Ph-3,5-F ₂)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
	3221	Cl	H	CO(Ph-3,5-Cl ₂)	2-Me	0	0
25	3222	Cl	H	CO(Ph-3,5-Cl ₂)	2-iPr	0	0
	3223	Cl	H	CO(Ph-3,5-Cl ₂)	2-cPr	0	0
30	3224	Cl	H	CO(Ph-3,5-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3225	Cl	H	CO(Ph-3,5-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3226	Cl	H	CO(Ph-3,5-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
35	3227	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Cl	0	0
	3228	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Br	0	0
40	3229	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-I	0	0
	3230	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Me	0	0
	3231	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-iPr	0	0
45	3232	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-cPr	0	0
	3233	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-cBu	0	0
50	3234	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3235	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-cPr, 5-Me	0	0
	3236	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-OMe, 5-Me	0	0
55	3237	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-F, 6-iPr	0	0
	3238	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Cl, 6-cPr	0	0
60	3239	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Br, 6-Me	0	0
	3240	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-I, 6-Me	0	0
	3241	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
65	3242	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Me, 6-Et	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3243	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3244	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2,6-cPr ₂	0	0
	3245	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
	3246	Cl	H	CO(Ph-3,5-Me ₂)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
10	3247	Cl	H	CO{Ph-3,5-(OMe) ₂ }	2-Me	0	0
	3248	Cl	H	CO{Ph-3,5-(OMe) ₂ }	2-iPr	0	0
	3249	Cl	H	CO{Ph-3,5-(OMe) ₂ }	2-cPr	0	0
15	3250	Cl	H	CO{Ph-3,5-(OMe) ₂ }	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3251	Cl	H	CO{Ph-3,5-(OMe) ₂ }	2,6-Me ₂	0	0
20	3252	Cl	H	CO{Ph-3,5-(OMe) ₂ }	2-Me, 6-cPr	0	0
	3253	Cl	H	CO(Ph-2,4,6-Cl ₃)	2-Me	0	0
	3254	Cl	H	CO(Ph-2,4,6-Cl ₃)	2-iPr	0	0
25	3255	Cl	H	CO(Ph-2,4,6-Cl ₃)	2-cPr	0	0
	3256	Cl	H	CO(Ph-2,4,6-Cl ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
30	3257	Cl	H	CO(Ph-2,4,6-Cl ₃)	2,6-Me ₂	0	0
	3258	Cl	H	CO(Ph-2,4,6-Cl ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3259	Cl	H	CO{Ph-3,4,5-(OMe) ₃ }	2-Me	0	0
35	3260	Cl	H	CO{Ph-3,4,5-(OMe) ₃ }	2-iPr	0	0
	3261	Cl	H	CO{Ph-3,4,5-(OMe) ₃ }	2-cPr	0	0
40	3262	Cl	H	CO{Ph-3,4,5-(OMe) ₃ }	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3263	Cl	H	CO{Ph-3,4,5-(OMe) ₃ }	2,6-Me ₂	0	0
	3264	Cl	H	CO{Ph-3,4,5-(OMe) ₃ }	2-Me, 6-cPr	0	0
45	3265	Cl	H	CO(1-Np)	2-Me	0	0
	3266	Cl	H	CO(1-Np)	2-iPr	0	0
50	3267	Cl	H	CO(1-Np)	2-cPr	0	0
	3268	Cl	H	CO(1-Np)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3269	Cl	H	CO(1-Np)	2,6-Me ₂	0	0
55	3270	Cl	H	CO(1-Np)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3271	Cl	H	CO(2-Np)	2-Me	0	0
60	3272	Cl	H	CO(2-Np)	2-iPr	0	0
	3273	Cl	H	CO(2-Np)	2-cPr	0	0
	3274	Cl	H	CO(2-Np)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
65	3275	Cl	H	CO(2-Np)	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

3276	Cl	H	CO(2-Np)	2-Me, 6-cPr	0	0
3277	Cl	H	CO(2-Pyrr-1-Me)	2-Me	0	0
3278	Cl	H	CO(2-Pyrr-1-Me)	2-iPr	0	0
3279	Cl	H	CO(2-Pyrr-1-Me)	2-cPr	0	0
3280	Cl	H	CO(2-Pyrr-1-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3281	Cl	H	CO(2-Pyrr-1-Me)	2,6-Me ₂	0	0
3282	Cl	H	CO(2-Pyrr-1-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
3283	Cl	H	CO(2-Fur-5-Br)	2-Me	0	0
3284	Cl	H	CO(2-Fur-5-Br)	2-iPr	0	0
3285	Cl	H	CO(2-Fur-5-Br)	2-cPr	0	0
3286	Cl	H	CO(2-Fur-5-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3287	Cl	H	CO(2-Fur-5-Br)	2,6-Me ₂	0	0
3288	Cl	H	CO(2-Fur-5-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
3289	Cl	H	CO(3-Fur)	2-Me	0	0
3290	Cl	H	CO(3-Fur)	2-iPr	0	0
3291	Cl	H	CO(3-Fur)	2-cPr	0	0
3292	Cl	H	CO(3-Fur)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3293	Cl	H	CO(3-Fur)	2,6-Me ₂	0	0
3294	Cl	H	CO(3-Fur)	2-Me, 6-cPr	0	0
3295	Cl	H	CO(3-Fur-2-Me-5-tBu)	2-Me	0	0
3296	Cl	H	CO(3-Fur-2-Me-5-tBu)	2-iPr	0	0
3297	Cl	H	CO(3-Fur-2-Me-5-tBu)	2-cPr	0	0
3298	Cl	H	CO(3-Fur-2-Me-5-tBu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3299	Cl	H	CO(3-Fur-2-Me-5-tBu)	2,6-Me ₂	0	0
3300	Cl	H	CO(3-Fur-2-Me-5-tBu)	2-Me, 6-cPr	0	0
3301	Cl	H	CO(3 Fur 2 CF ₃ 5-Me)	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3302	Cl	H	CO(3 Fur 2 CF ₃ 5-Me)	2-iPr	0	0
	3303	Cl	H	CO(3 Fur 2 CF ₃ 5-Me)	2-cPr	0	0
10	3304	Cl	H	CO(3 Fur 2 CF ₃ 5-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
15	3305	Cl	H	CO(3 Fur 2 CF ₃ 5-Me)	2,6-Me ₂	0	0
	3306	Cl	H	CO(3 Fur 2 CF ₃ 5-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
20	3307	Cl	H	CO{3 Fur 2 CF ₃ 5 (Ph-4-Cl)}	2-Me	0	0
25	3308	Cl	H	CO{3 Fur 2 CF ₃ -5- (Ph-4Cl)}	2-iPr	0	0
30	3309	Cl	H	CO{3 Fur 2 CF ₃ -5- (Ph-4-Cl)}	2-cPr	0	0
35	3310	Cl	H	CO{3 Fur 2 CF ₃ -5- (Ph-4-Cl)}	2 CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3311	Cl	H	CO{3 Fur 2 CF ₃ -5- (Ph-4-Cl)}	2,6-Me ₂	0	0
40	3312	Cl	H	CO{3 Fur 2 CF ₃ -5- (Ph-4-Cl)}	2-Me, 6-cPr	0	0
45	3313	Cl	H	CO(2-Thi-3-Cl)	2-Me	0	0
	3314	Cl	H	CO(2-Thi-3-Cl)	2-iPr	0	0
	3315	Cl	H	CO(2-Thi-3-Cl)	2-cPr	0	0
50	3316	Cl	H	CO(2-Thi-3-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3317	Cl	H	CO(2-Thi-3-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
55	3318	Cl	H	CO(2-Thi-3-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3319	Cl	H	CO(2-Thi-3-Me)	2-Me	0	0
	3320	Cl	H	CO(2-Thi-3-Me)	2-iPr	0	0
60	3321	Cl	H	CO(2-Thi-3-Me)	2-cPr	0	0
	3322	Cl	H	CO(2-Thi-3-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3323	Cl	H	CO(2-Thi-3-Me)	2,6-Me ₂	0	0
65	3324	Cl	H	CO(2-Thi-3-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

3325	Cl	H	CO(2-Thi-3-OEt)	2-Me	0	0
3326	Cl	H	CO(2-Thi-3-OEt)	2-iPr	0	0
3327	Cl	H	CO(2-Thi-3-OEt)	2-cPr	0	0
3328	Cl	H	CO(2-Thi-3-OEt)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3329	Cl	H	CO(2-Thi-3-OEt)	2,6-Me ₂	0	0
3330	Cl	H	CO(2-Thi-3-OEt)	2-Me, 6-cPr	0	0
3331	Cl	H	CO(2-Thi-5-Cl)	2-Me	0	0
3332	Cl	H	CO(2-Thi-5-Cl)	2-iPr	0	0
3333	Cl	H	CO(2-Thi-5-Cl)	2-cPr	0	0
3334	Cl	H	CO(2-Thi-5-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3335	Cl	H	CO(2-Thi-5-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
3336	Cl	H	CO(2-Thi-5-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
3337	Cl	H	CO(2-Thi-5-Br)	2-Me	0	0
3338	Cl	H	CO(2-Thi-5-Br)	2-iPr	0	0
3339	Cl	H	CO(2-Thi-5-Br)	2-cPr	0	0
3340	Cl	H	CO(2-Thi-5-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3341	Cl	H	CO(2-Thi-5-Br)	2,6-Me ₂	0	0
3342	Cl	H	CO(2-Thi-5-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
3343	Cl	H	CO(2-Thi-5-Me)	2-Me	0	0
3344	Cl	H	CO(2-Thi-5-Me)	2-iPr	0	0
3345	Cl	H	CO(2-Thi-5-Me)	2-cPr	0	0
3346	Cl	H	CO(2-Thi-5-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3347	Cl	H	CO(2-Thi-5-Me)	2,6-Me ₂	0	0
3348	Cl	H	CO(2-Thi-5-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
3349	Cl	H	CO(2-Thi-5-COMe)	2-Me	0	0
3350	Cl	H	CO(2-Thi-5-COMe)	2-iPr	0	0
3351	Cl	H	CO(2-Thi-5-COMe)	2-cPr	0	0
3352	Cl	H	CO(2-Thi-5-COMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3353	Cl	H	CO(2-Thi-5-COMe)	2,6-Me ₂	0	0
3354	Cl	H	CO(2-Thi-5-COMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
3355	Cl	H	CO(3-Thi-5-NO ₂)	2-Me	0	0
3356	Cl	H	CO(3-Thi-5-NO ₂)	2-iPr	0	0
3357	Cl	H	CO(3-Thi-5-NO ₂)	2-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

	3358	Cl	H	CO(3-Thi-5-NO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
5	3359	Cl	H	CO(3-Thi-5-NO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3360	Cl	H	CO(3-Thi-5-NO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3361	Cl	H	CO(2-Thi-4,5-Br ₂)	2-Me	0	0
10	3362	Cl	H	CO(2-Thi-4,5-Br ₂)	2-iPr	0	0
	3363	Cl	H	CO(2-Thi-4,5-Br ₂)	2-cPr	0	0
	3364	Cl	H	CO(2-Thi-4,5-Br ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
15	3365	Cl	H	CO(2-Thi-4,5-Br ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3366	Cl	H	CO(2-Thi-4,5-Br ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
20	3367	Cl	H	CO(3-Thi)	2-Me	0	0
	3368	Cl	H	CO(3-Thi)	2-iPr	0	0
	3369	Cl	H	CO(3-Thi)	2-cPr	0	0
25	3370	Cl	H	CO(3-Thi)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3371	Cl	H	CO(3-Thi)	2,6-Me ₂	0	0
30	3372	Cl	H	CO(3-Thi)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3373	Cl	H	CO(3-Thi-4-OMe)	2-Me	0	0
	3374	Cl	H	CO(3-Thi-4-OMe)	2-iPr	0	0
35	3375	Cl	H	CO(3-Thi-4-OMe)	2-cPr	0	0
	3376	Cl	H	CO(3-Thi-4-OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
40	3377	Cl	H	CO(3-Thi-4-OMe)	2,6-Me ₂	0	0
	3378	Cl	H	CO(3-Thi-4-OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
45	3379	Cl	H	CO(5-Piza-1-CH ₂ Ph-3-tBu)	2-Me	0	0
	3380	Cl	H	CO(5-Piza-1-CH ₂ Ph-3-tBu)	2-iPr	0	0
50	3381	Cl	H	CO(5-Piza-1-CH ₂ Ph-3-tBu)	2-cPr	0	0
55	3382	Cl	H	CO(5-Piza-1-CH ₂ Ph-3-tBu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
60	3383	Cl	H	CO(5-Piza-1-CH ₂ Ph-3-tBu)	2,6-Me ₂	0	0
65	3384	Cl	H	CO(5-Piza-1-CH ₂ Ph-3-tBu)	2-Me, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3385	Cl	H	CO(4-Piza-1,3-Me ₂ -5-Cl)	2-Me	0	0
	3386	Cl	H	CO(4-Piza-1,3-Me ₂ -5-00	2-iPr	0	0
10	3387	Cl	H	CO(4-Piza-1,3-Me ₂ -5-Cl)	2-cPr	0	0
15	3388	Cl	H	CO(4-Piza-1,3-Me ₂ -5-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
20	3389	Cl	H	CO(4-Piza-1,3-Me ₂ -5-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
25	3390	Cl	H	CO(4-Piza-1,3-Me ₂ -5-00	2-Me, 6-cPr	0	0
	3391	Cl	H	CO{4 loxa 5 Me 3 (Ph 2Cl)}	2-Me	0	0
30	3392	Cl	H	CO{4 loxa 5 Me 3 (Ph 2Cl)}	2-iPr	0	0
35	3393	Cl	H	CO{4 loxa 5 Me 3 (Ph 2 Cl)}	2-cPr	0	0
40	3394	Cl	H	CO{4 loxa 5 Me 3 (Ph 2Cl)}	2 CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3395	Cl	H	CO{4 loxa 5 Me 3 (Ph 2Cl)}	2,6-Me ₂	0	0
45	3396	Cl	H	CO{4 loxa 5 Me 3 (Ph 2Cl)}	2-Me, 6-cPr	0	0
50	3397	Cl	H	CO(5-Tdia-4-Me)	2-Me	0	0
	3398	Cl	H	CO(5-Tdia-4-Me)	2-iPr	0	0
	3399	Cl	H	CO(5-Tdia-4-Me)	2-cPr	0	0
55	3400	Cl	H	CO(5-Tdia-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3401	Cl	H	CO(5-Tdia-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
	3402	Cl	H	CO(5-Tdia-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
60	3403	Cl	H	CO(2-Pyr-6-Me)	2-Me	0	0
	3404	Cl	H	CO(2-Pyr-6-Me)	2-iPr	0	0
	3405	Cl	H	CO(2-Pyr-6-Me)	2-cPr	0	0
65	3406	Cl	H	CO(2-Pyr-6-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

	3407	Cl	H	CO(2-Pyr-6-Me)	2,6-Me ₂	0	0
5	3408	Cl	H	CO(2-Pyr-6-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3409	Cl	H	CO(2-Pyr-5-Bu)	2-Me	0	0
	3410	Cl	H	CO(2-Pyr-5-Bu)	2-iPr	0	0
10	3411	Cl	H	CO(2-Pyr-5-Bu)	2-cPr	0	0
	3412	Cl	H	CO(2-Pyr-5-Bu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3413	Cl	H	CO(2-Pyr-5-Bu)	2,6-Me ₂	0	0
15	3414	Cl	H	CO(2-Pyr-5-Bu)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3415	Cl	H	CO(3-Pyr)	2-Me	0	0
20	3416	Cl	H	CO(3-Pyr)	2-iPr	0	0
	3417	Cl	H	CO(3-Pyr)	2-cPr	0	0
	3418	Cl	H	CO(3-Pyr)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
25	3419	Cl	H	CO(3-Pyr)	2,6-Me ₂	0	0
	3420	Cl	H	CO(3-Pyr)	2-Me, 6-cPr	0	0
30	3421	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl)	2-Me	0	0
	3422	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl)	2-iPr	0	0
	3423	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl)	2-cPr	0	0
35	3424	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3425	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
40	3426	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3427	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Me)	2-Me	0	0
	3428	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Me)	2-iPr	0	0
45	3429	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Me)	2-cPr	0	0
	3430	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
50	3431	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Me)	2,6-Me ₂	0	0
	3432	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3433	Cl	H	CO(3-Pyr-2-OPh)	2-Me	0	0
55	3434	Cl	H	CO(3-Pyr-2-OPh)	2-iPr	0	0
	3435	Cl	H	CO(3-Pyr-2-OPh)	2-cPr	0	0
60	3436	Cl	H	CO(3-Pyr-2-OPh)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3437	Cl	H	CO(3-Pyr-2-OPh)	2,6-Me ₂	0	0
	3438	Cl	H	CO(3-Pyr-2-OPh)	2-Me, 6-cPr	0	0
65	3439	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SMe)	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

	3440	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SMe)	2-iPr	0	0
5	3441	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SMe)	2-cPr	0	0
	3442	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3443	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SMe)	2,6-Me ₂	0	0
10	3444	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3445	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SCH ₂ CH=CH ₂)	2-Me	0	0
15	3446	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SCH ₂ CH=CH ₂)	2iPr	0	0
20	3447	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SCH ₂ CH=CH ₂)	2-cPr	0	0
	3448	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SCH ₂ CH=CH ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
25	3449	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SCH ₂ CH=CH ₂)	2,6-Me ₂	0	0
30	3450	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SCH ₂ CH=CH ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
35	3451	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SPh)	2-Me	0	0
	3452	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SPh)	2-iPr	0	0
40	3453	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SPh)	2-cPr	0	0
	3454	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SPh)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3455	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SPh)	2,6-Me ₂	0	0
45	3456	Cl	H	CO(3-Pyr-2-SPh)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3457	Cl	H	CO(3-Pyr-4-CF ₃)	2-Me	0	0
	3458	Cl	H	CO(3-Pyr-4-CF ₃)	2-iPr	0	0
50	3459	Cl	H	CO(3-Pyr-4-CF ₃)	2-cPr	0	0
	3460	Cl	H	CO(3-Pyr-4-CF ₃)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
55	3461	Cl	H	CO(3-Pyr-4-CF ₃)	2,6-Me ₂	0	0
	3462	Cl	H	CO(3-Pyr-4-CF ₃)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3463	Cl	H	CO(3-Pyr-6-Cl)	2-Me	0	0
60	3464	Cl	H	CO(3-Pyr-6-Cl)	2-iPr	0	0
	3465	Cl	H	CO(3-Pyr-6-Cl)	2-cPr	0	0
65	3466	Cl	H	CO(3-Pyr-6-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3467	Cl	H	CO(3-Pyr-6-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
	3468	Cl	H	CO(3-Pyr-6-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3469	Cl	H	CO(3-Pyr-2,6-Cl ₂)	2-Me	0	0
	3470	Cl	H	CO(3-Pyr-2,6-Cl ₂)	2-iPr	0	0
10	3471	Cl	H	CO(3-Pyr-2,6-Cl ₂)	2-cPr	0	0
	3472	Cl	H	CO(3-Pyr-2,6-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
15	3473	Cl	H	CO(3-Pyr-2,6-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3474	Cl	H	CO(3-Pyr-2,6-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3475	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl-6-Me)	2-Me	0	0
20	3476	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl-6-Me)	2-iPr	0	0
	3477	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl-6-Me)	2-cPr	0	0
25	3478	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl-6-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3479	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl-6-Me)	2,6-Me ₂	0	0
	3480	Cl	H	CO(3-Pyr-2-Cl-6-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
30	3481	Cl	H	CO(3-Pyr-5,6-Cl ₂)	2-Me	0	0
	3482	Cl	H	CO(3-Pyr-5,6-Cl ₂)	2-iPr	0	0
35	3483	Cl	H	CO(3-Pyr-5,6-Cl ₂)	2-cPr	0	0
	3484	Cl	H	CO(3-Pyr-5,6-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3485	Cl	H	CO(3-Pyr-5,6-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
40	3486	Cl	H	CO(3-Pyr-5,6-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3487	Cl	H	CO(4-Pyr-2-Cl)	2-Me	0	0
	3488	Cl	H	CO(4-Pyr-2-Cl)	2-iPr	0	0
45	3489	Cl	H	CO(4-Pyr-2-Cl)	2-cPr	0	0
	3490	Cl	H	CO(4-Pyr-2-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
50	3491	Cl	H	CO(4-Pyr-2-Cl)	2,6-Me ₂	0	0
	3492	Cl	H	CO(4-Pyr-2-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3493	Cl	H	CO(2-Bfur)	2-Me	0	0
55	3494	Cl	H	CO(2-Bfur)	2-iPr	0	0
	3495	Cl	H	CO(2-Bfur)	2-cPr	0	0
60	3496	Cl	H	CO(2-Bfur)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3497	Cl	H	CO(2-Bfur)	2,6-Me ₂	0	0
	3498	Cl	H	CO(2-Bfur)	2-Me, 6-cPr	0	0
65	3499	Cl	H	CO(2-Bthi)	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

	3500	Cl	H	CO(2-Bthi)	2-iPr	0	0
5	3501	Cl	H	CO(2-Bthi)	2-cPr	0	0
	3502	Cl	H	CO(2-Bthi)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3503	Cl	H	CO(2-Bthi)	2,6-Me ₂	0	0
10	3504	Cl	H	CO(2-Bthi)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3505	Cl	H	CO(6-Bthia)	2-Me	0	0
	3506	Cl	H	CO(6-Bthia)	2-iPr	0	0
15	3507	Cl	H	CO(6-Bthia)	2-cPr	0	0
	3508	Cl	H	CO(6-Bthia)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
20	3509	Cl	H	CO(6-Bthia)	2,6-Me ₂	0	0
	3510	Cl	H	CO(6-Bthia)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3511	Cl	H	CO(5-Boxaz)	2-Me	0	0
25	3512	Cl	H	CO(5-Boxaz)	2-iPr	0	0
	3513	Cl	H	CO(5-Boxaz)	2-cPr	0	0
	3514	Cl	H	CO(5-Boxaz)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
30	3515	Cl	H	CO(5-Boxaz)	2,6-Me ₂	0	0
	3516	Cl	H	CO(5-Boxaz)	2-Me, 6-cPr	0	0
35	3517	Cl	H	CO(1-Iqu)	2-Me	0	0
	3518	Cl	H	CO(1-Iqu)	2-iPr	0	0
40	3519	Cl	H	CO(1-Iqu)	2-cPr	0	0
	3520	Cl	H	CO(1-Iqu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3521	Cl	H	CO(1-Iqu)	2,6-Me ₂	0	0
45	3522	Cl	H	CO(1-Iqu)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3523	Cl	H	CONMe(tBu)	2-Me	0	0
50	3524	Cl	H	CONMe(tBu)	2-iPr	0	0
	3525	Cl	H	CONMe(tBu)	2-cPr	0	0
	3526	Cl	H	CONMe(tBu)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
55	3527	Cl	H	CONMe(tBu)	2,6-Me ₂	0	0
	3528	Cl	H	CONMe(tBu)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3529	Cl	H	CONBu ₂	2-Me	0	0
60	3530	Cl	H	CONBu ₂	2-iPr	0	0
	3531	Cl	H	CONBu ₂	2-cPr	0	0
65	3532	Cl	H	CONBu ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

3533	Cl	H	CONBu ₂	2,6-Me ₂	0	0
3534	Cl	H	CONBu ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
3535	Cl	H	CONMe(CH ₂ Ph)	2-Me	0	0
3536	Cl	H	CONMe(CH ₂ Ph)	2-iPr	0	0
3537	Cl	H	CONMe(CH ₂ Ph)	2-cPr	0	0
3538	Cl	H	CONMe(CH ₂ Ph)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3539	Cl	H	CONMe(CH ₂ Ph)	2,6-Me ₂	0	0
3540	Cl	H	CONMe(CH ₂ Ph)	2-Me, 6-cPr	0	0
3541	Cl	H	CONMe(CH ₂ CN)	2-Me	0	0
3542	Cl	H	CONMe(CH ₂ CN)	2-iPr	0	0
3543	Cl	H	CONMe(CH ₂ CN)	2-cPr	0	0
3544	Cl	H	CONMe(CH ₂ CN)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3545	Cl	H	CONMe(CH ₂ CN)	2,6-Me ₂	0	0
3546	Cl	H	CONMe(CH ₂ CN)	2-Me, 6-cPr	0	0
3547	Cl	H	CONMe(CH ₂ CO ₂ Et)	2-Me	0	0
3548	Cl	H	CONMe(CH ₂ CO ₂ Et)	2-iPr	0	0
3549	Cl	H	CONMe(CH ₂ CO ₂ Et)	2-cPr	0	0
3550	Cl	H	CONMe(CH ₂ CO ₂ Et)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3551	Cl	H	CONMe(CH ₂ CO ₂ Et)	2,6-Me ₂	0	0
3552	Cl	H	CONMe(CH ₂ CO ₂ Et)	2-Me, 6-cPr	0	0
3553	Cl	H	CONMe(2-Pyr)	2-Me	0	0
3554	Cl	H	CONMe(2-Pyr)	2-iPr	0	0
3555	Cl	H	CONMe(2-Pyr)	2-cPr	0	0
3556	Cl	H	CONMe(2-Pyr)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3557	Cl	H	CONMe(2-Pyr)	2,6-Me ₂	0	0
3558	Cl	H	CONMe(2-Pyr)	2-Me, 6-cPr	0	0
3559	Cl	H	CONMe(OMe)	2-Me	0	0
3560	Cl	H	CONMe(OMe)	2-iPr	0	0
3561	Cl	H	CONMe(OMe)	2-cPr	0	0
3562	Cl	H	CONMe(OMe)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3563	Cl	H	CONMe(OMe)	2,6-Me ₂	0	0
3564	Cl	H	CONMe(OMe)	2-Me, 6-cPr	0	0
3565	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CO ₂	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

3566	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CO ₂	2-iPr	0	0
3567	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CO ₂	2-cPr	0	0
3568	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CO ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3569	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CO ₂	2,6-Me ₂	0	0
3570	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CO ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
3571	Cl	H	CON(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2-Me	0	0
3572	Cl	H	CON(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2-iPr	0	0
3573	Cl	H	CON(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2-cPr	0	0
3574	Cl	H	CON(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3575	Cl	H	CON(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2,6-Me ₂	0	0
3576	Cl	H	CON(CH ₂ CH=CH ₂) ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
3577	Cl	H	CON(CH ₂ CN) ₂	2-Me	0	0
3578	Cl	H	CON(CH ₂ CN) ₂	2-iPr	0	0
3579	Cl	H	CON(CH ₂ CN) ₂	2-cPr	0	0
3580	Cl	H	CON(CH ₂ CN) ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3581	Cl	H	CON(CH ₂ CN) ₂	2,6-Me ₂	0	0
3582	Cl	H	CON(CH ₂ CN) ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
3583	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	2-Me	0	0
3584	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	2-iPr	0	0
3585	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	2-cPr	0	0
3586	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3587	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	2,6-Me ₂	0	0
3588	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
3589	Cl	H	CON(CH ₂ CO ₂ EO ₂	2-Me	0	0
3590	Cl	H	CON(CH ₂ CO ₂ EO ₂	2-iPr	0	0
3591	Cl	H	CON(CH ₂ CO ₂ EO ₂	2-cPr	0	0
3592	Cl	H	CON(CH ₂ CO ₂ EO ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3593	Cl	H	CON(CH ₂ CO ₂ EO ₂	2,6-Me ₂	0	0
3594	Cl	H	CON(CH ₂ CO ₂ EO ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
3595	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me	0	0
3596	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-iPr	0	0
3597	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-cPr	0	0
3598	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3599	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2,6-Me ₂	0	0
	3600	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OMe) ₂	2-Me, 6-cPr	0	0
	3601	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OEO ₂)	2-Me	0	0
	3602	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OEO ₂)	2-iPr	0	0
10	3603	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OEO ₂)	2-cPr	0	0
	3604	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OEO ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3605	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OEO ₂)	2,6-Me ₂	0	0
15	3606	Cl	H	CON(CH ₂ CH ₂ OEO ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3607	Cl	H	CO(1-Azet)	2-Me	0	0
20	3608	Cl	H	CO(1-Azet)	2-iPr	0	0
	3609	Cl	H	CO(1-Azet)	2-cPr	0	0
	3610	Cl	H	CO(1-Azet)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
25	3611	Cl	H	CO(1-Azet)	2,6-Me ₂	0	0
	3612	Cl	H	CO(1-Azet)	2-Me, 6-cPr	0	0
30	3613	Cl	H	CO(1-Pyrd-2-CO ₂ Me)	2-Me	0	0
	3614	Cl	H	CO(1-Pyrd-2-CO ₂ Me)	2-iPr	0	0
	3615	Cl	H	CO(1-Pyrd-2-CO ₂ Me)	2-cPr	0	0
35	3616	Cl	H	CO(1-Pyrd-2-CO ₂ Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3617	Cl	H	CO(1-Pyrd-2-CO ₂ Me)	2,6-Me ₂	0	0
40	3618	Cl	H	CO(1-Pyrd-2-CO ₂ Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3619	Cl	H	CO(1-Pyrd-3-OH)	2-Me	0	0
	3620	Cl	H	CO(1-Pyrd-3-OH)	2-iPr	0	0
45	3621	Cl	H	CO(1-Pyrd-3-OH)	2-cPr	0	0
	3622	Cl	H	CO(1-Pyrd-3-OH)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
50	3623	Cl	H	CO(1-Pyrd-3-OH)	2,6-Me ₂	0	0
	3624	Cl	H	CO(1-Pyrd-3-OH)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3625	Cl	H	CO(1-Pyrr-2,5-Me ₂)	2-Me	0	0
55	3626	Cl	H	CO(1-Pyrr-2,5-Me ₂)	2-iPr	0	0
	3627	Cl	H	CO(1-Pyrr-2,5-Me ₂)	2-cPr	0	0
60	3628	Cl	H	CO(1-Pyrr-2,5-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3629	Cl	H	CO(1-Pyrr-2,5-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
	3630	Cl	H	CO(1-Pyrr-2,5-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
65	3631	Cl	H	CO(1-Ppri)	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

3632	Cl	H	CO(1-Ppri)	2-iPr	0	0
3633	Cl	H	CO(1-Ppri)	2-cPr	0	0
3634	Cl	H	CO(1-Ppri)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3635	Cl	H	CO(1-Ppri)	2,6-Me ₂	0	0
3636	Cl	H	CO(1-Ppri)	2-Me, 6-cPr	0	0
3637	Cl	H	CO(1-Ppri-2-CO ₂ Me)	2-Me	0	0
3638	Cl	H	CO(1-Ppri-2-CO ₂ Me)	2-iPr	0	0
3639	Cl	H	CO(1-Ppri-2-CO ₂ Me)	2-cPr	0	0
3640	Cl	H	CO(1-Ppri-2-CO ₂ Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3641	Cl	H	CO(1-Ppri-2-CO ₂ Me)	2,6-Me ₂	0	0
3642	Cl	H	CO(1-Ppri-2-CO ₂ Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
3643	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Br)	2-Me	0	0
3644	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Br)	2-iPr	0	0
3645	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Br)	2-cPr	0	0
3646	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Br)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3647	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Br)	2,6-Me ₂	0	0
3648	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Br)	2-Me, 6-cPr	0	0
3649	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Me)	2-Me	0	0
3650	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Me)	2-iPr	0	0
3651	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Me)	2-cPr	0	0
3652	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3653	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
3654	Cl	H	CO(1-Ppri-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
3655	Cl	H	CO(1-Ppri-4-CO ₂ Me)	2-Me	0	0
3656	Cl	H	CO(1-Ppri-4-CO ₂ Me)	2-iPr	0	0
3657	Cl	H	CO(1-Ppri-4-CO ₂ Me)	2-cPr	0	0
3658	Cl	H	CO(1-Ppri-4-CO ₂ Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3659	Cl	H	CO(1-Ppri-4-CO ₂ Me)	2,6-Me ₂	0	0
3660	Cl	H	CO(1-Ppri-4-CO ₂ Et)	2-Me, 6-cPr	0	0
3661	Cl	H	CO(1-Ppri-4-OCH ₂ CH ₂ O-4)	2-Me	0	0
3662	Cl	H	CO(1-Ppri-4-OCH ₂ CH ₂ O-4)	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3663	Cl	H	CO(1-Ppri-4-OCH ₂ CH ₂ O-4)	2-cPr	0	0
	3664	Cl	H	CO(1-Ppri-4-OCH ₂ CH ₂ O-4)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
10	3665	Cl	H	CO(1-Ppri-4-OCH ₂ CH ₂ O-4)	2,6-Me ₂	0	0
15	3666	Cl	H	CO(1-Ppri-4-OCH ₂ CH ₂ O-4)	2-Me, 6-cPr	0	0
20	3667	Cl	H	CO(1-Ppri-2,2,6,6-Me ₄)	2-Me	0	0
	3668	Cl	H	CO(1-Ppri-2,2,6,6-Me ₄)	2-iPr	0	0
25	3669	Cl	H	CO(1-Ppri-2,2,6,6-Me ₄)	2-cPr	0	0
30	3670	Cl	H	CO(1-Ppri-2,2,6,6-Me ₄)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
35	3671	Cl	H	CO(1-Ppri-2,2,6,6-Me ₄)	2,6-Me ₂	0	0
	3672	Cl	H	CO(1-Ppri-2,2,6,6-Me ₄)	2-Me, 6-cPr	0	0
40	3673	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Me)	2-Me	0	0
	3674	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Me)	2-iPr	0	0
45	3675	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Me)	2-cPr	0	0
	3676	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Me)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3677	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Me)	2,6-Me ₂	0	0
50	3678	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Me)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3679	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Ph)	2-Me	0	0
55	3680	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Ph)	2-iPr	0	0
	3681	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Ph)	2-cPr	0	0
	3682	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Ph)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
60	3683	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Ph)	2,6-Me ₂	0	0
	3684	Cl	H	CO(1-Ppra-4-Ph)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3685	Cl	H	CO-4-Morp	2-Me	0	0
65	3686	Cl	H	CO-4-Morp	2-iPr	0	0

ES 2 330 089 T3

	3687	Cl	H	CO-4-Morp	2-cPr	0	0
5	3688	Cl	H	CO-4-Morp	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3689	Cl	H	CO-4-Morp	2,6-Me ₂	0	0
	3690	Cl	H	CO-4-Morp	2-Me, 6-cPr	0	0
10	3691	Cl	H	CO(4-Morp-2,6-Me ₂)	2-Me	0	0
	3692	Cl	H	CO(4-Morp-2,6-Me ₂)	2-iPr	0	0
	3693	Cl	H	CO(4-Morp-2,6-Me ₂)	2-cPr	0	0
15	3694	Cl	H	CO(4-Morp-2,6-Me ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3695	Cl	H	CO(4-Morp-2,6-Me ₂)	2,6-Me ₂	0	0
20	3696	Cl	H	CO(4-Morp-2,6-Me ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3697	Cl	H	CO-4-Trnor	2-Me	0	0
	3698	Cl	H	CO-4-Tnior	2-iPr	0	0
25	3699	Cl	H	CO-4-Tmor	2-cPr	0	0
	3700	Cl	H	CO-4-Tmor	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
30	3701	Cl	H	CO-4-Tmor	2,6-Me ₂	0	0
	3702	Cl	H	CO-4-Tmor	2-Me, 6-cPr	0	0
	3703	Cl	H	COQ ¹⁸	2-Me	0	0
35	3704	Cl	H	COQ ¹⁸	2-iPr	0	0
	3705	Cl	H	COQ ¹⁸	2-cPr	0	0
40	3706	Cl	H	COQ ¹⁸	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3707	Cl	H	COQ ¹⁸	2,6-Me ₂	0	0
	3708	Cl	H	COQ ¹⁸	2-Me, 6-cPr	0	0
45	3709	Cl	H	CO(9-Carb)	2-Me	0	0
	3710	Cl	H	CO(9-Carb)	2-iPr	0	0
50	3711	Cl	H	CO(9-Carb)	2-cPr	0	0
	3712	Cl	H	CO(9-Carb)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3713	Cl	H	CO(9-Carb)	2,6-Me ₂	0	0
55	3714	Cl	H	CO(9-Carb)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3715	Cl	H	CO(10-Pthia)	2-Me	0	0
60	3716	Cl	H	CO(10-Pthia)	2-iPr	0	0
	3717	Cl	H	CO(10-Pthia)	2-cPr	0	0
	3718	Cl	H	CO(10-Pthia)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
65	3719	Cl	H	CO(10-Pthia)	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

3720	Cl	H	CO(10-Pthia)	2-Me, 6-cPr	0	0
3721	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-CO ₂ O ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3722	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-CO ₂ O ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3723	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-CO ₂ O ⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3724	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Cl	0	0
3725	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Br	0	0
3726	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-I	0	0
3727	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-cBu	0	0
3728	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-cPr, 5-Me	0	0
3729	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-OMe, 5-Me	0	0
3730	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-F, 6-iPr	0	0
3731	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Cl, 6-cPr	0	0
3732	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Br, 6-Me	0	0
3733	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-I, 6-Me	0	0
3734	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-Me, 6-Et	0	0
3735	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2,6-cPr ₂	0	0
3736	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-cPr, 3,5-Me ₂	0	0
3737	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-OMe)	2-cPr, 3,6-Me ₂	0	0
3738	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁶)	2-Me	0	0
3739	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁷)	2-iPr	0	0
3740	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁸)	2-cPr	0	0
3741	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ⁹)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3742	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹⁰)	2,6-Me ₂	0	0
3743	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹¹)	2-Me, 6-cPr	0	0
3744	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹²)	2-Me, 6-cPr	0	0
3745	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹³)	2-Me, 6-cPr	0	0
3746	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
3747	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3748	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹⁶)	2-Me, 6-cPr	0	0
3749	Cl	H	SO ₂ (Ph-2-SO ₂ OQ ¹⁷)	2-Me, 6-cPr	0	0
3750	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁶)	2-Me	0	0
3751	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁷)	2-iPr	0	0
3752	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁸)	2-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

3753	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ⁹)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3754	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹⁰)	2,6-Me ₂	0	0
3755	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹¹)	2-Me, 6-cPr	0	0
3756	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹²)	2-Me, 6-cPr	0	0
3757	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹³)	2-Me, 6-cPr	0	0
3758	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
3759	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3760	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹⁶)	2-Me, 6-cPr	0	0
3761	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-SO ₂ OQ ¹⁷)	2-Me, 6-cPr	0	0
3762	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁵)	2-Cl, 6-cPr	0	0
3763	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁶)	2-Me	0	0
3764	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁷)	2-iPr	0	0
3765	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁸)	2-cPr	0	0
3766	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ⁹)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3767	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹⁰)	2,6-Me ₂	0	0
3768	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹¹)	2-Me, 6-cPr	0	0
3769	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹²)	2-Me, 6-cPr	0	0
3770	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹³)	2-Me, 6-cPr	0	0
3771	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹⁴)	2-Me, 6-cPr	0	0
3772	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹⁵)	2-Me, 6-cPr	0	0
3773	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹⁶)	2-Me, 6-cPr	0	0
3774	Cl	H	SO ₂ (Ph-4-SO ₂ OQ ¹⁷)	2-Me, 6-cPr	0	0
3775	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,5-Cl ₂)	2-Me	0	0
3776	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,5-Cl ₂)	2-iPr	0	0
3777	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,5-Cl ₂)	2-cPr	0	0
3778	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,5-Cl ₂)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3779	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,5-Cl ₂)	2,6-Me ₂	0	0
3780	Cl	H	SO ₂ (Ph-2,5-Cl ₂)	2-Me, 6-cPr	0	0
3781	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-Me	0	0
3782	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-iPr	0	0
3783	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-cPr	0	0
3784	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3785	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2,6-Me ₂	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3786	Cl	H	SO ₂ (Ph-3-NO ₂ -4-Cl)	2-Me, 6-cPr	0	0
	3787	Cl	H	SO ₂ (2-Thi)	2-Me	0	0
	3788	Cl	H	SO ₂ (2-Thi)	2-iPr	0	0
	3789	Cl	H	SO ₂ (2-Thi)	2-cPr	0	0
10	3790	Cl	H	SO ₂ (2-Thi)	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3791	Cl	H	SO ₂ (2-Thi)	2,6-Me ₂	0	0
	3792	Cl	H	SO ₂ (2-Thi)	2-Me, 6-cPr	0	0
15	3793	Cl	H	N(Bu) ₄	2-Me	0	0
	3794	Cl	H	N(Bu) ₄	2-iPr	0	0
	3795	Cl	H	N(Bu) ₄	2-cPr	0	0
20	3796	Cl	H	N(Bu) ₄	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3797	Cl	H	N(Bu) ₄	2,6-Me ₂	0	0
25	3798	Cl	H	N(Bu) ₄	2-Me, 6-cPr	0	0
	3799	Cl	H	Li	2-Me, 6-cPr	0	0
30	3800	Cl	H	Na	2-Me	0	0
	3801	Cl	H	Na	2-iPr	0	0
	3802	Cl	H	Na	2-cPr	0	0
35	3803	Cl	H	Na	2CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3804	Cl	H	Na	2,6-Me ₂	0	0
40	3805	Cl	H	Na	2-Me, 6-cPr	0	0
	3806	Cl	H	K	2-Me	0	0
	3807	Cl	H	K	2-iPr	0	0
45	3808	Cl	H	K	2-cPr	0	0
	3809	Cl	H	K	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
50	3810	Cl	H	K	2,6-Me ₂	0	0
	3811	Cl	H	K	2-Me, 6-cPr	0	0
	3812	Cl	H	Rb	2-Me, 6-cPr	0	0
55	3813	Cl	H	Cs	2-Me, 6-cPr	0	0
	3814	Cl	H	Mg	2-Me, 6-cPr	0	0
60	3815	Cl	H	Ca	2-Me, 6-cPr	0	0
	3816	Cl	H	Ba	2-Me, 6-cPr	0	0
	3817	Cl	H	Sc	2-Me, 6-cPr	0	0
65	3818	Cl	H	Ti	2-Me, 6-cPr	0	0

ES 2 330 089 T3

3819	Cl	H	Mn	2-Me, 6-cPr	0	0
3820	Cl	H	Fe	2-Me, 6-cPr	0	0
3821	Cl	H	Cu	2-Me, 6-cPr	0	0
3822	Cl	H	Ag	2-Me, 6-cPr	0	0
3823	Cl	H	Au	2-Me, 6-cPr	0	0
3824	Cl	H	Zn	2-Me, 6-cPr	0	0
3825	Cl	H	Al	2-Me, 6-cPr	0	0
3826	Cl	F	H	2-Me	0	0
3827	Cl	F	H	2-iPr	0	0
3828	Cl	F	H	2-cPr	0	0
3829	Cl	F	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3830	Cl	F	H	2,6-Me ₂	0	0
3831	Cl	F	H	2-Me, 6-cPr	0	0
3832	Cl	Cl	H	2-Me	0	0
3833	Cl	Cl	H	2-iPr	0	0
3834	Cl	Cl	H	2-cPr	0	0
3835	Cl	Cl	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3836	Cl	Cl	H	2,6-Me ₂	0	0
3837	Cl	Cl	H	2-Me, 6-cPr	0	0
3838	Cl	Br	H	2-Me	0	0
3839	Cl	Br	H	2-iPr	0	0
3840	Cl	Br	H	2-cPr	0	0
3841	Cl	Br	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3842	Cl	Br	H	2,6-Me ₂	0	0
3843	Cl	Br	H	2-Me, 6-cPr	0	0
3844	Cl	I	H	2-Me	0	0
3845	Cl	I	H	2-iPr	0	0
3846	Cl	I	H	2-cPr	0	0
3847	Cl	I	H	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
3848	Cl	I	H	2,6-Me ₂	0	0
3849	Cl	I	H	2-Me, 6-cPr	0	0
3850	Cl	H	OCOPh	2-Me, 4-OCOPh	0	0
3851	Cl	H	CO-4-Thpy	2-Me	0	0

ES 2 330 089 T3

5	3852	Cl	H	CO-4-Thpy	2-iPr	0	0
	3853	Cl	H	CO-4-Thpy	2-cPr	0	0
	3854	Cl	H	CO-4-Thpy	2-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -3	0	0
	3855	Cl	H	CO-4-Thpy	2,6-Me ₂	0	0
10	3856	Cl	H	CO-4-Thpy	2-Me, 6-cPr	0	0

15 Entre los compuestos ejemplares mencionados, los compuestos preferidos son los compuestos Nos. 124, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 134, 136, 139, 140, 144, 145, 151, 163, 173, 202, 207, 217, 226, 249, 264, 265, 266, 267, 269, 270, 271, 272, 273, 279, 280, 284, 287, 292, 300, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 330, 334, 336, 339, 344, 359, 361, 362, 364, 365, 370, 377, 385, 386, 387, 390, 391, 400, 401, 403, 410, 412, 413, 417, 422, 426, 437, 438, 441, 443, 446, 450, 456, 459, 472, 478, 498, 505, 506, 507, 514, 515, 516, 521, 527, 528, 529, 531, 532, 534, 535, 539, 541, 544, 547, 557, 562, 566, 571, 614, 618, 621, 623, 629, 640, 642, 658, 659, 662, 663, 664, 667, 700, 701, 702, 704, 707, 708, 710, 711, 712, 716, 717, 719, 728, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 756, 758, 759, 760, 761, 762, 775, 778, 780, 781, 782, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 827, 834, 844, 845, 846, 850, 890, 894, 896, 911, 914, 931, 964, 965, 979, 982, 987, 998, 1000, 1007, 1009, 1013, 1016, 1020, 1023, 1027, 1040, 1050, 1052, 1053, 1055, 1058, 1060, 1061, 1063, 1064, 1066, 1069, 1073, 1083, 1086, 1088, 1089, 1091, 1096, 1099, 1100, 1102, 1109, 1115, 1118, 1119, 1120, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1128, 1129, 1133, 1140, 1151, 1160, 1172, 1178, 1184, 1207, 1251, 1260, 1266, 1286, 1298, 1334, 1340, 1358, 1364, 1382, 1387, 1391, 1417, 1441, 1446, 1448, 1456, 1459, 1461, 1481, 1509, 1522, 1531, 1537, 1543, 1549, 1553, 1554, 1566, 1575, 1593, 1599, 1603, 1616, 1620, 1625, 1631, 1643, 1649, 1658, 1706, 1710, 1757, 1770, 1789, 1811, 1840, 1877, 1879, 1891, 1898, 1911, 1920, 1924, 1937, 1946, 1952, 1958, 1981, 1985, 2010, 2034, 2038, 2040, 2042, 2051, 2060, 2066, 2072, 2081, 2106, 2136, 2147, 2151, 2176, 2198, 2199, 2200, 2212, 2220, 2221, 2222, 2224, 2225, 2263, 2265, 2287, 2289, 2300, 2309, 2315, 2321, 2327, 2333, 2411, 2431, 2453, 2519, 2529, 2540, 2542, 2547, 2548, 2551, 2555, 2556, 2565, 2568, 2570, 2571, 2572, 2574, 2576, 2577, 2585, 2587, 2589, 2592, 2596, 2597, 2599, 2600, 2601, 2603, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2614, 2662, 2671, 2677, 2697, 2703, 2709, 2715, 2721, 2727, 2733, 2739, 2746, 2752, 2758, 2764, 2770, 2776, 2782, 2788, 2805, 2814, 2820, 2826, 2827, 2838, 2850, 2856, 2862, 2868, 2874, 2880, 2900, 2906, 2918, 2924, 2930, 2961, 2970, 2976, 2982, 2988, 2994, 3001, 3016, 3022, 3028, 3034, 3040, 3046, 3052, 3058, 3064, 3070, 3076, 3082, 3088, 3094, 3100, 3106, 3112, 3129, 3138, 3144, 3150, 3156, 3162, 3168, 3185, 3194, 3200, 3217, 3226, 3243, 3252, 3258, 3264, 3270, 3276, 3282, 3288, 3294, 3300, 3306, 3312, 3318, 3324, 3330, 3336, 3342, 3348, 3354, 3360, 3366, 3372, 3378, 3384, 3390, 3396, 3402, 3408, 3414, 3420, 3426, 3432, 3438, 3444, 3450, 3456, 3462, 3468, 3474, 3480, 3486, 3492, 3498, 3504, 3510, 3516, 3522, 3528, 3534, 3540, 3546, 3552, 3558, 3564, 3570, 3576, 3582, 3588, 3594, 3600, 3606, 3612, 3618, 3624, 3630, 3636, 3642, 3648, 3654, 3660, 3666, 3672, 3678, 3684, 3690, 3696, 3702, 3708, 3714, 3720, 3755, 3780, 3786, 3792, 3798, 3805, 3811, 3837, 3843 o 3849.

45 Más preferentemente los Compuestos Nos. 124, 125, 126, 127, 128, 130, 132, 136, 139, 140, 144, 145, 151, 163, 173, 202, 217, 249, 264, 265, 266, 267, 269, 270, 271, 284, 287, 300, 304, 308, 309, 311, 334, 336, 339, 361, 362, 377, 385, 386, 387, 390, 391, 401, 437, 438, 459, 472, 505, 506, 507, 515, 516, 521, 528, 529, 531, 532, 534, 539, 541, 544, 547, 571, 621, 658, 659, 662, 663, 664, 667, 700, 701, 702, 704, 707, 708, 711, 712, 717, 719, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 756, 758, 759, 760, 762, 775, 778, 780, 781, 782, 801, 802, 803, 806, 827, 834, 845, 846, 850, 896, 914, 931, 964, 965, 998, 1013, 1016, 1023, 1040, 1050, 1052, 1053, 1055, 1058, 1060, 1061, 1063, 1064, 1066, 1069, 1073, 1086, 1088, 1089, 1091, 1096, 1099, 1100, 1102, 1109, 1115, 1118, 1119, 1120, 1123, 1124, 1125, 1126, 1129, 1133, 1140, 1151, 1160, 1172, 1178, 1184, 1207, 1260, 1266, 1286, 1298, 1334, 1340, 1358, 1364, 1382, 1387, 1391, 1417, 1441, 1446, 1448, 1481, 1522, 1531, 1537, 1543, 1549, 1566, 1575, 1593, 1599, 1616, 1620, 1625, 1631, 1643, 1649, 1658, 1710, 1770, 1789, 1811, 1840, 1879, 1891, 1911, 1937, 1946, 1958, 1981, 1985, 2010, 2034, 2038, 2040, 2042, 2051, 2060, 2066, 2072, 2081, 2106, 2136, 2151, 2176, 2200, 2212, 2220, 2225, 2265, 2289, 2300, 2309, 2327, 2333, 2411, 2519, 2529, 2540, 2542, 2556, 2565, 2568, 2576, 2577, 2587, 2597, 2599, 2600, 2601, 2605, 2609, 2614, 2662, 2671, 2677, 2697, 2703, 2709, 2715, 2721, 2727, 2733, 2739, 2746, 2752, 2758, 2764, 2770, 2776, 2782, 2788, 2805, 2814, 2820, 2826, 2850, 2856, 2862, 2868, 2874, 2880, 2900, 2906, 2918, 2924, 2930, 2961, 2970, 2976, 2982, 2988, 2994, 3022, 3028, 3034, 3040, 3046, 3052, 3058, 3064, 3070, 3076, 3082, 3088, 3094, 3100, 3106, 3112, 3129, 3138, 3144, 3162, 3168, 3185, 3194, 3200, 3217, 3226, 3243, 3252, 3258, 3264, 3270, 3276, 3282, 3288, 3294, 3300, 3306, 3312, 3318, 3324, 3330, 3336, 3342, 3348, 3354, 3360, 3366, 3372, 3378, 3384, 3390, 3396, 3402, 3408, 3414, 3420, 3426, 3432, 3438, 3444, 3450, 3456, 3462, 3468, 3474, 3480, 3486, 3492, 3498, 3504, 3510, 3516, 3528, 3534, 3540, 3546, 3552, 3558, 3564, 3570, 3576, 3582, 3588, 3594, 3600, 3606, 3612, 3618, 3624, 3630, 3636, 3642, 3648, 3654, 3660, 3666, 3672, 3678, 3684, 3690, 3696, 3702, 3708, 3714, 3720, 3755, 3780, 3786, 3792, 3798, 3805, 3811, 3837, 3843 o 3849,

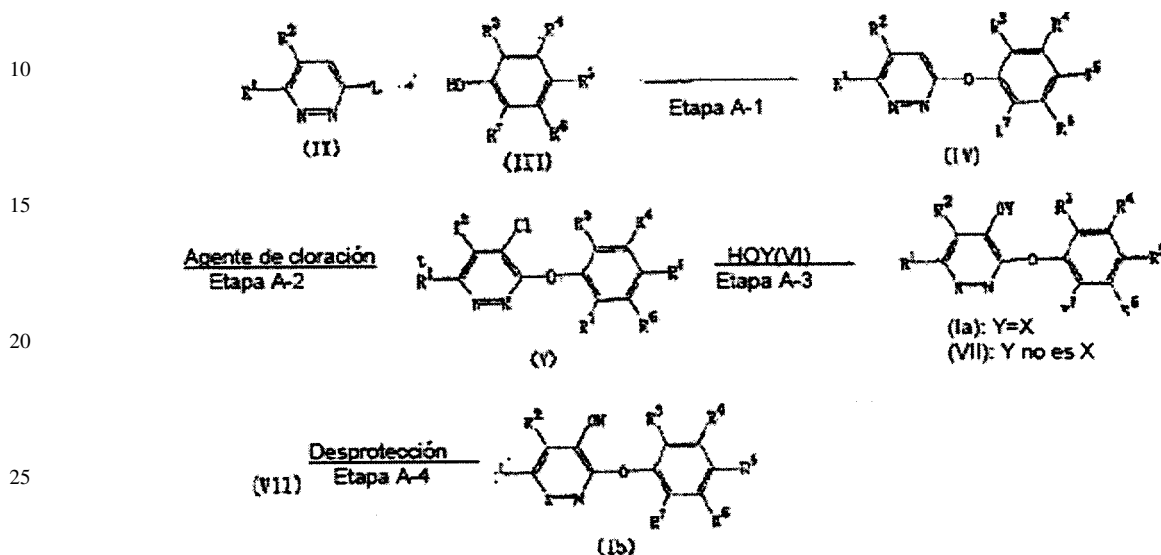
aún más preferentemente los Compuestos Nos. 125, 126, 127, 128, 130, 132, 139, 140, 144, 145, 151, 163, 217, 249, 264, 265, 266, 284, 304, 308, 387, 390, 391, 459, 472, 506, 507, 515, 516, 531, 539, 541, 621, 658, 659, 662, 700, 701, 702, 704, 711, 717, 719, 733, 734, 735, 740, 758, 759, 762, 775, 780, 781, 801, 802, 803, 806, 827, 834, 846, 850, 931, 964, 965, 1023, 1040, 1050, 1052, 1053, 1055, 1058, 1061, 1064, 1066, 1069, 1073, 1088, 1089, 1091, 1096, 1099, 1100, 1102, 1109, 1119, 1124, 1125, 1126, 1129, 1133, 1151, 1160, 1172, 1178, 1184, 1207, 1260, 1286, 1298, 1334, 1340, 1358, 1382, 1417, 1441, 1481, 1522, 1531, 1537, 1543, 1549, 1566, 1593, 1599, 1616, 1625, 1631, 1643, 1649, 1770, 1811, 1891, 1958, 2034, 2051, 2060, 2072, 2136, 2176, 2212, 2265, 2309, 2327, 2333, 2519, 2556, 2577, 2587, 2597, 2599, 2600, 2601, 2609, 2614, 2662, 2677, 2697, 2709, 2715, 2721, 2727, 2733, 2739, 2746, 2752, 2758, 2764, 2770, 2776, 2782, 2788, 2805, 2814, 2820, 2826, 2850, 2862, 2868, 2874, 2900, 2918, 2924, 2930, 2961, 2970, 2988, 2994, 3022, 3034, 3046, 3058, 3064, 3076, 3082, 3094, 3106, 3112, 3129, 3144, 3162, 3168, 3185, 3217, 3243, 3252, 3264, 3282, 3288, 3294, 3306, 3324, 3330, 3336, 3354, 3378, 3390, 3396, 3402, 3408, 3414, 3420, 3426, 3432, 3438, 3450, 3462, 3468, 3474, 3486, 3492, 3510, 3516, 3546, 3552, 3564, 3582, 3588, 3594, 3600, 3606, 3612, 3618, 3624, 3642, 3654, 3660, 3678, 3690, 3696, 3702, 3780, 3786, 3798, 3805, 3811, 3837, 3843 o 3849,

particular y preferentemente los Compuestos Nos. 127, 128, 132, 139, 144, 217, 265, 284, 304, 391, 472, 506, 507, 515, 516, 539, 541, 621, 658, 659, 662, 704, 711, 717, 719, 733, 735, 740, 758, 759, 762, 780, 781, 801, 802, 803, 806, 827, 846, 850, 931, 964, 965, 1023, 1040, 1052, 1058, 1061, 1088, 1089, 1091, 1096, 1099, 1100, 1102, 1109, 1124, 1125, 1151, 1160, 1172, 1184, 1207, 1286, 1298, 1334, 1358, 1417, 1441, 1481, 1522, 1531, 1537, 1543, 1566, 1593, 1599, 1616, 1625, 1631, 1643, 1770, 1811, 1891, 1958, 2034, 2051, 2176, 2212, 2265, 2309, 2327, 2333, 2597, 2599, 2614, 2662, 2677, 2727, 2733, 2739, 2746, 2752, 2805, 2814, 2850, 2900, 2918, 2961, 2994, 3022, 3046, 3064, 3094, 3129, 3144, 3168, 3185, 3217, 3243, 3264, 3288, 3402, 3408, 3426, 3432, 3450, 3462, 3546, 3552, 3564, 3582, 3588, 3594, 3600, 3606, 3612, 3618, 3624, 3642, 3654, 3660, 3678, 3690, 3696, 3702, 3805 o 3811,

más preferentemente compuestos de 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 128), 6-cloro-3-(2-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 132), 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 139), 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 265), 6-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 506), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 662), 6-cloro-3-(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 717), 6-cloro-3-(2-cloro-6-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 740), 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 801), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 806), 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 827), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3,5-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1023), 6-cloro-3-(6-ciclopropil-3-fluoro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1052), 6-cloro-3-(6-ciclopropil-2,3-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1061), 6-cloro-3-(2,3,5,6-tetrametilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1125), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil acetato (Compuesto No. 1151), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil propionato (Compuesto No. 1160), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilpropanoato (Compuesto No. 1172), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil pivalato (Compuesto No. 1207), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-metil-2-butenato (Compuesto No. 1358), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil benzoato (Compuesto No. 1417), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1481), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metoxibenzoato (Compuesto No. 1522), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-metilbenzoato (Compuesto No. 1531), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-bromobenzoato (Compuesto No. 1543), 4-metilbenzoato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo (Compuesto No. 1566), de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il ftalato (Compuesto No. 1625), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il isoftalato (Compuesto No. 1631), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil isobutylcarbonato (Compuesto No. 1770), dimetilcarbamato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo (Compuesto No. 1891), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-propanosulfonato (Compuesto No. 2051), sulfonato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil benceno sulfonato (Compuesto No. 2176), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-clorobenceno sulfonato (Compuesto No. 2212), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbenceno sulfonato (Compuesto No. 2265), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metoxibenceno sulfonato (Compuesto No. 2309), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il 1,2-benceno disulfonato (Compuesto No. 2327), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il 1,3-benceno disulfonato (Compuesto No. 2333), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,3-dimetilbutanoato (Compuesto No. 2662), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil etilo succinato (Compuesto No. 2727), bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] succinato (Compuesto No. 2733), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il pentanodioato (Compuesto No. 2739), bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] pentanodioato (Compuesto No. 2746), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-bromobenzoato (Compuesto No. 2805), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-etilbenzoato (Compuesto No. 2961), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,5-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3129), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-fluor-4-metilbenzoato (Compuesto No. 3185), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,5-difluorobenzoato (Compuesto No. 3217), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,5-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3243), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metoxi(metil)carbamato (Compuesto No. 3564), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bis(2-metoxietil)carbamato (Compuesto No. 3600), 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-azetizincarbonato (Compuesto No. 3612) o 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-morfolinacarboxilato (Compuesto No. 3690).

El compuesto 3-fenoxi-4-piridazinol y su derivado éster de la presente invención se pueden producir mediante los métodos que se describen en las siguientes Etapas A a N.

5 Etapa A



En la fórmula anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, L representa un grupo lábil y, por ejemplo, puede ser un átomo de halógeno, un grupo alquil C_1 a C_6 sulfoniloxi o un grupo fenilsulfoniloxi (el grupo fenilsulfoniloxi puede estar sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes o por grupos alquilo C_1 a C_6),

X representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo,

Y representa, además de X, otros grupos protectores para el grupo hidroxilo y por ejemplo, puede ser un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxietoximetilo o un grupo bencilo.

La etapa A es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un compuesto fenol representado por la fórmula (III) con un compuesto de piridazina representado por la fórmula (II), luego se clora el compuesto resultante y se hace reaccionar además un agente nucleófilo de oxígeno, y es además una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (VII).

Etapa A-1

La etapa A-1 es una etapa para producir un compuesto fenoxipiridazina representado por la fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto (II) con el compuesto (III) en presencia o ausencia de un solvente y, si fuese necesario, en presencia de una base.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre generalmente un pH de 8 o superior y, por ejemplo, puede ser hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; metales alcalinos como sodio, potasio, etc.; aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; bases de metales orgánicos como n-butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc., preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, alcóxidos de metal, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinos, más preferentemente carbonato de potasio, t-butoxido de potasio, hidruro de sodio o sodio.

La cantidad de base que se utilizará generalmente está comprendida entre 0,5 y 5 mol, preferentemente entre 1 y 3 mol basado en 1 mol del compuesto (II).

ES 2 330 089 T3

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y, en cierta medida disuelva los materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutilo cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente nitrilos, hidrocarburos halogenados, éteres, hidrocarburos aromáticos, amidas o sulfóxidos, más preferentemente dioxano, tolueno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y solventes de reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Etapa A-2

La etapa A-2 es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (V) en el cual un átomo de cloro se introduce en la posición 4 de un anillo de piridazina clorando el compuesto (IV) con un agente clorante en presencia o ausencia de un solvente.

El agente clorante que se utilizará, no está específicamente limitado mientras que puede clorar un anillo aromático y, por ejemplo, puede ser cloro, cloruro de hierro-cloro, cloruro de sulfurilo, cloruro de cobre, N-clorosuccinimida o pentacloruro fosforoso, preferentemente cloro.

La cantidad de agente clorante que se utilizará generalmente está comprendida entre 0,5 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 2 moles basado en 1 mol del compuesto (IV).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser oxiclورو fosforoso; agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, heptano, etc; o un solvente mixto de lo mencionados anteriormente, preferentemente, oxiclورو fosforoso, agua, hidrocarburos halogenados o éteres, más preferentemente oxiclورو fosforoso.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 24 horas, preferentemente entre 15 minutos y 6 horas.

Etapa A-3

La etapa A-3 es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un compuesto (V) con un agente nucleófilo de oxígeno representado por la fórmula (VI) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre generalmente un pH de 8 o superior y, por ejemplo, puede ser hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; sales de metales alcalinos de un ácido orgánico como acetato de sodio, acetato de potasio, formato de sodio, formato de potasio, etc; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; metales alcalinos como sodio, potasio, etc. aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; bases de metales orgánicos como n-butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc., preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, alcóxidos de metal, sales de metales alcalinos de un ácido orgánico, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinos, más preferentemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, t-butoxido de potasio, acetato de sodio, formato de sodio, hidruro de sodio o sodio.

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida, por ejemplo, agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; ésteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente agua, alcoholes, nitrilos, ésteres, amidas o sulfóxidos, más preferentemente agua, metanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 24 horas, preferentemente entre 15 minutos y 6 horas.

Incidentalmente, en esta etapa, el compuesto (VI) se puede utilizar después tras preparar una sal mediante reacción previamente con una base.

Etapa A-4

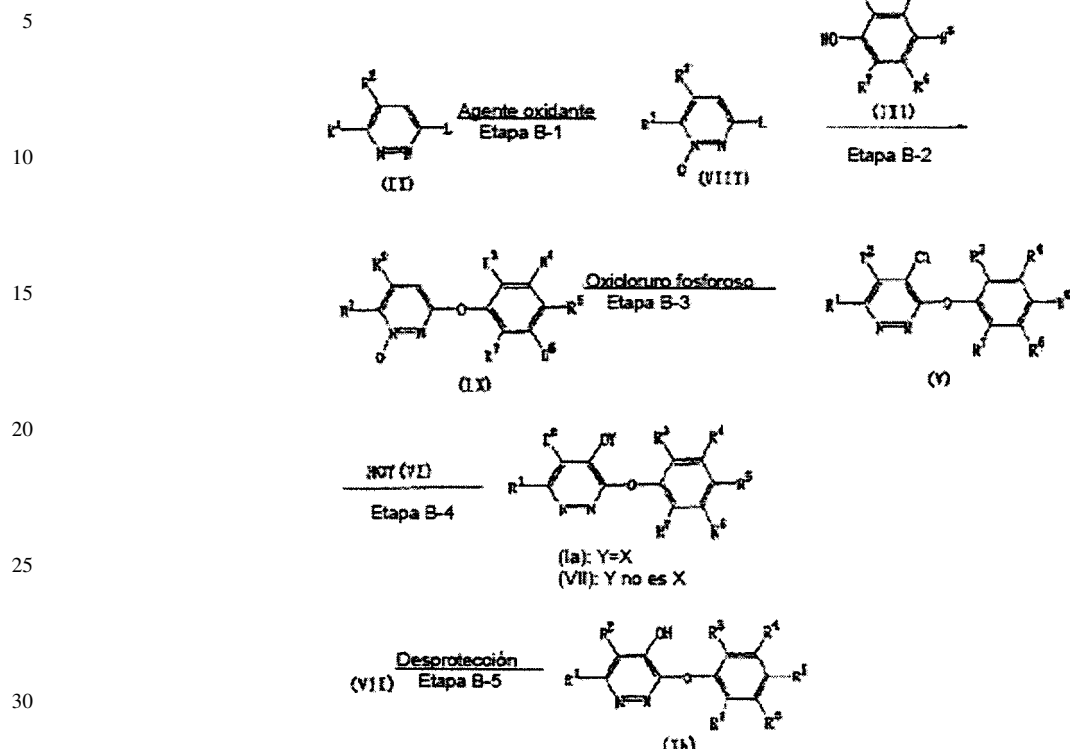
La etapa A-4 es una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (VII).

El grupo protector que se utilizará en esta etapa no está específicamente limitado mientras que se lo pueda retirar selectivamente del compuesto (VII) para proporcionar el compuesto (Ib) y, por ejemplo, puede ser un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo benciloximetilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, un grupo metiltiommetilo, un grupo feniltiommetilo, un grupo 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo fenacilo, un grupo p-bromofenacilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo alilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo t-butilo, un grupo bencilo, un grupo 2,6-dimetilbencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 2,6-diclorobencilo, un grupo 4-(dimetilaminocarbonil)bencilo, un grupo 9-antrilmetilo, un grupo 4-picolilo, un grupo heptafluoro-p-tolilo o un grupo tetrafluoro-4-piridilo, preferentemente un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo metiltiommetilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo fenacilo, un grupo alilo o un grupo bencilo, más preferentemente un grupo metilo.

El método para retirar el grupo protector que se utilizará en esta etapa no está específicamente limitado mientras que pueda retirar selectivamente el grupo protector de un grupo hidroxilo y se pueda preparar mediante los métodos convencionales conocidos (por ejemplo, un método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 13th Edición, de Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, JOHN WILEY & SONS, INC.) con respecto a los grupos protectores respectivos o de acuerdo con estos métodos. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo metilo, la eliminación del grupo metilo se puede realizar, por ejemplo, mediante reacción con una sal de potasio o una sal de sodio de 2-hidroxipiridina en dimetilsulfóxido, una sal de sodio de etanotiol en dimetilformamida o tribromuro de boro en cloruro de metileno. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo metoximetilo, la eliminación del grupo metoximetilo se puede realizar, por ejemplo, mediante reacción con ácido trifluoracético. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo metoxietoximetilo, la eliminación del grupo metoxietoximetilo se puede realizar, por ejemplo, mediante reacción con ácido trifluoracético. También, por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo bencilo, la eliminación del grupo bencilo se puede realizar mediante hidrogenación catalítica.

(Esquema pasa a página siguiente)

Etapa B



35 En la fórmula anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente.

40 La etapa B es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo, oxidando un compuesto de piridazina representado por la fórmula (II), haciendo reaccionar un compuesto fenol representado por la fórmula (III) con el compuesto resultante, luego clorando el compuesto resultante y haciendo reaccionar además un agente nucleófilo de oxígeno o es una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (VII).

Etapa B-1

45 La etapa B-1 es una etapa para producir N-óxido de piridazina representado por la fórmula (VIII) oxidando el compuesto (II) con un agente oxidante en presencia o ausencia de un solvente.

50 El agente oxidante que se utilizará no está específicamente limitado mientras que pueda convertir una amina en un N-óxido y, por ejemplo, puede ser peróxidos como ácido m-cloroperbenzoico (mcpba), ácido peracético, ácido pertrifluoroacético, anhídrido trifluoroacético-peróxido de hidrógeno, ácido peroxidicloromaleico, ácido dicloromaleico-peróxido de hidrógeno, ácido peroximaleico, ácido maleico-peróxido de hidrógeno, t-butilhidroperóxido, t-butilhidroperóxido-vanadio oxiacetilacetato, t-butilhidroperóxido-cloruro de molibdeno, peróxido de hidrógeno, etc.; ozono; u oxígeno, preferentemente ácido m-cloroperbenzoico (mcpba), anhídrido trifluoroacético-peróxido de hidrógeno o ácido dicloromaleico-peróxido de hidrógeno.

La cantidad de agente oxidante que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 100 moles, preferentemente entre 1 y 2 mol basado en 1 mol del compuesto (II).

60 El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionados anteriormente, preferentemente hidrocarburos halogenados, más preferentemente cloruro de metileno.

ES 2 330 089 T3

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y solventes de reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C, preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 24 horas, preferentemente entre 15 minutos y 6 horas.

De conformidad con esta etapa, en algunos casos se puede formar como subproducto un isómero en el que se oxida otro átomo de nitrógeno y se puede obtener el N-óxido de piridazina que se pretende purificando los materiales resultantes tras completar la presente etapa o realizando las siguientes etapas en un estado de mezcla y purificando los materiales resultantes tras completar la etapa.

Etapa B-2

La etapa B-2 es una etapa para producir un compuesto fenoxipiridazina representado por la fórmula (IX) haciendo reaccionar un compuesto (VIII) con el compuesto (III) en presencia o ausencia de un solvente y, si fuese necesario, en presencia de una base.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa A-1.

Etapa B-3

La etapa B-3 es una etapa para producir el compuesto (V) haciendo reaccionar el compuesto (IX) con oxiclورو fosforoso en presencia o ausencia de un solvente.

Una cantidad de oxiclورو fosforoso que se utilizará en esta etapa generalmente está comprendida entre 0,5 y 100 moles, preferentemente entre 1 y 5 moles basado en 1 mol del compuesto (IX).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente hidrocarburos halogenados, más preferentemente cloruro de metileno o cloroformo.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y solventes de reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C, preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 72 horas, preferentemente entre 30 minutos y 24 horas.

Etapa B-4

La etapa B-4 es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo, haciendo reaccionar un compuesto (V) con un agente nucleófilo de oxígeno representado por la fórmula (VI) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

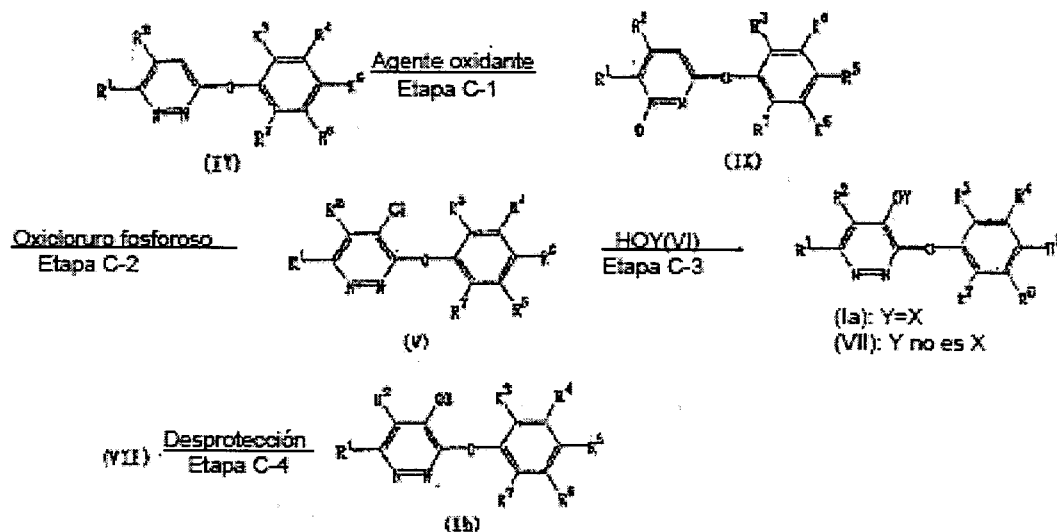
La presente etapa es similar a la etapa A-3.

Etapa B-5

La etapa B-5 es una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (VII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4.

Etapa C



En la fórmula anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa C es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo, oxidando el compuesto (IV), clorando el material resultante, haciendo reaccionar al mismo con un agente nucleófilo de oxígeno, y es además una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (VII).

Etapa C-1

La etapa C-1 es una etapa para producir un N-óxido de piridazina representado por la fórmula (IX) oxidando el compuesto (IV) con un agente oxidante en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa B-1.

Etapa C-2

La etapa C-2 es una etapa para producir el compuesto (V) haciendo reaccionar el compuesto (IX) con oxiclورو fosforoso en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa es similar a la etapa B-3.

Etapa C-3

La etapa C-3 es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un compuesto (V) con un agente nucleófilo de oxígeno representado por la fórmula (VI) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

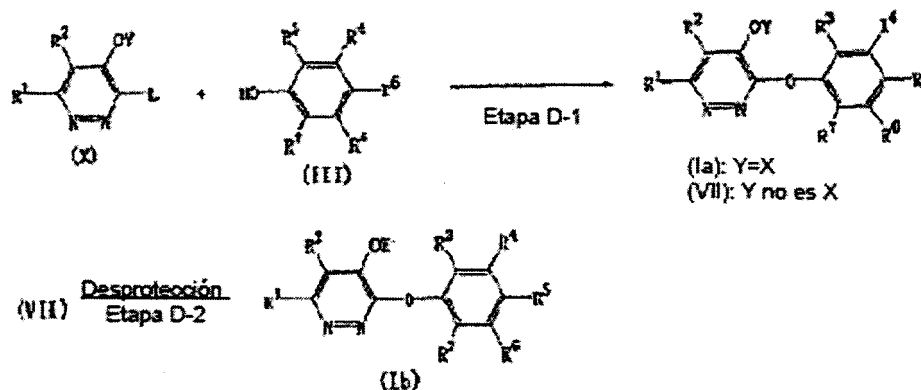
La presente etapa es similar a la etapa A-3 o B-4.

Etapa C-4

La etapa C-4 es una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (VII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4 o B-5.

Etapa D



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L, X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa D es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo, haciendo reaccionar un compuesto de piridazina representado por la fórmula (X) dentro del que previamente se ha sustituido un grupo funcional de oxígeno, con un fenol representado por la fórmula (III), y es además una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (VII).

Etapa D-1

La etapa D-1 es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto (X) con el compuesto (III) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

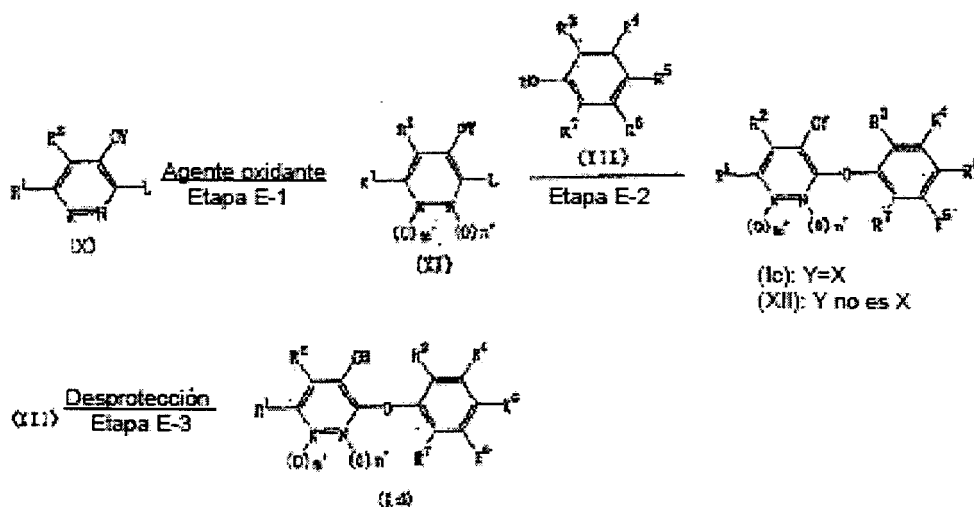
La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa A-1 o B-2.

Etapa D-2

La etapa D-2 es una etapa para producir el compuesto (Ib) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo para el compuesto (VII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5 o C-4.

Etapa E



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L, X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente, m' y n' representan cada una 0 ó 1, siempre que m' y n' no sean simultáneamente 0.

La etapa E es una etapa para producir el compuesto (Ic) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XII), en la que se protege un grupo hidroxilo, oxidando un compuesto de piridazina dentro del que previamente se ha sustituido un grupo funcional de oxígeno representado por la fórmula (X) y luego haciendo reaccionar un fenol representado por la fórmula (III), y es además una etapa para producir el compuesto (Id) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XII).

Etapa E-1

La etapa E-1 es una etapa para producir un N-óxido de piridazina representado por la fórmula (XI) oxidando el compuesto (X) con un agente oxidante en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa B-1 o C-1 en el caso en que $m'=0$ o $n'=0$, y cuando $m'=n'=1$, se puede realizar bajo condiciones más severas haciendo excesiva la cantidad del agente oxidante, utilizando un agente oxidante que tenga una reactividad más elevada para realizar la oxidación, y similar.

Etapa E-2

La etapa E es una etapa para producir el compuesto (Ic) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto (XI) con el compuesto (III) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

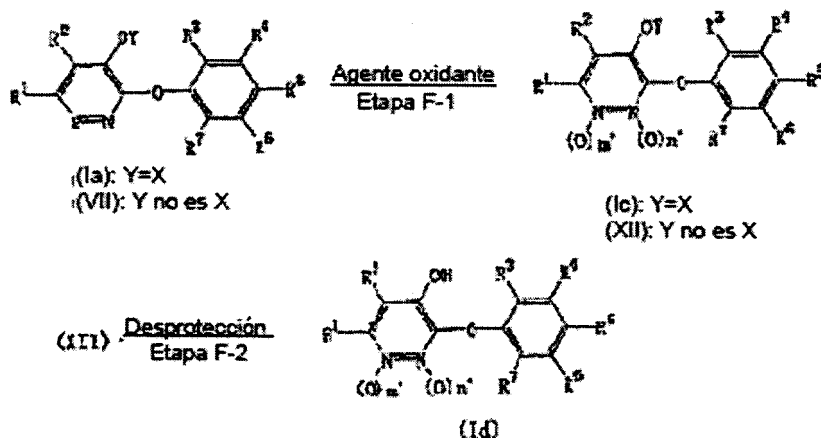
La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa A-1, B-2 o D-1.

Etapa E-3

La etapa E-3 es una etapa para producir el compuesto (Id) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4 o D-2.

Etapa F



En la fórmula anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, m' y n' tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa F es una etapa para producir el compuesto (Ic) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XII), en la que se protege un grupo hidroxilo, oxidando un compuesto (Ia) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (VII) en la que se protege un grupo hidroxilo y es además una etapa para producir el compuesto (Id) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XII).

Etapa F-1

La etapa F-1 es una etapa para producir el compuesto (Ic) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XII), en la que se protege un grupo hidroxilo oxidando el compuesto (Ia) de la presente invención o el compuesto (VII) con un agente oxidante en presencia o ausencia de un solvente.

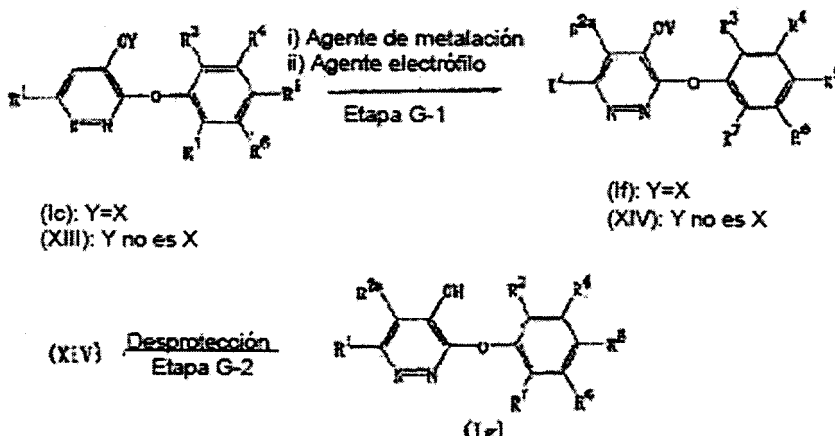
La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa E-1.

Etapa F-2

La etapa F-2 es una etapa para producir el compuesto (Id) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2 o E-3.

Etapa G



En la fórmula anterior, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente, R^{2a} tiene el mismo significado que R² excepto que se retira un átomo de hidrógeno.

La etapa G es una etapa para producir el compuesto (If) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XIV), en la que se protege un grupo hidroxilo, sometiendo a metalización la posición 5 del anillo de piridazina del compuesto (Ie) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XIII), en la que se protege un grupo hidroxilo, y luego haciendo reaccionar un agente electrófilo con el material resultante, y es además una etapa para producir el compuesto (Ig) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XIV).

Etapa G-1

La etapa G-1 es una etapa para producir el compuesto (If) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XIV), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un compuesto (Ie) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XIII), en la que se protege un grupo hidroxilo con un agente metalizante en presencia o ausencia de un solvente y luego mediante reacción con un agente electrófilo.

El agente metalizante que se utilizará no está específicamente limitado mientras que pueda metalizar un anillo aromático y, por ejemplo, puede ser compuestos de litio orgánico como metil litio, butil litio, s-butil litio, t-butil litio, fenil litio, etc.; compuestos de magnesio orgánico como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metil magnesio, bromuro de etil magnesio, bromuro de fenilmagnesio, etc.; amidas organometálicas como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc.; metales alcóxidos como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; metales alcalinos como litio, sodio, potasio, etc.; metales alcalino térreos como magnesio, etc., preferentemente compuestos de litio orgánico, más preferentemente butil litio.

La cantidad de agente metalizante que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 2 moles basado en 1 mol del compuesto (Ie) o el compuesto (XIII).

El agente electrófilo que se utilizará en la reacción no está específicamente limitado mientras que sea un agente nucleófilo capaz de reaccionar con un compuesto organometálico y, por ejemplo, puede ser agentes sililantes como cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de t-butildimetilsililo, trimetilsilil trifluorometano sulfonato, etc.; agentes acilantes como cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de metilo, N,N-dimetilformamida, formato de metilo, etc.; compuestos carbonilo como acetaldehído, benzaldehído, acetona, ciclohexanona, etc.; agentes alquilantes como yoduro de metilo, bromuro de metilo, bromuro de bencilo, etc.; agentes halogenantes como flúor, cloro, bromo, yodo, N-fluorobenceno sulfonamida, 1-fluoro-2,6-dicloropiridinio triflato, N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS), etc.; u óxido de carbono, preferentemente un agente sililante, un agente acilante, un agente alquilante o un agente halogenante, más preferentemente cloruro de trimetilsililo, cloruro de benzoilo, clorocarbonato de etilo o yoduro de metilo.

La cantidad de agente electrófilo que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 3 moles basado en 1 mol del compuesto (Ie) o el compuesto (XIII).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, heptano, etc; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente éteres, más preferentemente tetrahydrofurano.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 100°C; preferentemente entre -70°C y 30°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 24 horas, preferentemente entre 30 minutos y 12 horas.

Etapa G-2

La etapa G-2 es una etapa para producir el compuesto (Ig) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XIV).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3 o F-2.

Etapa H



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los mismos significados que se definieron previamente,

X^a representa los mismos significados que X excepto que se retira un átomo de hidrógeno.

La etapa H es una etapa para convertir un derivado éster representado por la fórmula (Ih) de la presente invención en un compuesto hidroxilo representado por la fórmula (Ib) de la presente invención.

Etapa H-1

La etapa H-1 es una etapa para producir un compuesto (Ib) de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto (Ih) de la presente invención con un agente nucleófilo en presencia o ausencia de un solvente.

El agente nucleófilo que se utilizará no está específicamente limitado mientras pueda atacar nucleofílicamente un derivado éster y escindir el éster que se une a una porción de ácido y a una porción de alcohol y, por ejemplo, puede ser agua, hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; hidróxidos de un metal alcalino térreo como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, etc.; alcóxidos de metal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, sal de potasio 2-hidroxipiridina, sal de sodio 2-hidroxipiridina, etc.; sales de metales alcalinos de un ácido orgánico como acetato de sodio, acetato de potasio, formato de sodio, formato de

potasio, etc.; fluoruros como fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de potasio, etc.; cloruros como cloruro de litio, cloruro de sodio, etc.; bromuros como bromuro de litio, bromuro de sodio, etc.; yoduros como yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc.; o sales de metales de un compuesto de azufre como sal de sodio metanotiol, sal de sodio etanotiol, etc.; preferentemente agua, hidróxidos de un metal alcalino, alcóxidos de metal o sales de metales alcalinos de un ácido orgánico, más preferentemente agua, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o acetato de sodio.

La cantidad del agente nucleófilo que se utilizará generalmente está comprendida entre 1 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 5 moles basado en 1 mol del compuesto (Ih).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente agua, alcoholes, nitrilos, éteres, amidas o sulfóxidos, más preferentemente agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Incidentalmente, en esta etapa, se puede emplear un método conocido convencionalmente como desprotección usual del grupo hidroxilo.

Etapa I



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y X^a tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa I es una etapa para convertir el compuesto hidroxil representado por la fórmula (Ib) de la presente invención en un derivado éster representado por la fórmula (Ih) de la presente invención.

Etapa I-1

La etapa I-1 es una etapa para producir un compuesto (Ih) de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto (Ib) de la presente invención con un agente esterificante en presencia o ausencia de un solvente.

El agente esterificante que se utilizará no está específicamente limitado mientras pueda esterificar un grupo hidroxilo y, por ejemplo, puede ser agentes acilantes como cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de benzoilo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, clorotioformato de metilo, etc.; o agentes sulfonilantes como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de propanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo, etc., preferentemente cloruro de acetilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de benzoilo, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de propanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, más preferentemente cloruro de benzoilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico.

La cantidad de agente esterificante que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 3 moles basado en 1 mol del compuesto (Ib).

La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre un pH de 8 o superior y, por ejemplo, puede ser hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; o bases de metales orgánicos como n-butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc., preferentemente aminas alifáticas terciarias, aminas alifáticas terciarias cíclicas o piridinas, más preferentemente trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

La cantidad de base que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 20 moles, preferentemente entre 1 y 5 moles basado en 1 mol del compuesto (Ib).

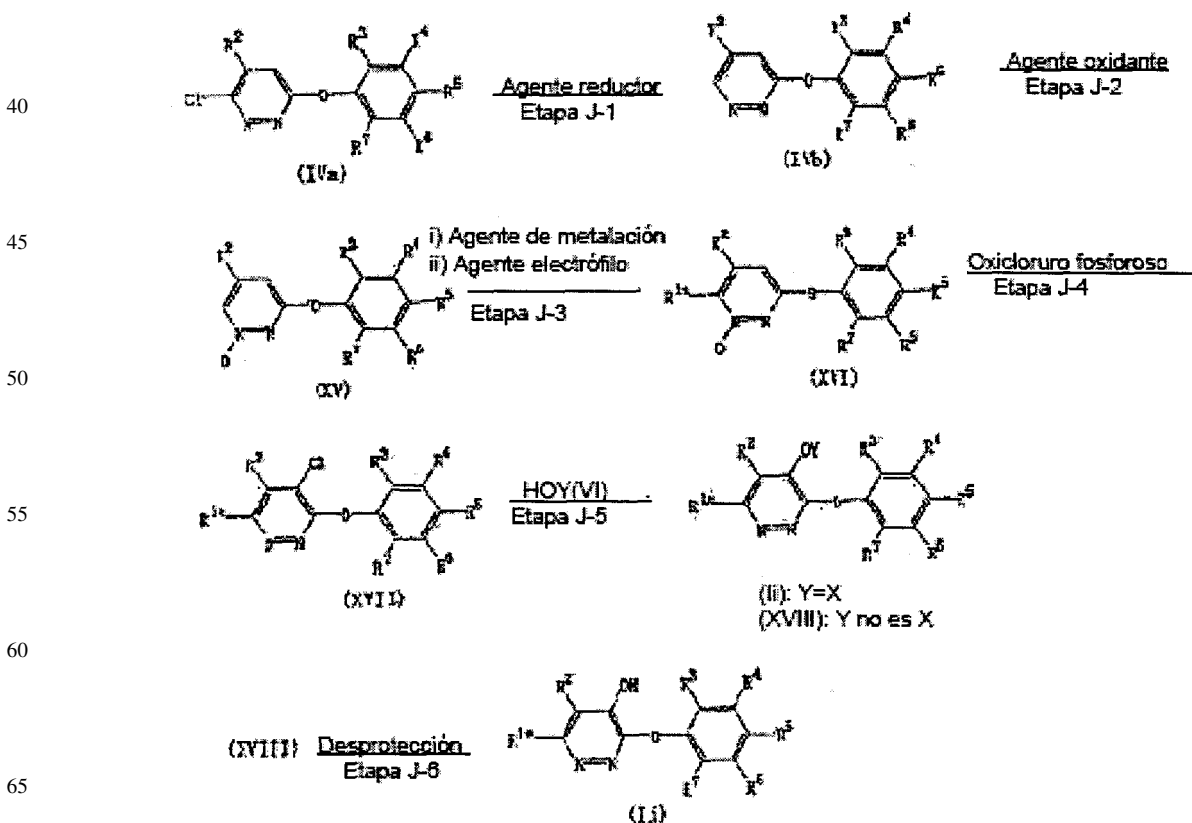
El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente nitrilos, hidrocarburos halogenados o éteres, más preferentemente acetonitrilo o cloruro de metileno.

La temperatura de reacción puede variar principalmente en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C., preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Incidentalmente, en esta etapa, se puede emplear un método conocido convencionalmente como protección usual del grupo hidroxilo.

Etapa J



En la fórmula anterior, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente, R^{1a} representa el mismo significado que R^1 excepto que se retira un átomo de hidrógeno.

La etapa J es una etapa para producir el compuesto (Ii) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XVIII), en la que se protege un grupo hidroxilo, reduciendo, oxidando y luego metalizando un derivado de 6-cloropiridazina representado por la fórmula (IVa) y haciendo reaccionar el material resultante con un agente electrófilo para introducir un sustituyente en la posición 6 de un anillo de piridazina y luego sometándolo a la cloración, y a la reacción de sustitución con un agente nucleófilo de oxígeno, y es además una etapa para producir el compuesto (Ij) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XVIII).

Etapa J-1

La etapa J-1 es una etapa para producir un compuesto (IVb) en la que R^1 en el compuesto (IV) es un átomo de hidrógeno, haciendo reaccionar el compuesto (IVa) en la que R^1 en el compuesto (IV) es un átomo de cloro con un agente reductor en presencia o ausencia de un solvente.

El agente reductor que se utilizará en la reacción no está específicamente limitado mientras que pueda reducir un átomo de cloro en un anillo aromático y, por ejemplo, puede ser un agente reductor para ser utilizado en una reacción de hidrogenación habitual, preferentemente un catalizador hidrógeno-paladio.

Cuando se realiza la reacción de hidrogenación en la presente etapa, la presión del hidrógeno generalmente es de entre 1 atm y 100 atms, preferentemente entre 1 y 3 atms.

La cantidad del paladio que se utilizará en la reacción de hidrogenación generalmente está comprendida entre 0,001 y 10 moles, preferentemente entre 0,01 y 3 moles basado en 1 mol del compuesto (IVa).

La reacción de hidrogenación se realiza preferentemente en presencia de una base.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre un pH generalmente de 8 ó superior y, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; amoníaco acuoso, aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tri-n-butilamina, diisopropilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en-e (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; o bases organometálicas como butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc., preferentemente amoníaco acuoso o aminas alifáticas terciarias, más preferentemente amoníaco acuoso o trietilamina.

La cantidad de base que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,1 y 100 moles, preferentemente entre 1 y 3 moles basado en 1 mol del compuesto (IVa).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente alcoholes, más preferentemente metanol o etanol.

La temperatura de reacción puede variar principalmente en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Etapa J-2

La etapa J-2 es una etapa para producir un N-óxido de piridazina representada por la fórmula (XV) oxidando el compuesto (IVb) con un agente oxidante en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa B-1 o C-1.

Etapa J-3

La etapa J-3 es una etapa para producir un compuesto (XVI) de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto (XV) con un agente metalizante en presencia o ausencia de un solvente y luego mediante reacción con un agente electrófilo.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa G-1.

Etapa J-4

La etapa J-4 es una etapa para producir el compuesto (XVII) haciendo reaccionar el compuesto (XVI) con oxícloro fosforoso en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa es similar a la etapa B-3 o C-2.

Etapa J-5

La etapa J-5 es una etapa para producir el compuesto (Ii) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XVIII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un compuesto (XVII) con un agente nucleófilo de oxígeno representado por la fórmula (VI) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

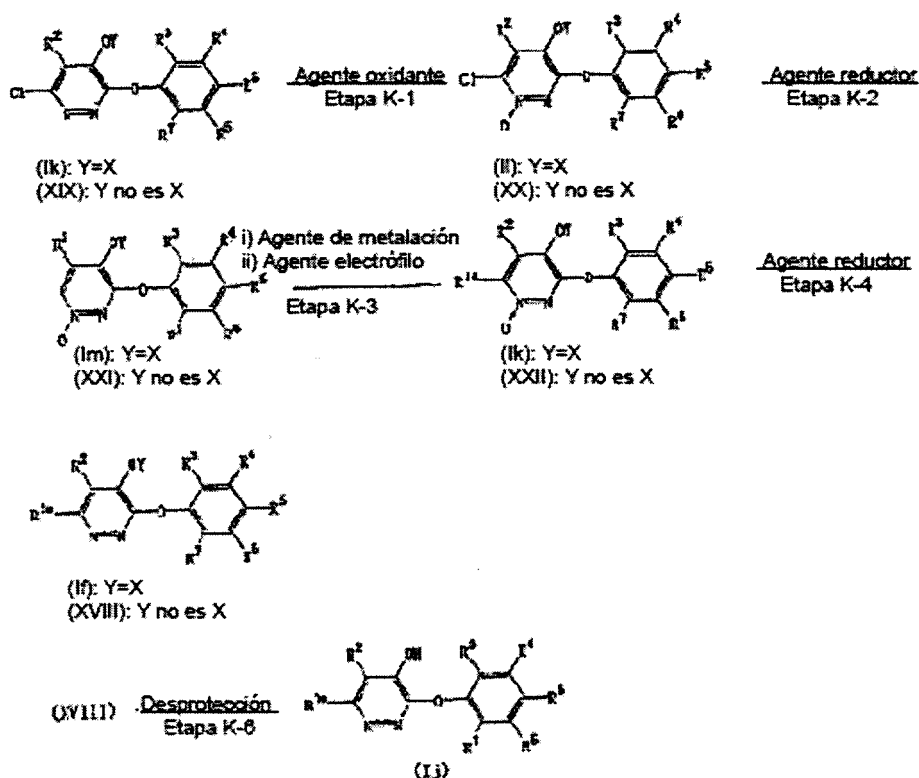
La presente etapa es similar a la etapa A-3, B-4 o C-3.

Etapa J-6

La etapa J-6 es una etapa para producir el compuesto (Ij) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XVIII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3, F-2 o G-2.

Etapa K



ES 2 330 089 T3

En la fórmula anterior, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L, X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa K es una etapa para producir el compuesto (Ii) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XVIII), en la que se protege un grupo hidroxilo, oxidando, desclorando y luego metalizando un derivado de 6-cloropiridazina representado por la fórmula (Ik) de la presente invención, o un derivado de 6-cloropiridazina representado por la fórmula (XIX), en la que se protege un grupo hidroxilo, luego se introduce un agente electrófilo y finalmente se reduce el material resultante y es además una etapa para producir el compuesto (Ij) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XVIII).

Etapas K-1

La etapa K-1 es una etapa para producir un compuesto N-oxipiridazina representado por la fórmula (II) o (XX) oxidando el compuesto (Ik) o el compuesto (XIX) con un agente oxidante en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa B-1, C-1 o J-2.

Etapas K-2

La etapa K-2 es una etapa para producir un compuesto N-óxido (Im) o (XXI), en la que la posición 6 del anillo de piridazina es un átomo de hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto N-óxido (II) o (XX), en la que la posición 6 del anillo de piridazina es un átomo de cloro, con un agente reductor en presencia o ausencia de un solvente.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa J-1.

Etapas K-3

La etapa K-3 es una etapa para producir el compuesto (In) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto (Im) o (XXI) con un agente metalizante en presencia o ausencia de un solvente, y luego mediante reacción con un agente electrófilo.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa G-1 o J-3.

Etapas K-4

La etapa K-4 es una etapa para producir el compuesto (Ii) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XVIII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un derivado de N-óxido representado por la fórmula (In) o (XXII), con tricloruro fosforoso o tribromuro fosforoso en presencia o ausencia de un solvente.

La cantidad del tricloruro fosforoso o tribromuro fosforoso que se utilizará generalmente está comprendida entre 0,5 y 100 moles, preferentemente entre 1 y 20 moles basado en 1 mol del compuesto (In) o (XXII).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, heptano, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente hidrocarburos halogenados, más preferentemente cloroformo.

La temperatura de reacción puede variar principalmente en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

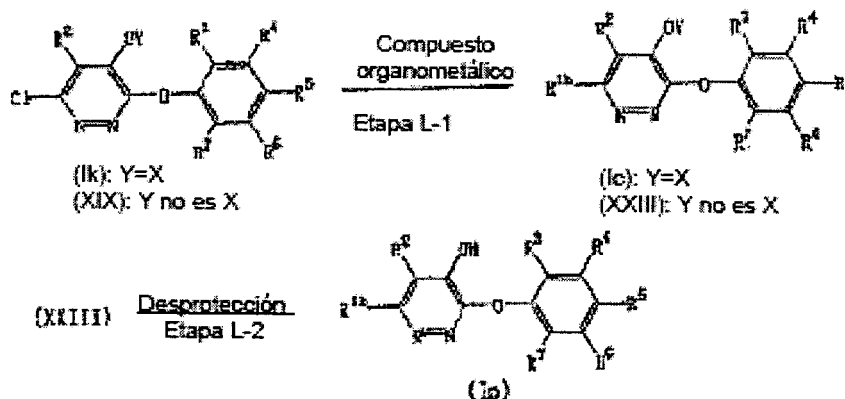
El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 24 horas, preferentemente entre 15 minutos y 6 horas.

Etapas K-5

La etapa K-5 es una etapa para producir el compuesto (Ij) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XVIII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3, F-2, G-2 o J-6.

Etapa L



En la fórmula anterior, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente, R^{1b} representa el mismo significado que R¹ excepto que se retiran un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

La etapa L es una etapa para producir el compuesto (Io) o un compuesto representado por la fórmula (XXIII), en la que se protege un grupo hidroxilo, haciendo reaccionar un derivado de 6-cloropiridazina representado por la fórmula (Ik) o (XIX) con un compuesto organometálico, y es además una etapa para producir el compuesto (Ip) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XXIII).

Etapa L-1

La etapa L-1 es una etapa para producir el compuesto (Io) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXIII), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto (Ik) o (XIX) con un compuesto organometálico en presencia o ausencia de un solvente, y en presencia de un catalizador de metal.

El compuesto organometálico que se utilizará no está específicamente limitado mientras se lo utilice para una reacción de acoplamiento cruzado en la que se sustituye un grupo R^{1b} por un átomo de cloro y, por ejemplo, puede ser compuestos de magnesio orgánico como cloruro de metil magnesio, bromuro de etil magnesio, cloruro de fenilmagnesio, etc.; compuestos de zinc orgánico como cloruro de fenil zinc, etc.; compuestos de aluminio orgánico como (diisobutil)(1-hexenil)aluminio, etc.; compuestos de estaño orgánico como (vinil)trimetilestano, (1-etoxivinil)tributilestano, (2-furilo)tributilestano, (2-tienil)tributilestano, etc.; compuestos de boro orgánico como ácido fenilborónico, etc.; compuestos de silicato orgánico como difluorotrimetil silicato de trimetilvinilsilicon-tris(dimetilamino) sulfonio, etc.; cianuro de potasio, y compuestos acetileno como trimetilsililo acetileno, fenil acetileno, etc. se pueden utilizar en forma similar en presencia de aminas como trietilamina, etc., como en los compuestos organometálicos antes mencionados, preferentemente compuestos de estaño orgánico o compuestos de boro orgánico.

La cantidad de compuesto organometálico que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 2 moles basado en 1 mol del compuesto (Ik) o (XIX).

El catalizador de metal que se utilizará en la presente etapa no está específicamente limitado mientras que se lo pueda utilizar en una reacción de acoplamiento cruzado y, por ejemplo, puede ser un catalizador de níquel o un catalizador de paladio.

La cantidad de catalizador de metal que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,0001 y 10 moles, preferentemente entre 0,01 y 0,5 moles basado en 1 mol del compuesto (Ik) o (XIX).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc. hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; aminas orgánicas como trietilamina, piridina, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas, más preferentemente éter, tetrahydrofurano, tolueno o dimetilformamida.

La temperatura de reacción puede variar principalmente en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 130°C.

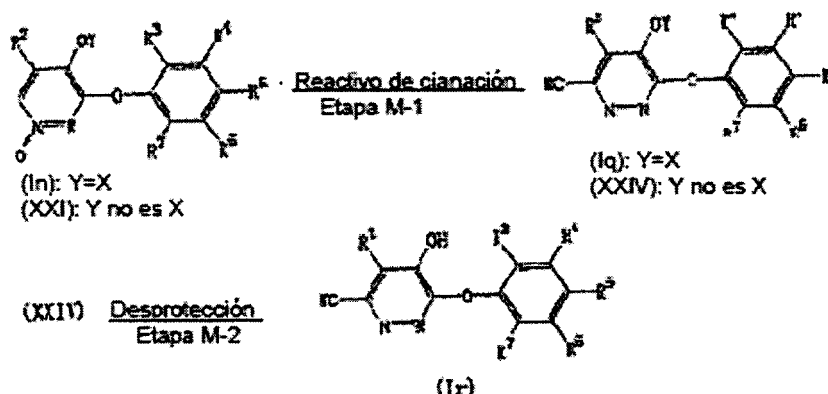
El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 24 horas.

Etapa L-2

La etapa L-2 es una etapa para producir el compuesto (Ip) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XXIII).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3, F-2, G-2, J-6 o K-5.

Etapa M



En la fórmula anterior, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa M es una etapa para producir el compuesto (Iq) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXIV), en la que se protege un grupo hidroxilo, cianurizando un derivado de N-óxido de piridazina no sustituido en la posición 6 representado por la fórmula (Im) o (XXI), y es además una etapa para producir el compuesto (Ir) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XXIV).

Etapa M-1

La etapa M-1 es una etapa para producir el compuesto (Iq) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXIV), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto (Im) o (XXI) con un reactivo de cianurización en presencia o ausencia de un solvente.

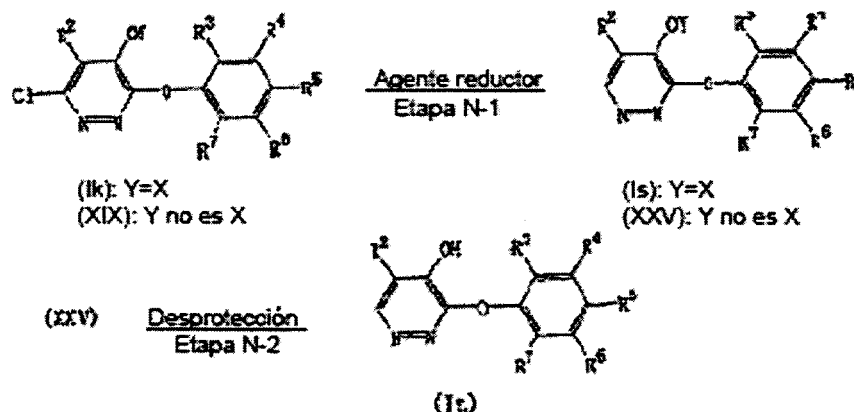
Esta etapa se puede realizar de acuerdo con la reacción Reissert-Henze convencionalmente conocida (JOC, 48, 1983, 1375 al 1377; Heterocycles, 15, 1981, 981 al 984; Synthesis, 1983, 316 al 319, etc.).

Etapa M-2

La etapa M-2 es una etapa para producir el compuesto (Ir) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XXIV).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3, F-2, G-2, J-6, K-5 o L-2.

Etapa N



En la fórmula anterior, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e Y tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa N es una etapa para producir el compuesto (Is) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXV), en la que se protege un grupo hidroxilo, desclorando un derivado de 6-cloropiridazina representado por la fórmula (Ik) o (XIX), y es además una etapa para producir el compuesto (It) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XXV).

Etapa N-1

La etapa N-1 es una etapa para producir el compuesto (Is) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXV), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el compuesto (Ik) o (XIX) con un agente reductor en presencia o ausencia de un solvente.

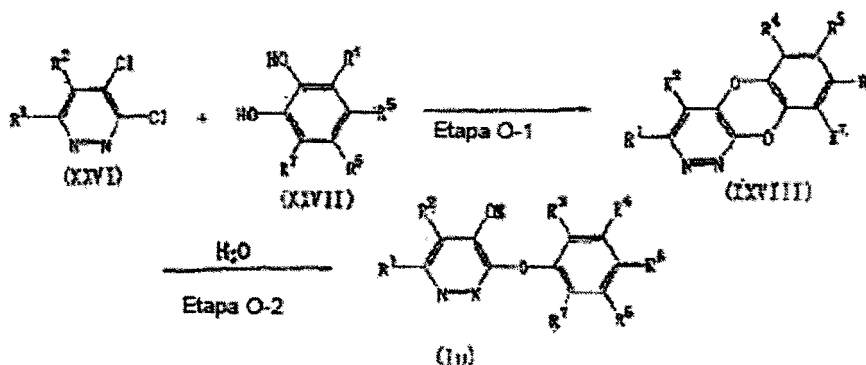
La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa J-1 o K-2.

Etapa N-2

La etapa N-2 es una etapa para producir el compuesto (It) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XXV).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3, F-2, G-2, J-6, K-5, L-2 o M-2.

Etapa O



En la fórmula anterior, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa O es una etapa para producir un compuesto (Iu) de la presente invención haciendo reaccionar un derivado de 3,4-dicloropiridazina representado por la fórmula (XXVI) con un derivado de catecol representado por la fórmula (XXVII) y luego sometiendo el material resultante a hidrólisis.

Etapa O-1

La etapa O-1 es una etapa para producir un compuesto condensado representado por la fórmula (XXVIII) haciendo reaccionar un compuesto (XXVI) con el compuesto (XXVII) en presencia o ausencia de un solvente y, si fuese necesario, en presencia de una base.

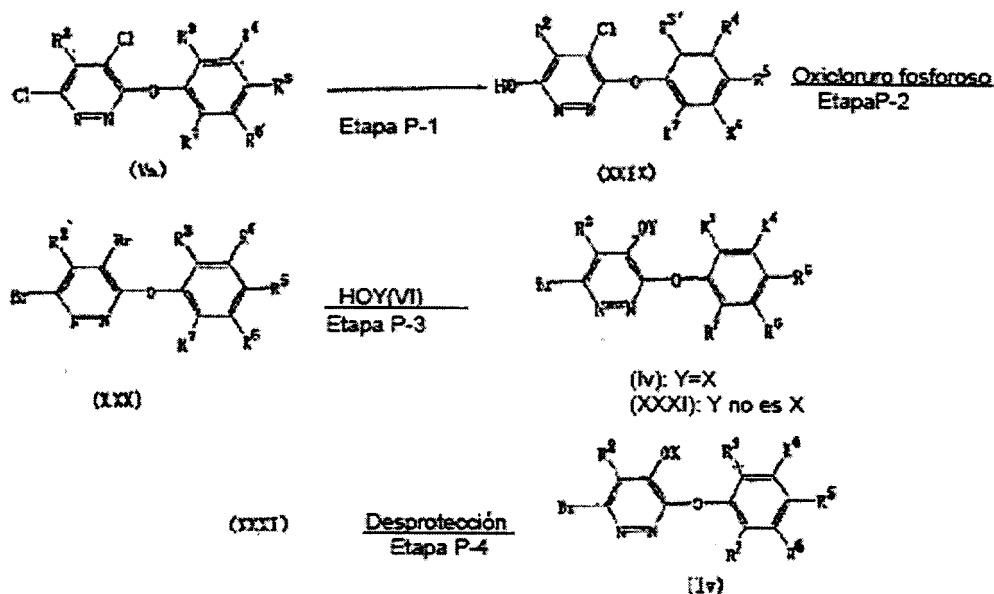
La presente etapa se puede realizar de acuerdo con la etapa A-1, B-2, D-1 o E-2, y la cantidad de base que se utilizará generalmente está comprendida entre 1 y 10 moles, preferentemente entre 2 y 6 moles, basado en 1 mol de compuesto (XXVI).

Etapa O-2

La etapa O-2 es una etapa para producir el compuesto (Iu) de la presente invención sometiendo el compuesto (XXVIII) a hidrólisis.

La presente etapa se puede realizar de acuerdo con el caso donde Y es un átomo de hidrógeno en la etapa A-3, B-4 o C-3 y la temperatura de reacción está preferentemente entre 80°C y 100°C.

Etapa P



En la fórmula anterior, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los mismos significados que se definieron previamente.

La etapa P es una etapa para producir el compuesto (Iv) de la presente invención o un compuesto representado por la fórmula (XXXI), en la que se protege un grupo hidroxilo, sometiendo selectivamente a hidrólisis la posición 6 de un derivado de 4,6-dicloropiridazina representado por la fórmula (Va) para preparar el compuesto (XXIX), luego, se brominan las posiciones 4,6-del mismo con oxibromuro fosforoso y se hace reaccionar selectivamente un agente nucleófilo de oxígeno en la posición 4 del mismo, y es una etapa para producir el compuesto (Iw) de la presente invención retirando el grupo protector del compuesto (XXXI).

Etapa P-1

La etapa P-1 es una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (XXIX) sometiendo el compuesto (Va) a hidrólisis en presencia o ausencia de un solvente y en presencia de un ácido para convertir selectivamente un átomo de cloro en la posición 6 en un grupo hidroxilo.

ES 2 330 089 T3

El ácido que se utilizará no está específicamente limitado mientras que sea un ácido que muestre un pH de 6 o menos y, por ejemplo, puede ser ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumálico, ácido benzoico, etc.; ácidos minerales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o ácidos de Lewis como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de titanio, trifluoruro de boro, etc., preferentemente ácidos orgánicos, más preferentemente ácido fórmico o ácido acético.

La presente etapa se realiza preferentemente en presencia de una sal de metal de un ácido.

La sal de metal de un ácido que se utilizará puede incluir, por ejemplo, sales de metales alcalinos de un ácido orgánico como formato de sodio, formato de potasio, acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de cesio, benzoato de sodio, etc.; sales de metales alcalino térreos de un ácido orgánico como formato de magnesio, formato de calcio, acetato de magnesio, acetato de calcio, benzoato de magnesio, etc.; sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino térreos de ácido carbónico como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc.; o sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino térreos de un ácido mineral como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, bromuro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, sulfato de sodio, hidrógeno sulfato de sodio, sulfato de potasio, hidrógeno sulfato de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de sodio, hidrógeno fosfato disodio, fosfato dihidrogenado de sodio, fosfato de potasio, hidrógeno fosfato de dipotasio, fosfato dihidrogenado de potasio, etc., preferentemente sales de metales alcalinos de un ácido orgánico, más preferentemente formato de sodio, formato de potasio, acetato de sodio o acetato de potasio.

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente agua, nitrilos, éteres, amidas, sulfóxidos o ácidos orgánicos, más preferentemente agua, acetonitrilo, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ácido fórmico o ácido acético.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, etc; y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 24 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Etapa P-2

La etapa P-2 es una etapa para producir el compuesto (XXX) haciendo reaccionar el compuesto (XXIX) con oxibromuro fosforoso en presencia o ausencia de un solvente.

La cantidad de oxibromuro fosforoso que se utilizará en esta etapa generalmente está comprendida entre 0,5 y 100 moles, preferentemente entre 1 y 10 moles basado en 1 mol del compuesto (XXIX).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; o un mezcla de los solventes mencionados anteriormente, preferentemente hidrocarburos halogenados, más preferentemente cloruro de metileno, cloroformo.

La temperatura de reacción puede variar en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 72 horas, preferentemente entre 30 minutos y 24 horas.

Etapa P-3

La etapa P-3 es una etapa para producir el compuesto (Iv) de la presente invención o un compuesto representado por la formula (XXXI), en la que se protege un grupo hidroxilo haciendo reaccionar un compuesto (XXX) con un agente

nucleófilo de oxígeno representado por la fórmula (VI) en presencia o ausencia de un solvente y, de ser necesario, en presencia de una base.

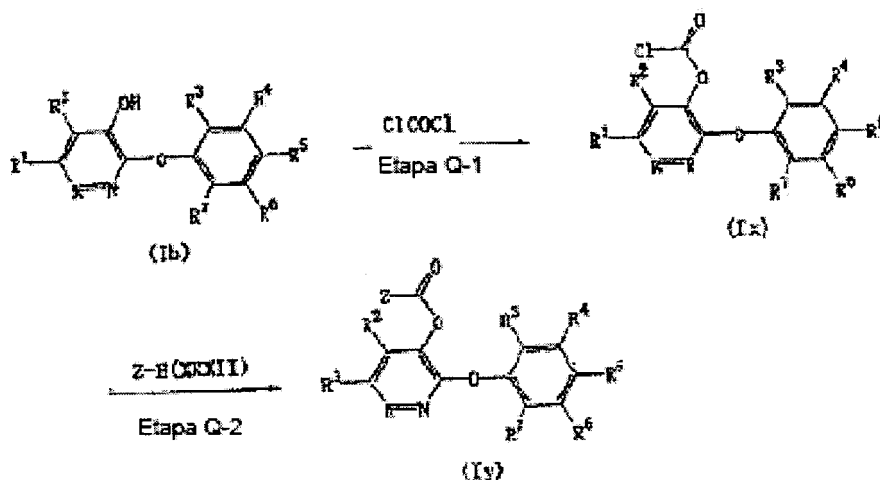
La presente etapa es similar a la etapa A-3, B-4, C-3 o J-5.

Etapa P-4

La etapa P-4 es una etapa para producir el compuesto (Iw) de la presente invención retirando el grupo protector de un grupo hidroxilo del compuesto (XXXI).

La presente etapa es similar a la etapa A-4, B-5, C-4, D-2, E-3, F-2, G-2, J-6, K-5, L-2, M-2 o N-2.

Etapa Q



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los mismos significados que se definieron previamente, un compuesto representado por la fórmula (XXXII) representa un agente nucleófilo de oxígeno, un agente nucleófilo de azufre o un agente nucleófilo de nitrógeno, Z representa un sustituyente en el cual se retira un protón del agente nucleófilo de oxígeno, del agente nucleófilo de azufre o del agente nucleófilo de nitrógeno y, por ejemplo, puede ser un grupo alcoxi, un grupo tioalcoxi, un grupo dialquilamino, etc.

La etapa Q es una etapa para convertir un isómero hidroxilo representado por la fórmula (Ib) de la presente invención en un derivado éster representado por la fórmula (Iy) de la presente invención.

Etapa Q-1

La etapa Q-1 es una etapa para producir un compuesto (Ix) de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto (Ib) de la presente invención con fosgeno en presencia o ausencia de un solvente.

La cantidad de fosgeno que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 10 moles, preferentemente entre 1 y 3 moles basado en 1 mol del compuesto (Ib).

La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre generalmente un pH de 8 o superior y, por ejemplo, puede ser hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; o bases de metales orgánicos como n-butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc., preferentemente aminas alifáticas terciarias, aminas alifáticas terciarias cíclicas o piridinas, más preferentemente trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

La cantidad de base que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 20 moles, preferentemente entre 1 y 5 moles basado en 1 mol del compuesto (Ib).

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción, en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente nitrilos, hidrocarburos halogenados o éteres, más preferentemente acetonitrilo o cloruro de metileno.

La temperatura de reacción puede variar principalmente en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Etapa Q-2

La etapa Q-2 es una etapa para producir un compuesto (Iy) de la presente invención haciendo reaccionar el compuesto (Ix) de la presente invención, con un agente nucleófilo representado por la fórmula (XXXII) en presencia o ausencia de un solvente y, si fuese necesario, en presencia de una base.

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionado anteriormente, preferentemente nitrilos, hidrocarburos halogenados o éteres, más preferentemente acetonitrilo o cloruro de metileno.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre generalmente un pH de 8 o superior y, por ejemplo, puede ser hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; o bases de metales orgánicos como n-butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc., preferentemente aminas alifáticas terciarias, aminas alifáticas terciarias cíclicas o piridinas, más preferentemente trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

La cantidad de base que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 20 moles, preferentemente entre 1 y 5 moles basado en 1 mol del compuesto (Ix).

El agente nucleófilo (XXXII) que se utilizará en la reacción no está específicamente limitado mientras que pueda sustituir un átomo de cloro de un éster de ácido clorocarbónico (Ix) y el agente nucleófilo de oxígeno puede incluir, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, propanol, etc.; o fenoles como fenol, 4-clorofenol, etc., además, el agente nucleófilo de azufre puede incluir, por ejemplo, tioles como metanotiol, etanotiol, propanotiol, etc.; o tiofenoles como tiofenol, etc., y el agente nucleófilo de nitrógeno puede incluir, por ejemplo, aminas alifáticas lineales como metilamina, dimetilamina, dietilamina, metil(t-butil)amina, metil(cianometil)amina, metil(etoxicarbonilmetil)amina, bis(cianometil)amina, bis(2-cianoetil)amina, bis(etoxicarbonilmetil)amina, bis(2-metoxietil)amina, bis(2-etoxietil)amina, bis(2-cloroetil)amina, N,O-dimetilhidroxilamina, etc.; aminas aromáticas como metil(fenil)amina, metil(piridil)amina, etc.; aminas alifáticas cíclicas como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, N-fenilpiperazina, 2-metoxicarbonilpirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 4-bromopiperidina, 4-metilpiperidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2-etoxicarbonilpiperidina, 4-etoxicarbonilpiperidina, 2,6-dimetil morfolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, etc.; aminas aromáticas cíclicas como carbazol, 2,5-dimetilpirrolo, etc., preferentemente metanol, etanol, metanotiol, etanotiol, metilamina, dimetilamina, metil(cianometil)amina, metil(etoxicarbonilmetil)amina, bis(cianometil)amina, bis(2-cianoetil)amina, bis(etoxicarbonilmetil)amina, bis(2-metoxietil)amina, bis(2-etoxietil)amina, bis(2-cloroetil)amina, N,O-dimetilhidroxilamina, metil(piridil)amina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tio morfolina, N-metilpiperazina, 2-metoxicarbonoilpirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 2-etoxicarbonilpiperidina, 4-etoxicarbonilpiperidina, 2,6-dimetil morfolina, 2,5-dimetilpirrolo, más preferentemente dimetilamina, metil(cianometil)amina, metil(etoxicarbonilmetil)amina, bis(cianometil)amina, bis(etoxicarbonilmetil)amina, bis(2-metoxietil)amina, bis(2-etoxietil)amina, N,O-dimetilhidroxilamina, azetidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, 2-metoxicarbonilpirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 2-etoxicarbonilpiperidina, 4-etoxicarbonilpiperidina, 2,6-dimetil morfolina.

ES 2 330 089 T3

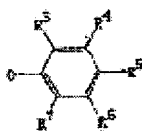
La cantidad de agente nucleófilo que se utilizará en la reacción generalmente está comprendida entre 0,5 y 20 moles, preferentemente entre 1 y 5 moles basado en 1 mol del compuesto (Ix).

La temperatura de reacción puede variar principalmente en función de los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción, y generalmente está comprendida entre -90°C y 200°C; preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción puede variar principalmente en función de la temperatura de reacción, los materiales de partida, los reactivos y el tipo de solvente utilizado en la reacción y usualmente está comprendido entre 5 minutos y 48 horas, preferentemente entre 15 minutos y 12 horas.

Incidentalmente, tras completar las respectivas etapas anteriores, y antes de las siguientes etapas a los mismos, el/los grupo/s funcionales en R¹ a R⁷ del compuesto deseado de las etapas respectivas, se pueden convertir en el otro grupo funcional mientras que esté dentro de las definiciones de R¹ a R⁷.

Además, en las etapas A-1, B-2 y E-2, cuando al menos uno de R¹ y R² es un átomo de cloro, en función de las condiciones de reacción, en la etapa, se sustituye un átomo de cloro de R¹ o R² por el grupo



en algunos casos, y más aún, en las etapas A-3, B-4, C-3 y J-5, cuando al menos uno de R¹ y R² es un átomo de cloro, en función de las condiciones de reacción, en la etapa se sustituye un átomo de cloro de R¹ o R² por el grupo OY en algunos casos, y más aún, en la etapa P-3, se sustituye un átomo de bromo en la posición 6 del anillo de piridazina o un átomo de cloro de R² cuando R² es un átomo de cloro por el grupo OY en algunos casos.

Para el compuesto de partida (II) en la etapa A y B se pueden utilizar los compuestos disponibles comercialmente o se los puede producir mediante los métodos divulgados en, por ejemplo, Kogyo Kagaku Zasshi (Journal of Industrial Chemistry), 1971, vol. 74, No. 7, pp. 1490-1491; Tetrahedron, 1999, vol. 55, No. 52, pp. 15067 a 15070; The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pp. 218 a 221 o de acuerdo con estos métodos.

El compuesto de partida (X) de las etapas D y E se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Helvetica Chimica Acta, 1956, vol. 39, pp. 1755 a 1764; Monatshefte für Chemie, 1968, vol. 99, pp. 15-81; la patente alemana 1,912,472, 12 de noviembre de 1970 (presentada el 12 de abril de 1969) (Ger. Offen. 1, 912, 472, 12 de noviembre de 1970, solicitud del 12 de marzo de 1969), o de acuerdo con estos métodos.

Para el compuesto fenol (III) que se utilizará en las etapas A, B, D y E se pueden utilizar los compuestos disponibles comercialmente, o se lo puede producir utilizando los métodos conocidos convencionalmente o de acuerdo con estos métodos.

El 2-isobutilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Canadian Journal of Chemistry, 1956, vol. 34, págs. 851-854.

El 2-pentilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1989, vol. 30, No. 35, págs. 4741-4744.

El 2-hexilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 2000, vol. 7, págs. 1109-1116 (conversión de un grupo vinilo en un grupo hexilo), y Journal of Medicinal Chemistry, 1977, vol. 20, No. 10, págs. 1317-1323 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 1-metoxi-2-vinilbenceno comercialmente disponible.

El 2-ciclopropilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1997, vol. 5, No. 10, págs. 1959-1968.

El 2-(1-metilciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(2-metoxifenil)etanona comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, p. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y mediante el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, p. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(1-etilciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(2-metoxifenil)-1-propanona comercialmente disponible, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, p. 1128 o *Synthetic Communications*, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y mediante el método divulgado en *Organic Reactions*, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o *Journal of the American Chemical Society*, 1975, vol. 97, p. 3428 o *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(1-ciclopropilciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, p. 1128 o *Synthetic Communications*, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en *Organic Reactions*, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o *Journal of the American Chemical Society*, 1975, vol. 97, p. 3428 o *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de ciclopropil(2-hidroxifenil)metanona producida mediante el método divulgado en *Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I*, 1990, págs. 689-693 a partir de 2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona comercialmente disponible.

El 1-(2-hidroxifenil)ciclopropanocarbonitrilo se puede producir produciendo 1-(2-metoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of the American Chemical Society*, 2000, vol. 122, No. 4, págs. 712-713, y mediante el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(1-fenilciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(2-metoxifenil)(fenil)metanona comercialmente disponible, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, pág. 1128 o *Synthetic Communications*, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y mediante el método divulgado en *Organic Reactions*, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o *Journal of the American Chemical Society*, 1975, vol. 97, pág. 3428 o *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(2-metilciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo) y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(2,2-dimetilciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(cis-2, cis-3-dimetil)-ref-1-ciclopropil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(cis-2,trans-3-dimetil)-ref-1-ciclopropil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(trans-2, trans-3-dimetil)-ref-1-ciclopropil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(ref-1,cis-5,cis-6)-biciclo[3.1.0]hexa-6-il]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado

ES 2 330 089 T3

en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(ref-1,cis-5,trans-6)-biciclo[3.1.0]hexa-6-il]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en Journal of the American Chemical Society, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(ref-1,cis-6,cis-7)-biciclo[4.1.0]hept-7-il]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en Journal of the American Chemical Society, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(ref-1,cis-6,trans-7)-biciclo[4.1.0]hept-7-il]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en Journal of the American Chemical Society, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[(2,2,cis-3-trimetil)-ref-1-ciclopropil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en Journal of the American Chemical Society, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

2-[(2,2,trans-3-trimetil)-ref-1-ciclopropil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno comercialmente disponible, en Journal of the American Chemical Society, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-ciclobutilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en German Patent DE-2825388.

El 1-(2-hidroxifenil)ciclobutanocarbonitrilo se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Pharmaceutical Chemistry Journal (traducción inglesa), 1980, vol. 14, No. 2, págs. 114-118.

El ácido 1-(2-hidroxifenil)ciclobutanocarboxílico se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Pharmaceutical Chemistry Journal (traducción inglesa), 1980, vol. 14, No. 2, págs. 114-118.

El 2-(1-propinil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 1998, págs. 477-484.

El 2-(ciclopropilmetil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Reactions, 1941, vol. 1, pág. 155 (reducción de Clemmensen) a partir de ciclopropil(2-hidroxifenil)metadona que se puede producir mediante el método divulgado en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 1990, págs. 689-693 a partir de, 3-dihidro-4H-cromen-4-ona comercialmente disponible 2.

El 2-(metoximetil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1999, vol. 40, pág. 6049.

El 2-(etoximetil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1999, vol. 40, pág. 6049.

El 2-(1,3-dioxolan-2-il)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1989, vol. 30, No. 13, págs. 1609-1612.

El 1-(2-hidroxifenil)etanona O-metiloxima se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(2-hidroxifenil)etanona comercialmente disponible, en Journal of the American Chemical Society, 1986, vol. 108, págs. 6016-6023.

El 3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-yodofenol y ácido 3-(trifluorometil) fenilborónico comercialmente disponible, Chemical Reviews, 1995, vol. 95, págs. 2457-2483 (reacción de fenilación, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura).

El 2-(1H-pirrólo-1-il)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en The Journal of Antibiotics, 1994, vol. 47, No. 5, págs. 602-605.

El 2-(2-tienil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1985, vol. 22, págs. 1667-1669.

El 2-(3-tienil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1985, vol. 22, págs. 1667-1669.

El 2-(1H-pirazol-1-il)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Canadian Journal of Chemistry*, 1963, vol. 41, págs. 2086-2092.

El 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Heterocycles*, 1982, vol. 19, No. 8, págs. 1487-1495.

El 2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenol se puede producir, por ejemplo, preparando 1-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo a partir de hidrocloreto de 1-(2-metoxifenil)hidrazina comercialmente disponible, mediante el método divulgado en *Journal of Fluorine Chemistry* 1998, vol. 92, pág. 23, y de acuerdo con el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenol se puede producir, por ejemplo, preparando 1-(2-metoxifenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo a partir de hidrocloreto de 1-(2-metoxifenil)hidrazina comercialmente disponible mediante el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1996, vol. 37, No. 11, pág. 1829, y de acuerdo con el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenol se puede producir, por ejemplo, preparando 1-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo a partir de hidrocloreto de 1-(2-metoxifenil)hidrazina comercialmente disponible mediante el método divulgado en *Journal of Fluorine Chemistry*, 1998, vol. 92, pág. 23, y de acuerdo con el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 5-(2-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida se puede producir, por ejemplo, a partir de 5-(5-cloro-2-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida, que se puede producir a partir de 4-cloro-2-(1H-pirazol-5-il)fenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 41, No. 12, págs. 2019-2028, de acuerdo con el método divulgado en, Jikken Kagaku Koza (*Experimental Chemistry Lecture*), 4th Edition, vol. 26, págs. 251-266 (reacción de hidrogenación catalítica).

El 3-(2-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida se puede producir, por ejemplo, a partir de 3-(5-cloro-2-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida, que se puede producir a partir de 4-cloro-2-(1H-pirazol-5-il)fenol comercialmente disponible, de acuerdo con el método divulgado en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 41, No. 12, págs. 2019-2028, de acuerdo con el método divulgado en, Jikken Kagaku Koza (*Experimental Chemistry Lecture*), 4th Edition, vol. 26, págs. 251-266 (reacción de hidrogenación catalítica).

El 2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-hidroxibenzonitrilo comercialmente disponible, en publicación de patente provisional japonesa No. 11-60552 (reacción de tioamidación de un grupo ciano), y el método divulgado en *Liebigs Annalen der Chemie*, 1890, vol. 259, pág. 236.

El 2-(1,3-benzotiazol-2-il)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1970, vol. 35, págs. 3147-3149.

El 2-(dimetilamino)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 41, págs. 4800-4818.

El 2-(2-metoxietoxi)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I*, 1980, págs. 756-758 a partir de pirocatecol comercialmente disponible.

El 2-(isopropilsulfanil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron*, 1970, vol. 26, págs. 4449-4471.

El 3-ciclopropilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-bromo-3-metoxibenceno comercialmente disponible, en *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y de acuerdo con el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3-(2-furil)fenol se puede producir, por ejemplo, produciendo 2-(3-metoxifenil)furano mediante el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1993, vol. 58, No. 17, págs. 4722-4726, y de acuerdo con el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 4-ciclopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-bromo-4-metoxibenceno comercialmente disponible, en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y mediante el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-bromo-3-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-metoxi-6-metilanilina comercialmente disponible, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 3, págs. 185-187 o el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol. 42, págs. 2426-2430 (conversión de anilina en bromobenceno, reacción de Sandmeyer, etc.) y, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3-fluoro-2-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 1974, pág. 1353 a partir de 3-fluoro-2-metilbenzaldehído comercialmente disponible.

El 3-cloro-2-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 1-cloro-3-metoxi-2-metilbenceno comercialmente disponible.

El 3-metoxi-2-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en, Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación) a partir de 2-metil-1,3-benceno diol comercialmente disponible.

El 2-ciclopropil-3-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-metoxi-6-metilanilina comercialmente disponible, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 3, págs. 185-187 o el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol. 42, págs. 2426-2430 (conversión de anilinas en bromobenceno, reacción de Sandmeyer, etc.), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1979, vol. 20, págs. 4159-4162 o el método divulgado en Tetrahedron, 1997, vol. 53, No. 43, págs. 14599-14614 o el método divulgado en el Boletín de la Sociedad Japonesa de Química, 1971, vol. 44, págs. 2237-2248 (reacción de conversión de bromuro aromático en aldehído aromático), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-ciclopropil-3-metoxifenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2,6-dimetoxibenzaldehído comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 4-indanol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Reactions, 1941, vol. 1, pág. 155 (reducción de Clemmensen) a partir de 4-hidroxi-1-indanona comercialmente disponible.

El 3-metil-4-indanol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of Applied Chemistry, 1959, vol. 9, págs. 629 y 637.

El 1-metil-4-indanol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1961, págs. 2773-2777.

El 2,2-dimetil-4-indanol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of Chemical Research Miniprint, 1985, vol. 8, págs. 2724-2747.

El espiro[ciclopropano-1,3'-(2',3'-dihidro-1'H-inden-4'-ol)] se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2,3-dihidro-4H-cromen-4-ol comercialmente disponible, en Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1999, vol. 7, No. 12, págs. 2801-2810 (síntesis de 7-hidroxi-1-indanona), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9,

págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona O-metiloxima se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2,3-dihidro-4H-cromen-4-ol comercialmente disponible, en Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1999, vol. 7, No. 12, págs. 2801-2810 (síntesis de 7-hidroxi-1-indanona), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1988, vol. 36, No. 8, págs. 3134-3137 (conversión de un grupo carbonilo en oxima), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1948, pág. 894 (reducción de olefina) a partir de 1-benzofuran-4-ol que se obtiene mediante el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1933, vol. 16, págs. 121-129.

El 3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1948, pág. 894 (reducción de olefina) a partir de 3-metil-1-benzofuran-4-ol el cual se obtiene mediante el método divulgado en Journal of the Chemical Society, 1951, págs. 3229-3234.

El 1-benzofuran-4-ol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Helvetica Chimica Acta, 1933, vol. 16, págs. 121-129.

El 3-metil-1-benzofuran-4-ol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1951, págs. 3229-3234.

El 1-benzotiofen-4-ol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1935, vol. 57, págs. 1611-1615.

El 2-metil-1,3-benzoxazol-4-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of Medicinal Chemistry, 1987, vol. 30, No. 1, págs. 62-67.

El 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 7-metoxi-1-benzofuran comercialmente disponible, en Journal of the Chemical Society, 1948, pág. 894 (reacción de hidrogenación de benzofurano), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 1-benzofuran-7-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 7-metoxi-1-benzofuran comercialmente disponible, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 1,3-benzodioxol-4-ol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1981, vol. 29, No. 10, págs. 2893-2898 a partir de 1,2,3-benceno triol comercialmente disponible.

El 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 1988, págs. 511 a 520 a partir de 1,2,3-benceno tirol comercialmente disponible.

El 2-metil-1,3-benzoxazol-7-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Liebigs Annalen der Chemie, 1957, vol. 608, pág. 128 (reducción de un grupo nitro en un grupo amino), y el método divulgado en Journal of Medicinal Chemistry, 1987, vol. 30, No. 1, págs. 62-67 a partir de 3-nitro-1,2-benceno diol comercialmente disponible.

El 2-bromo-4-terc-butilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron, 1999, vol. 55, No. 28, págs. 8377-8384.

El 2-etil-4-yodofenol se puede producir mediante el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1951, vol. 16, págs. 1117-1120 a partir de 2-etilfenol comercialmente disponible.

El 4-bromo-2-isopropilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of Medicinal Chemistry, 1971, vol. 14, No. 9, págs. 789-792.

El 3-ciclopropil-4-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno comercialmente disponible, en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura) y el método divulgado

en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

5 El 5-(dimetilamino)-2-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1947, págs. 182-191.

El 5-metoxi-2-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Chemical Abstracts, 1938, pág. 2519.

10 El 2-etil-5-metoxifenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Chemical y Pharmaceutical Bulletin, 1979, vol. 27, No. 6, págs. 1490-1494.

El 2,5-diisopropilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en The Journal of Organic Chemistry, 1980, vol. 45, No. 22, págs. 4326-4329.

15 El 2-ciclopropil-5-fluorofenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-bromo-5-fluorofenol comercialmente disponible, en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

20 El 5-cloro-2-ciclopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 4-cloro-2-metoxifenol comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1997, vol. 62, No. 2, págs. 261-274 (trifluorometano sulfonilación de fenol), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

30 El 2-ciclopropil-5-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-metoxi-4-metilfenol comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1997, vol. 62, No. 2, págs. 261-274 (trifluorometano sulfonilación de fenol), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

35 El 2-ciclopropil-5-etilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 4-etil-2-metoxifenol comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1997, vol. 62, No. 2, págs. 261-274 (trifluorometano sulfonilación de fenol), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

45 El 2-ciclopropil-5-isopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 3-isopropilfenol comercialmente disponible, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

50 El 4-ciclopropil-3-hidroxibenzonitrilo se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1997, vol. 62, No. 2, págs. 261-274 (trifluorometano sulfonilación de fenol), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

60 El 5-fluoro-2-[(1E)-1-propenil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 1994, págs. 1823-1831 (síntesis de 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenilmetil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

ES 2 330 089 T3

- El 5-cloro-2-[(1E)-1-propenil]fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en The Journal of Organic Chemistry, 1964, vol. 29, págs. 2693-2698 (síntesis de 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), el método divulgado en Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).
- El 4-(dimetilamino)-2-hidroxibenzaldehído se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en German Patent (DE 105103).
- El 5-cloro-2-metoxifenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 2, págs. 130-133 (conversión de anilinas en clorobenceno, reacción de Sandmeyer, etc.) a partir de 5-amino-2-metoxifenol comercialmente disponible.
- El 5-bromo-2-metoxifenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 3, págs. 185-187 o el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol. 42, págs. 2426-2430 (conversión de anilinas en bromobenceno, reacción de Sandmeyer, etc.) a partir de 5-amino-2-metoxifenol comercialmente disponible.
- El 3-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Synthesis, 1998, págs. 329-332 a partir de metil 3,4-dimetoxibenzoato comercialmente disponible.
- El 2,5-dimetoxifenol se puede producir mediante el método divulgado en, por ejemplo, The Journal of Organic Chemistry, 1987, vol. 57, pág. 4485.
- El 2-bromo-6-fluorofenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2-fluorofenol comercialmente disponible.
- El 2-fluoro-6-propilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-fluorofenol comercialmente disponible, en Organic Reactions, 1949, vol. 2, págs. 1-48 (alilación de fenol, reacción de transición de Claisen), y el método divulgado en Journal of the American Chemical Society, 1951, vol. 73, págs. 4152-4156 (conversión de un grupo alilo en un grupo propilo, reacción de hidrogenación).
- El 2-fluoro-6-isopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-isopropil-6-nitrofenol comercialmente disponible, en Organic Synthesis, Collective Volume vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), el método divulgado en Liebigs Annalen der Chemie, 1975, vol. 608, pág. 128 (reducción de un grupo nitro en un grupo amino), el método divulgado en Synthesis, 1989, pág. 905 (reacción de conversión de un grupo amino en un átomo de flúor), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).
- El 2-ciclopropil-6-fluorofenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-fluorofenol comercialmente disponible, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).
- El 2-cloro-6-yodofenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en The Journal of Organic Chemistry, 1988, vol. 53, No. 22, págs. 5281-5287.
- El 2-cloro-6-etilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of Chemical y Engineering Data, 1969, vol. 14, pág. 392.
- El 2-cloro-6-ciclopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-clorofenol comercialmente disponible, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de demetoximetilación).
- El 2-cloro-6-(2-metil-2-propenil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Reactions, 1949, vol. 2, págs. 1-48 (alilación de fenol, reacción de transición de Claisen) a partir de 2-clorofenol comercialmente disponible.

El 2-bromo-6-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947.

El 2-bromo-6-etilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2-etilfenol comercialmente disponible.

El 2-bromo-6-ciclopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2,6-dibromofenol comercialmente disponible, en Organic Synthesis, Collective Volume vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3-bromo-2-hidroxibenzonitrilo se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2-hidroxibenzonitrilo comercialmente disponible.

El 2-bromo-6-metoxifenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Synthesis, 1999, vol. 7, págs. 1127-1134.

El 2-yodo-6-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Australian Journal of Chemistry, 1997, vol. 50, No. 7, págs. 767-770.

El 2-etil-6-yodofenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en, Australian Journal of Chemistry, 1997, vol. 50, No. 7, págs. 767-770 (reacción de yodación de fenol) a partir de 2-etilfenol comercialmente disponible.

El 2-yodo-6-isopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en, Australian Journal of Chemistry, 1997, vol. 50, No. 7, págs. 767-770 (reacción de yodación de fenol) a partir de 2-isopropilfenol comercialmente disponible.

El 2-isopropil-6-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Bulletin de la Societe Chimique de France, 1962, págs. 1700-1705.

El 2-s-butil-6-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Angewandte Chemie, 1957, vol. 69, pág. 699, pág. 703. También, por ejemplo, se lo puede producir de acuerdo con el método divulgado en Organic Reactions, 1949, vol. 2, págs. 1-48 (alilación de fenol, reacción de transición de Claisen), y Journal of the American Chemical Society, 1951, vol. 73, págs. 4152-4156 (conversión de un grupo alilo en un grupo propilo, reacción de hidrogenación) a partir de 2-metilfenol comercialmente disponible.

El 2-ciclopropil-6-metilfenol se puede producir a partir de 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-metoxi-6-metilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Synthetic Communications, 1996, vol. 26, No. 1, págs. 49-62 a partir de 1,2-dimetoxi-3-metilbenceno comercialmente disponible.

El 2,6-dietilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of Medicinal Chemistry, 1960, vol. 2, págs. 201-212.

El 2-ciclopropil-6-etilfenol se puede producir a partir de 2-etilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2,6-dipropilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Liebigs Annalen der Chemie, 1919, vol. 418, págs. 90-91 (síntesis de 2,6-dialil fenol), y Bulletin de la Societe Chimique de France, 1937, vol. 5, No. 4, págs. 1080-1083 (conversión de un grupo alilo en un grupo propilo, reacción de hidrogenación).

El 3-ciclopropil-6-isopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I, 1980, págs. 1862-1865 (síntesis de 2-hidroxi-3-isopropilbenzaldehído),

- y Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, Reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).
- El 3-terc-butil-6-ciclopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en 3-terc-butil-2-hidroxibenzaldehído comercialmente disponible, Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, Reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).
- El 2,6-diciclopropilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1997, vol. 38, No. 17, págs. 3111-3114 (síntesis de 2-hidroxi isoftalaldehído), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).
- El 2-ciclopropil-6-metoxifenol se puede producir a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).
- El 2-ciclopropil-6-etoxifenol se puede producir a partir de 3-etoxi-2-hidroxibenzaldehído comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación) y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, Reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).
- El 2,6-di[(1E)-1-propenil]fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Liebigs Annalen der Chemie, 1919, vol. 418, págs. 90-91 (síntesis de 2,6-dialil fenol), y el método divulgado en Journal of the American Chemical Society, 1956, vol. 78, págs. 1709-1713 (reacción de isomerización).
- El 2,6-dialilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Liebigs Annalen der Chemie, 1919, vol. 418, págs. 90-91.
- El 3,5-diisopropilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 2,790,010.
- El 2-bromo-3,5-dimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1993, vol. 66, pág. 1576 (reacción de brominación de fenol) a partir de 3,5-dimetilfenol comercialmente disponible.
- El 3,5-dimetil-2-propilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en el Boletín de la Sociedad Japonesa de Química, 1968, vol. 41, No. 3, págs. 745-746.
- El 2-ciclopropil-3,5-dimetilfenol se puede producir a partir de 3,5-dimetilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de

fenol), y *Organic Synthesis, Collective Volume* vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1979, vol. 20, págs. 4159-4162 o el método divulgado en *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, No. 43, págs. 14599-14614 o el método divulgado en el Boletín de la Sociedad Japonesa de Química, 1971, vol. 44, págs. 2237-2248 (reacción de conversión de bromuro aromático en aldehído aromático), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, pág. 1128 o *Synthetic Communications*, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en *Organic Reactions*, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o *Journal of the American Chemical Society*, 1975, vol. 97, pág. 3428 o *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3,5-dimetil-2-(metilsulfanil)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1999, vol. 40, No. 35, págs. 6357-6358.

El 2-bromo-3,6-dimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 3,6-dimetilfenol comercialmente disponible.

El 6-bromo-3-fluoro-2-metilfenol se puede producir, a partir de 3-fluoro-2-metilfenol que se puede producir a partir de 3-fluoro-2-metilbenzaldehído comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado en *Journal of the Chemical Society: Perkin transaction I*, 1974, pág. 1353, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol).

El 6-bromo-3-cloro-2-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 3-cloro-2-metilfenol que se puede producir a partir de 1-cloro-3-metoxi-2-metilbenceno comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3-cloro-6-ciclopropil-2-metilfenol se puede producir a partir de 3-cloro-2-metilfenol que se puede producir a partir de 1-cloro-3-metoxi-2-metilbenceno comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación), de acuerdo con el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947. (reacción de brominación de fenol) y *Helvetica Chimica Acta*, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 6-bromo-2,3-dimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2,3-dimetilfenol comercialmente disponible.

El 6-ciclopropil-2,3-dimetilfenol se puede producir a partir de 2,3-dimetilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y *Helvetica Chimica Acta*, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2-hidroxi-3,4-dimetilbenzaldehído O-metiloxima se puede producir a partir de 2,3-dimetilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y *Helvetica Chimica Acta*, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1979, vol. 20, págs. 4159-4162 o el método divulgado en *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, No. 43, págs. 14599-14614 o el método divulgado en el Boletín de la Sociedad Japonesa de Química, 1971, vol. 44, págs. 2237-2248 (reacción de conversión de bromuro aromático en aldehído aromático), y el método divulgado en *Journal of the Chemical Society: Perkin transactions I*, 1979, págs. 643-645 (reacción de oximación), y *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 6-metoxi-2,3-dimetilfenol se puede producir a partir de 3,4-dimetilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) y el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1979, vol. 20, págs. 4159-4162 o el método divulgado en *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, No. 43, págs. 14599-14614 o el método divulgado en el Boletín de la Sociedad Japonesa de Química, 1971, vol. 44, págs. 2237-2248 (reacción de conversión de bromuro aromático en aldehído aromático), y el método divulgado en *Journal of the Chemical Society: Perkin transaction I*, 1974, pág. 1353.

El 6-bromo-3-metoxi-2-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en, *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 3-metoxi-2-metilfenol que se puede produ-

cir a partir de 2-metil-1,3-benceno diol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación).

El 6-ciclopropil-3-metoxi-2-metilfenol se puede producir a partir de 3-metoxi-2-metilfenol que se puede producir a partir de 2-metil-1,3-benceno diol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), de acuerdo con el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2-ciclopropil-3,6-dimetilfenol se puede producir a partir de 2,5-dimetilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, metilación reacción), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1979, vol. 20, págs. 4159-4162 o el método divulgado en Tetrahedron, 1997, vol. 53, No. 43, págs. 14599-14614 o el método divulgado en el Boletín de la Sociedad Japonesa de Química, 1971, vol. 44, págs. 2237-2248 (reacción de conversión de bromuro aromático en aldehído aromático), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Organic Reactions, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o Journal of the American Chemical Society, 1975, vol. 97, pág. 3428 o Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-alil-6-etil-3-metoxifenol se puede producir a partir de 2-etil-5-metoxifenol que se puede producir de acuerdo con el método divulgado en Chemical y Pharmaceutical Bulletin, 1979, vol. 27, No. 6, págs. 1490-1494, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Reactions, 1949, vol. 2, págs. 1-48 (reacción de alilación de fenol, transición de Claisen).

El 3,6-dimetil-2-[(metilsulfanil)metil]fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1966, vol. 88, No. 24, págs. 5855-5864.

El 5-bromo-4-indanol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1946, vol. 68, pág. 2487 (reducción de un grupo carbonilo, reducción de Wolff-Kishner), y Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 4-hidroxi-1-indanona comercialmente disponible.

El 5-metil-4-indanol se puede producir a partir de 4-hidroxi-1-indanona comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1946, vol. 68, pág. 2487 (reducción de un grupo carbonilo, reducción Wolff-Kishner), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1990, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1990, vol. 73, págs. 417-425 (reacción de conversión de un grupo bromo en un grupo metilo), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 5-etil-4-indanol se puede producir a partir de 4-hidroxi-1-indanona comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1946, vol. 68, pág. 2487 (reducción de un grupo carbonilo, reducción de Wolff-Kishner), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1990, vol. 73, págs. 417-425 (reacción de conversión de un grupo bromo en un grupo etilo), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 5-ciclopropil-4-indanol se puede producir a partir de 4-hidroxi-1-indanona comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1946, vol. 68, pág. 2487 (reducción de un grupo carbonilo, reducción de Wolff-Kishner), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 6-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1948, pág. 894 (reducción de olefina) a partir de 6-metil-1-benzofuran-7-ol. 6-metil-1-benzofuran-7-ol se puede producir, por ejemplo, a partir de 2-metoxi-3-metilfenol que se puede producir mediante el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947, de acuerdo con el método divulgado en Journal of the Chemical Society: Perkin transactions I, 1988, pág. 3029 (construcción de un anillo de benzofurano), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 6-bromo-1-benzofuran-7-ol se puede producir a partir de 7-metoxi-1-benzofurano comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación), y Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol).

El 6-metil-1-benzofuran-7-ol se puede producir a partir de 2-metoxi-3-metilfenol que se puede producir mediante el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society: Perkin transactions I, 1988, pág. 3029 (construcción de un anillo de benzofurano), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 6-ciclopropil-1-benzofuran-7-ol se puede producir a partir de 7-metoxi-1-benzofurano comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2,4-diciclopropil-6-fluorofenol se puede producir a partir de 2-fluorofenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2,4-dibromo-3,6-dimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 3,6-dimetilfenol comercialmente disponible.

El 2-bromo-4,6-dimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2,4-dimetilfenol comercialmente disponible.

El 2-etil-4,6-diiodofenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado en, Australian Journal of Chemistry, 1997, vol. 50, No. 7, págs. 767-770 (reacción de yodación de fenol) a partir de 2-etilfenol comercialmente disponible.

El 2-ciclopropil-4,6-dimetilfenol se puede producir a partir de 2,4-dimetilfenol comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Helvetica Chimica Acta, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2-bromo-3,5,6-trimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2,3,5-trimetilfenol comercialmente disponible.

El 5,6-dimetil-4-indanol se puede producir a partir de 7-metil-2H-cromen-2-ona comercialmente disponible de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Nihon Kagakukaishi (Diario de la Asociación Japonesa de Química), 1974, págs. 136-146, y el método divulgado en Organic Reactions, 1941, vol. 1, pág. 155 (reducción de Clemmensen).

El 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ol se puede producir a partir de indano comercialmente disponible mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1977, vol. 99, págs. 8007-8014, y el

método divulgado en *Organic Reactions*, 1941, vol. 1, pág. 155 (reducción de Clemmensen), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1977, vol. 42, págs. 3260-3264.

El 3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters*, 1989, vol. 30, No. 13, págs. 1609-1612 a partir de 3-hidroxibenzaldehído.

El 3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, págs. 2457-2483 (reacción de fenilación, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura) a partir de ácido 3-yodofenol y 3-(trifluorometil)fenilborónico comercialmente disponible.

El 3-hidroxi-4-metilbenzonitrilo se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Monatshefte für Chemie*, 1957, vol. 88, págs. 228, 230.

El etil 3-hidroxi-4-metilbenzoato se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1961, vol. 26, págs. 1732-1734.

El 3-hidroxi-4-metilbenzamida se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Phosphorus y Sulfur*, 1980, vol. 9, págs. 155-164 a partir de ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico comercialmente disponible.

El 3,6-dimetil-2-propilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of Polymer Science*, 1948, vol. 3, pág. 448, pág. 452.

El 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *Liebigs Annalen der Chemie*, 1906, vol. 347, pág. 379.

La 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído O-metiloxima se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Liebigs Annalen der Chemie*, 1906, vol. 347, pág. 379 (síntesis de 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído), y de acuerdo con el método divulgado en *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 1988, vol. 36, No. 8, págs. 3134-3137.

El 2-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenol se puede producir a partir de 2-metoxi-1-(2-metoxifenil)etanona que se puede obtener mediante el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1942, vol. 7, págs. 444-456, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, pág. 1128 o *Synthetic Communications*, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en *Organic Reactions*, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o *Journal of the American Chemical Society*, 1975, vol. 97, pág. 3428 o *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(1-metoxiciclopropil)fenol se puede producir a partir de 1-metoxi-2-(1-metoxivinil)benceno que se puede producir mediante el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1998, vol. 63, págs. 4632-4635, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Organic Reactions*, 1973, vol. 20, págs. 1-131 o *Journal of the American Chemical Society*, 1975, vol. 97, pág. 3428 o *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, págs. 8621-8624 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de Simmons-Smith), y el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(2-hidroxifenil)ciclopropanocarbonitrilo se puede producir a partir de 3-(2-metoxifenil)acrilonitrilo que se puede producir mediante el método divulgado en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1988, vol. 31, No. 1, págs. 37-54, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación), y el método divulgado en *Helvetica Chimica Acta*, 1992, vol. 75, pág. 457 (conversión de fenol en fenilmetoximetil éter, reacción de metoximetilación), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1973, vol. 38, págs. 1793-1797 o *The Journal of Organic Chemistry*, 1970, vol. 35, págs. 374-379 (reacción de ciclopropanación), y el método divulgado en *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación).

El 2-(2-etoxiciclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1981, vol. 46, págs. 5143-5147 (conversión de alcohol de bencilo en cloruro de bencilo), y el método divulgado en *Journal of the American Chemical Society*, 1973, vol. 95, No. 2, págs. 581-582 (construcción de un grupo ciclopropilo), y el método divulgado en *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación) a partir de [2-(metoximetoxi)fenil]metanol que se puede producir mediante el método divulgado en *Heterocycles*, 1998, vol. 48, No. 7, págs. 1373-1394.

El 2-(2,2-difluorociclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1973, vol. 38, págs. 1793-1797 o *The Journal of Organic Chemistry*, 1970, vol. 35, págs. 374-379 (reacción de ciclopropanación), y el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 1-(2,2-difluorovinil)-2-

metoxibenceno que se puede producir mediante el método divulgado en Bulletin de la Societe Chimique de France, 1995, págs. 850-856.

El 2-(2,2-diclorociclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Synthetic Communications, 1999, vol. 29, No. 23, págs. 4101-4112 (conversión de olefina en diclorociclopropano), y el método divulgado en Tetrahedron, 1998, vol. 54, págs. 15861-15869 (conversión de fenilmetoximetil éter en fenol, reacción de desmetoximetilación) a partir de 2-(metoximetoxi)benzaldehído que se puede producir mediante el método divulgado en Heterocycles, 1998, vol. 48, No. 7, págs. 1373-1394.

El 2-(2,2-dibromociclopropil)fenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-metoxi-2-vinilbenceno comercialmente disponible, en Synthetic Communications, 1999, vol. 29, No. 23, págs. 4101-4112 (utilizando bromoformo en lugar de cloroformo. Conversión de olefina en dibromociclopropano), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-isopropenilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 1-(2-metoxifenil)etanona comercialmente disponible, The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3-(2-hidroxifenil)acrilonitrilo se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 3-(2-metoxifenil)acrilonitrilo que se puede producir mediante el método divulgado en Journal of Medicinal Chemistry, 1988, vol. 31, No. 1, págs. 37-54.

El 2-etinilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Canadian Journal of Chemistry, 1997, vol. 75, No. 9, págs. 1256-1263 a partir de 1-benzofurano comercialmente disponible.

El biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Reactions, 1941, vol. 1, pág. 155 (reducción de Clemmensen), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 u Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 5-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ona que se puede producir mediante el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1982, vol. 47, págs. 2393-2396.

El 2-bromo-6-clorofenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol) a partir de 2-clorofenol comercialmente disponible.

El 3-bromo-2-hidroxibenzonitrilo se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación fenol) a partir de 2-hidroxibenzonitrilo comercialmente disponible.

El 2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído comercialmente disponible, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Synthetic Communications, 1999, vol. 29, No. 23, págs. 4101-4112 (conversión de olefina en diclorociclopropano), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-metil-6-vinilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído comercialmente disponible, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 6-ciclopropil-3-fluoro-2-metilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, a partir de 3-fluoro-2-metilbenzaldehído comercialmente disponible, en The Journal of Organic Chemistry, 1999, vol. 64, págs. 7921-7928 o Journal of the Chemical Society: Parkin transaction I) 1974, pág. 1353 (oxidación de Baeyer-Villiger, conversión de un aldehído aromático en fenol), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39,

pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación) y el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 5-metil-1-benzofuran-4-ol se puede producir a partir de metil 4-hidroxi-1-benzofuran-5-carboxilato que se puede producir mediante el método divulgado en *Tetrahedron*, 1995, vol. 51, págs. 4009-4022, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, vol. 66, págs. 4965-4972 (reducción de un éster en alcohol), y el método divulgado en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, vol. 42, No. 6, págs. 1007-1017 (conversión de alcohol de bencilo en un éster de bencilmetanosulfonilo), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1969, vol. 34, pág. 3923 o *Synthetic Communications*, 2001, vol. 31, No. 9, págs. 1373-1382 (reducción de un compuesto halógeno, tosilato, y mesilato), y el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 2-(2-cloro-2-fluorociclopropil)fenol se puede producir a partir de 2-(metoximetoxi)benzaldehído que se puede producir mediante el método divulgado en *Heterocycles*, 1998, vol. 48, No. 7, págs. 1373-1394, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of Fluorine Chemistry*, 1983, vol. 23, págs. 339-357 (conversión de un grupo carbonilo en clorofluoroolefina), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1973, vol. 38, págs. 1793-1797 o *The Journal of Organic Chemistry*, 1970, vol. 35, págs. 374-379 (reacción de ciclopropanación), y el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 3-(benciloxi)fenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en *The Journal of Organic Chemistry*, 1997, vol. 62, No. 10, págs. 3062-3075.

El 1-metil-1H-indol-4-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 4-metoxi-1-metil-1H-indolo comercialmente disponible.

El 1-metil-1H-indol-7-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 7-metoxi-1-metil-1H-indolo que se puede producir mediante el método divulgado en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, vol. 35, No. 1, págs. 177-184.

El 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona O-metiloxima se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Journal of the American Chemical Society*, 1986, vol. 108, págs. 6016-6023 a partir de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona comercialmente disponible.

El 2-isopropenil-6-metilfenol se puede producir a partir de 1-(2-hidroxi-3-metilfenil)etananona que se puede producir mediante el método divulgado en *Chemische Berichte*, 1925, vol. 58, pág. 41, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, pág. 1128 o *Synthetic Communications*, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

El 1,1-dimetil-5-indanol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación) a partir de 5-metoxi-1,1-dimetilindano que se puede producir mediante el método divulgado en el *Boletín de la Sociedad Japonesa de Química*, 2000, vol. 73, No. 12, págs. 2779-2782.

El 3-bromo-6-ciclopropil-2-metilfenol se puede producir a partir de 2-metil-3-nitrofenol comercialmente disponible, de acuerdo con el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método modificado del método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 1, págs. 445-447 (reducción de nitrofenol en anilina; se utilizan 8,5 equivalentes de polvo de zinc y 25 equivalentes de cloruro de amonio basados en nitrofenol, la reacción se realiza a temperatura ambiente), y el método divulgado en *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en *Organic Synthesis, Collective Volume*, vol. 3, págs. 185-187 o el método divulgado en *The Journal of Organic Chemistry*, 1977, vol. 42, págs. 2426-2430 (conversión de

anilinas en bromobenceno, reacción de Sandmeyer, etc.) y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

5 El 6-ciclopropil-2-metil-3-nitrofenol se puede producir a partir de 2-metil-3-nitrofenol comercialmente disponible, de acuerdo con el método divulgado en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de brominación de fenol), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método modificado del método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 1, págs. 445-447 (reducción de nitrofenol en anilina; se utilizan 8,5 equivalentes de polvo de zinc y 25 equivalentes de cloruro de amonio basados en nitrofenol, la reacción se realiza a temperatura ambiente), y el método divulgado en Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, págs. 4251-4255 (construcción de un grupo ciclopropilo, reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación), y el método divulgado en Tetrahedron, 1987, vol. 43, No. 8, págs. 1753-1758 (conversión de un derivado de anilina en nitrobenzeno).

El 5-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-ol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 2000, vol. 122, págs. 11553-11554.

20 El 2-fluoro-3,5,6-trimetilfenol se puede producir a partir de 2,3,5-trimetil-6-nitrofenol que se puede producir mediante el método divulgado en Chemische Berichte, 1922, vol. 55, pág. 2384, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en Liebigs Annalen der Chemie, 1957, vol. 608, pág. 128, o el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 5, 829-833 (reducción de un grupo nitro en un grupo amino), y el método divulgado en Synthesis, 1989, págs. 905-908 (conversión de una amina aromática en fluoruro aromático), y el método divulgado en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 5, págs. 412-414 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

30 El 2-cloro-3,5,6-trimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de cloración de fenol; utilizando N-clorosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida) a partir de 2,3,5-trimetilfenol comercialmente disponible.

35 El 2-yodo-3,5,6-trimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de yodación de fenol; utilizando N-yodosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida) a partir de 2,3,5-trimetilfenol comercialmente disponible.

40 El 2-etil-3,5,6-trimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the American Chemical Society, 1946, vol. 68, pág. 2487 (reducción de un grupo carbonilo, reducción de Wolff-Kishner) a partir de 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona que se puede producir mediante el método divulgado en Chemical Research in Toxicology, 1997, vol. 10, No. 3, págs. 335-343.

45 El 2-isopropenil-3,5,6-trimetilfenol se puede producir a partir de 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona que se puede producir mediante el método divulgado en Chemical Research in Toxicology, 1997, vol. 10, No. 3, págs. 335-343, de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Organic Synthesis, Collective Volume, vol. 4, págs. 836-838 (conversión de fenol en fenil metil éter, reacción de metilación), y el método divulgado en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pág. 1128 o Synthetic Communications, 1985, vol. 15, No. 10, págs. 855-864 (conversión de un grupo carbonilo en olefina, reacción de Wittig), y el método divulgado en Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1993, vol. 57, No. 9, págs. 1572-1574 o la publicación de patente provisional japonesa No. 11-322755 (conversión de fenilmetil éter en fenol, reacción de desmetilación).

50 El 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Chemical Research in Toxicology, 1997, vol. 10, No. 3, págs. 335-343.

55 El 2,3,5-trimetil-6-nitrofenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Chemische Berichte, 1922, vol. 55, pág. 2384.

60 El 2,4-dicloro-3,5,6-trimetilfenol se puede producir de acuerdo con el método divulgado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, pág. 2947 (reacción de cloración de fenol; utilizando N-clorosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida) a partir de 2,3,5-trimetilfenol comercialmente disponible.

El pentametilfenol se puede producir mediante el método divulgado, por ejemplo, en Journal of the Chemical Society, 1949, pág. 624.

65 Tras completarse las respectivas etapas de reacción mencionadas anteriormente, los compuestos objetivo de las etapas respectivas se pueden recolectar de la mezcla de reacción de acuerdo con la práctica convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza opcionalmente, y además, tras retirar los materiales insolubles mediante filtración, de haber materiales insolubles, se agrega a la mezcla un solvente orgánico el cual es inmiscible con agua, y tras lavar con agua, se lo puede obtener mediante destilación del solvente. El compuesto deseado obtenido se puede purificar

aún más de acuerdo a la forma convencional, de ser necesario, por ejemplo, mediante recristalización, reprecipitación o cromatografía, etc.

El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar como una sal. Estas sales están incluidas en la presente invención mientras se las pueda utilizar como herbicida agrícola y hortícola.

Una sal del compuesto (I) de la presente invención puede incluir, por ejemplo, sales de metales alcalinos como litio, sodio, potasio, etc.; sales de metales alcalino térreos como magnesio, calcio, etc.; sales de aluminio; sales de metales de transición como hierro, cobre, etc.; sales de amina como amonio, trimetil amonio, trietil amonio, tetrametil amonio, piridinio, etc.; sales de ácidos minerales inorgánicos como hidrocloreuro, sulfato, fosfato, etc.; o sales de ácidos orgánicos como formato, acetato, toluenosulfonato, oxalato, etc.

Cuando un derivado de piridazina es un componente ácido de la sal, la sal se puede producir, por ejemplo, mezclando el derivado de piridazina y una base en presencia o ausencia de un solvente, y retirando el solvente.

La base que se utilizará no está limitada específicamente siempre que sea una base que muestre generalmente un pH de 8 o superior y, por ejemplo, puede ser hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.; carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; alcóxidos de metales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio, etc.; sales de metales alcalinos de un ácido orgánico como acetato de sodio, acetato de potasio, formato de sodio, formato de potasio, etc.; hidruros de metales alcalinos como hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.; metales alcalinos como sodio, potasio, etc. aminas alifáticas terciarias como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, etc.; aminas alifáticas terciarias cíclicas como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.; piridinas como piridina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, etc.; amidas de metales como amida de litio, amida de sodio, etc.; o base organometálicas como butil litio, s-butil litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, etc.

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionados anteriormente.

Cuando el derivado de piridazina es un componente base de una sal, la sal se puede preparar, por ejemplo, mezclando el derivado de piridazina y un ácido en presencia o ausencia de un solvente y retirando el solvente.

El ácido que se utilizará no está específicamente limitado mientras que sea un ácido que muestre generalmente un pH de 6 o menos y, por ejemplo, puede ser ácidos de minerales inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; o ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido benzoico, etc.

El solvente que se utilizará no está específicamente limitado mientras que no inhiba la reacción y en cierta medida disuelva materiales de partida y, por ejemplo, puede ser agua; alcoholes como metanol, etanol, t-butanol, etc.; cetonas como acetona, metil isobutil cetona, etc.; nitrilos como acetonitrilo, etc.; ésteres como acetato de etilo, etc.; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, etc.; éteres como dietil éter, tetrahydrofurano, dioxano, etc.; hidrocarburos aromáticos como tolueno, etc.; amidas como dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente mixto de lo mencionados anteriormente.

La composición de la presente invención muestra una actividad herbicida contra varios tipos de malezas que ocasionan problemas en un arrozal, por ejemplo, malezas de hoja ancha como *Lindernia sp.*, *Vandellia angustifolia Benth.*, *Rotala indica*, *Elatine triandra*, *Dopatirum junceum (Roxb.) Hamilt.*, *Ammannia coccinea (Rottb.)*, *Monochoria vaginalis*, etc.; hierbas ciperáceas como la dioscórea juncia africana, *Scirpus juncoideis*, *eleocharis acicularis*, *Cyperus serotinus*, *Scirpus nipponicus Makino* etc.; y malezas de hoja espinosa como *Sagittaria pygmaea*, *singonio*, *Alisma canaliculatum*, y que no ocasiona daños a los cultivos, que provoquen algún problema al arroz.

La composición de la presente invención muestra actividades herbicidas tanto mediante aplicación foliar como aplicación al suelo contra varios tipos de malezas, que ocasionan problemas en las tierras altas incluidas, por ejemplo, malezas de hoja ancha como Verdolaga, Hierba gallinera, *Quenopodio común*, *Amaranthus retroflexus L.i*, *Sinapis arvensis*, *Capsella bursa-pastoris*, *Abutilon theophrasti*, *Sida spinosa*, *Viola bicolor*, Amor del hortelano, *Lamium purpureum*, *Lamium amplexicaule*, *Datura stramonium L.*, *Solanum nigrum L.*, *Verónica pérsica*, *Matricaria indora*, etc.; hierbas Comelináceas como *Commelina Communis*; y hierbas ciperáceas como *Cyperus iria*, juncia real, etc., y que no ocasiona daños a los cultivos que ocasionen problemas al maíz, trigo, soja, etc.

La composición de la presente invención se puede utilizar no solo en los cultivos de tierras altas y arrozales, sino también en un huerto, un campo de moras y en tierra no cultivada.

Los efectos sinérgicos de la presente invención se pueden aplicar a un amplio rango de relación mezcla, y cuando el segundo compuesto con actividad herbicida es el compuesto A, B o C, se mezcla el segundo compuesto con actividad herbicida en una relación en general de 0,1 a 50 partes por peso basado en 1 parte por peso del compuesto (I) para preparar una composición herbicida útil, y la relación es preferentemente de 0,2 a 20 partes por peso, más preferentemente de 0,5 a 10 partes por peso, y cuando el segundo compuesto con actividad herbicida es el compuesto D, E, F o G, el segundo compuesto con actividad herbicida se mezcla en una relación en general de 0,01 a 100 partes por peso basado en 1 parte por peso de compuesto (I) para preparar una composición herbicida útil, y la relación es preferentemente de 0,02 a 50 partes por peso, más preferentemente de 0,1 a 10 partes por peso. La composición herbicida de la presente invención así obtenida proporciona efectos herbicidas al aplicarse antes de la germinación de las malezas y sometiendo a un tratamiento de suelo o un tratamiento foliar tras la germinación.

En la presente invención, los derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol y el segundo compuesto con actividad herbicida se puede mezclar y diseminar como una preparación, se puede diseminar simultáneamente sin mezclar ambos ingredientes efectivos o se puede diseminar uno de estos ingredientes efectivos primero y luego diseminar el ingrediente efectivo restante. Además, el orden de diseminación es opcional.

La composición de la presente invención se puede diseminar como una materia prima en sí misma o se la puede utilizar mezclándolo con un vehículo y, de ser necesario, con los otros auxiliares, y prepararlo en una forma de preparación que generalmente se utiliza como composición herbicida, por ejemplo, polvo, polvo grueso, polvo fino, gránulos, polvo humectable, concentrados emulsionables, suspensiones acuosas, gránulos solubles en agua, suspensiones concentradas en agua o aceite, formulaciones Jumbo (Throw in Packed), etc.

El compuesto de la presente invención se utiliza mezclándolo con un vehículo y, de ser necesario, con los otros auxiliares (un surfactante, etc.), y se lo prepara en una forma de preparación que generalmente se utiliza como composición herbicida, por ejemplo, polvo, polvo grueso, gránulos, gránulos finos, polvo humectable, agente soluble en agua, concentrado emulsionante, agente líquido, etc. El vehículo aquí mencionado significa una sustancia orgánica o inorgánica sintética o natural que se mezcla en la composición herbicida para ayudar al compuesto ingrediente efectivo a alcanzar las plantas o para almacenar, transportar o manejar con facilidad el ingrediente efectivo.

Un vehículo sólido apropiado puede ser, por ejemplo, arcillas representadas por el grupo caolinita, el grupo montmorillonita, el grupo attapulgita, etc.; sustancias inorgánicas como talco, mica, pirofilita, pumita, vermiculita, yeso, dolomita, tierra de diatomeas, cal magnésica, cal fosfórica, zeolita, anhídrido de ácido silícico, silicato de calcio sintético, caolinita, bentonita, carbonato de calcio, etc.; sustancias orgánicas vegetales como soja en polvo, tabaco en polvo, nuez en polvo, harina de trigo, madera en polvo, almidón en polvo, celulosa cristalina, etc.; compuestos polímeros sintéticos o naturales como resina cumarona, resina de petróleo, resina alquídica, cloruro de polivinilo, glicol polialquilenol, resina cetona, goma éster, goma copal, goma damar, etc.; ceras como cera de carnaúba, cera parafina, cera de abejas, etc.; o urea.

Los vehículos líquidos apropiados pueden incluir, por ejemplo, hidrocarburos de la serie de parafina o la serie de nafteno como queroseno, aceite mineral, aceite para husillos, aceite blanco, etc.; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, cumeno, metilnaftaleno, etc.; hidrocarburos clorados como tetracloruro de carbono, cloroformo, tricloroetileno, monoclorobenceno, clorotolueno, etc.; éteres como dioxano, tetrahidrofurano, etc.; cetonas como acetona, metiletilcetona, diisobutylcetona, ciclohexanona, acetofenona, isoforona, etc.; ésteres como acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de etilen glicol, acetato de dietilen glicol, dibutil maleato, dietil succinato, etc.; alcoholes como metanol, hexanol, etilen glicol, dietilen glicol, ciclohexanol, bencil alcohol, etc.; alcohol-éter como etilenglicol etil éter, etilenglicol fenil éter, dietilenglicol etil éter, dietilenglicol butil éter, etc.; solventes polares como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc.; o agua.

Los surfactantes que se utilizan para emulsionar, dispersar, humectar, diseminar, unir, controlar la desintegración, estabilizar los ingredientes activos, mejorar la fluidez, combatir la corrosión, promover la absorción en plantas, etc; pueden ser iónicos o no iónicos.

Los surfactantes no iónicos apropiados pueden incluir, por ejemplo, éster de sacarosa de ácido alifático, aductos polimerizados de óxido de etileno de ácidos más grasos como lauril alcohol, estearil alcohol, oleil alcohol, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de alquilfenoles como isooctilfenol, nonilfenol, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de alquil naftol como butilnaftol, octilnaftol, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de ácidos más grasos como ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de mono-o dialquilfosfatos como fosfato de estearilo, fosfato dilaurilo, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de aminas más grasas como dodecilamina, amida esteárica, etc., ésteres de ácidos más grasos de alcoholes polivalentes como sorbitan, etc. y sus aductos polimerizados de óxido de etileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, y similares.

Los surfactantes aniónicos apropiados pueden incluir, por ejemplo, sales de ésteres de ácido alquilsulfúrico como lauril sulfato de sodio, sal de amina de éster de ácido sulfúrico, oleil alcohol, etc., sales de ácido alifático como éster de dioctil sulfosuccinato de sodio, oleato de sodio, estearato de sodio, etc., sales de ácido alquilarilsulfónico como isopropilnaftaleno sulfonato de sodio, metilenobisnaftaleno sulfonato de sodio, lignosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio, etc.

ES 2 330 089 T3

Los surfactantes catiónicos apropiados pueden incluir, por ejemplo, aminas alifáticas más altas, sales de amonio cuaternario, sales alquilpiridinio, etc.

Más aún, en el herbicida de la presente invención,

Los surfactantes que se utilizan para emulsionar, dispersar, humectar, diseminar, unir, controlar la desintegración, estabilizar ingredientes activos, mejorar la fluidez, combatir la corrosión, promover la absorción en plantas, etc; pueden ser iónicos o no iónicos.

Los surfactantes no iónicos apropiados pueden incluir, por ejemplo, éster sacarosa de ácido alifático, aductos polimerizados de óxido de etileno de ácidos más grasos como lauril alcohol, estearil alcohol, oleil alcohol, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de alquilfenoles como isooctilfenol, nonilfenol, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de alquil naftol como butilnaftol, octilnaftol, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de ácidos más grasos como ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de mono-o dialquilsulfatos como fosfato de estearilo, fosfato dilauroilo, etc., aductos polimerizados de óxido de etileno de aminas más grasas como dodecilamina, amida esteárica, etc., ésteres de ácidos más grasos de alcoholes polivalentes como sorbitan, etc. y sus aductos polimerizados de óxido de etileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, y similares.

Los surfactantes aniónicos apropiados pueden incluir, por ejemplo, sales de ésteres de ácido alquilsulfúrico como lauril sulfato de sodio, sal de amina de éster de ácido sulfúrico de oleil alcohol, etc., sales de ácido alifático como éster dioctilo sulfosuccinato de sodio, oleato de sodio, estearato de sodio, etc., sales de ácido alquilarilsulfónico como isopropilnaftaleno sulfonato de sodio, metilenobisnaftaleno sulfonato de sodio, lignosulfonato de sodio, dodecilbenzenosulfonato de sodio, etc.

Los surfactantes catiónicos apropiados pueden incluir, por ejemplo, aminas alifáticas más altas, sales de amonio cuaternario, sales alquilpiridinio, etc.

Más aún, el herbicida de la presente invención, a los efectos de mejorar las características de la preparación y elevar los efectos biológicos, por ejemplo, puede contener compuestos polímeros como gelatina, goma arábiga, caseína, albúmina, cola, alginato de sodio, alcohol polivinílico, carboximetil celulosa, metil celulosa, hidroximetil celulosa, etc., agentes tixotrópicos como polifosfato de sodio, bentonita, etc. y otros auxiliares como otros componentes.

El polvo o polvo crudo generalmente contiene, por ejemplo, 0,1 a 25 partes por peso de un ingrediente efectivo, el remanente es un vehículo sólido.

El polvo humectable o polvo humectable granulado generalmente contiene, por ejemplo, 1 a 90 partes por peso de un ingrediente efectivo, y el remanente es un vehículo sólido y un agente dispersante o humectante, y se agregan un agente coloidal protector, un agente tixotrópico y un agente desespumante en función de la necesidad. Estas preparaciones están suspendidas y dispersadas cuando se las pone en agua y se revuelve.

Los gránulos o el polvo fino generalmente contiene(n), por ejemplo, 0,1 a 35 partes por peso de un ingrediente efectivo, el remanente es un vehículo sólido en casi toda la parte. El compuesto ingrediente efectivo está mezclado uniformemente con un vehículo sólido, o fijado firmemente o absorbido en la superficie del vehículo sólido, y el tamaño del gránulo generalmente es de entre 0,2 y 1,5 mm.

El concentrado emulsionante generalmente contiene, por ejemplo, 1 a 70 partes por peso de un compuesto ingrediente efectivo, contiene en este 5 a 20 partes por peso de un agente emulsionante y el remanente es un vehículo líquido y si fuera necesario se pueden agregar otros auxiliares como un agente a prueba de óxido, etc.

Una suspensión acuosa o suspensión oleosa es aquella en la que el ingrediente efectivo se suspende o emulsiona y dispersa en agua o en un solvente orgánico con un punto de ebullición alto, utilizando un surfactante apropiado, y se mantiene una estabilidad por un lapso de tiempo agregando un agente espesante, etc; de ser necesario.

La formulación Jumbo (Throw in packed) se puede preparar mediante formas de preparación apropiadas para el ingrediente activo, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, concentrado emulsionante, comprimidos macizos, etc; y de ser necesario, se la empaqueta dividida por una película o un recipiente solubles en agua y al momento de usarse, se la arroja directamente en un arrozal en forma de varias preparaciones, incluso cientos de estas.

El compuesto de la presente invención así preparado en varios tipos de formulaciones se puede aplicar, por ejemplo, a una dosis de 1 g para 1.000 g, preferentemente 10 g a 300 g de un ingrediente activo cada 10 cuando se lo somete a tratamiento del suelo en un arrozal antes o después de la germinación de malezas, mediante lo cual las malezas se pueden eliminar efectivamente.

Como método para tratar el compuesto de la presente invención, se lo puede aplicar, generalmente preparando una formulación, como un tratamiento del suelo, un tratamiento foliar o un tratamiento sumergido antes o después del surgimiento dentro de aproximadamente un mes tras la germinación de las malezas. En el tratamiento de suelo, existen tratamientos de la superficie del suelo, de incorporación del suelo, etc; en el tratamiento foliar, además de

un tratamiento ascendente de una canopea de plantas, existe un tratamiento dirigido en el que solamente se trata a las malezas de modo que el compuesto no se adhiera a las cosechas, etc; y en el tratamiento sumergido, existen tratamientos de diseminación o inyección de gránulos o agentes fluyentes en la superficie del agua, etc.

- 5 A la composición herbicida de la presente invención se pueden agregar otros herbicidas para ampliar el espectro de malezas.

La composición herbicida de la presente invención se puede utilizar mezclando, por ejemplo, un regulador de crecimiento de plantas, fungicida, insecticida, acaricida, nematocida o fertilizante, etc.

Mejor forma de realizar la invención

- 15 Los siguientes ejemplos, ejemplos de preparaciones y ejemplos de pruebas de la presente invención tienen la finalidad de explicar la invención más específicamente, pero la presente invención no se limita a ellos. Incidentalmente, en los siguientes ejemplos de preparaciones, “%” significa % en peso.

Ejemplo 1

20 6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 128)

(1) 3-Cloro-6-(2-metilfenoxi)piridazina (Etapa-1)

- 25 Una mezcla de 278,7 g (1,87 mol) de 3,6-dicloropiridazina, 202,3 g (1,87 mol) de 2-metilfenol y 259 g (1,87 mol) de carbonato de potasio se agitó a 160°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 70°C y se agregaron 2 L de acetato de etilo. Esta mezcla se lavó sucesivamente con 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (4×500 mL), agua (4×500 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y se agregó isopropil éter al residuo para formar un cristal. El cristal se recogió por filtración para obtener 234,2 g (1,06 mol, rendimiento: 56,7%) de 3-cloro-6-(2-metilfenoxi)piridazina.

(2) 4,6-Dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina (Etapa-2)

- 35 En oxiclورو fosforoso, se disolvieron 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina (234,2 g, 1,06 mol), que se obtuvo en (1), y se insufló 76,7 g (1,08 mol) de un gas cloro (1,85 L) en la solución durante 4 horas. Se insufló un gas nitrógeno en la mezcla de reacción para eliminar el sobrante de gas cloro y se eliminó el oxiclورو fosforoso. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1,5 L), se lavó sucesivamente con agua (4×500 mL) y salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo resultante se lavó con 500 ml de hexano para obtener 193,1 g de un producto bruto. Este producto bruto se volvió a cristalizar a partir de un solvente mixto de hexanoacetato de etilo (400 mL-240 mL) para obtener 114,4 g (0,448 mol, rendimiento: 42,3%) de 4,6-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(3) 6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 128, Etapa-3)

- 45 En 1,4-dioxano (1 L), se disolvieron 100,0 g (0,392 mol) de 4,6-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2) y se agregó a la solución una solución acuosa (400 ml de agua) que contenía hidróxido de sodio (pureza 96%, 19,6 g, 0,470 mol) y 1,09 g (4,78 mmol) de tetrabutylcloruro de amonio y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas bajo reflujo. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y la cantidad total fue de aproximadamente 100 mL. Se agregó al residuo una solución de hidróxido de sodio acuoso (13,1 g de hidróxido de sodio disuelto en 1,4 L de agua) y 500 mL de acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3×200 mL), se enfrió en un baño de hielo y se agregó ácido clorhídrico conc. para ajustar el pH a 5. El sólido que precipitó se recogió mediante filtración por succión, se lavó con 1 L de agua y se secó al aire. El sólido resultante se volvió a cristalizar desde acetonitrilo para obtener 34,4 g (0,145 mol, rendimiento: 37,0%) de 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 128). Además, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (GEL YME, SIL60, malla 350/250, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 13,5 g (0,0414 mol, rendimiento: 10,5%) de 6-cloro-3,4-bis(2-metilfenoxi)piridazina.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,35-7,08 (4H, m), 6,84 (1H, brs), 2,11 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 211-213.

Ejemplo 2

3-(2-Metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 5)(1) *6-Cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina* (Etapa-3)

En metanol, se agregó a la solución a temperatura ambiente 1,00 g (17,6 mmol) de metóxido de sodio al 95% (60 mL). Se disolvieron en 3,00 g (11,8 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 1 (2), y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Además, se agregaron 1,00 g (17,6 mmol) de metóxido de sodio 95% y después de agitar la mezcla a 60°C durante 1 hora, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se agregó acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=4:1) para obtener 2,75 g (11,0 mmol, rendimiento: 93,2%) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(2) *4-Metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina* (Etapa N-1)

En metanol (40 mL), se disolvieron 2,00 g (7,98 mmol) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 0,20 g de 5% de paladio-carbono y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con acetato de etilo y luego diclorometano: metanol=5:1) para obtener 1,59 g (7,36 mmol, rendimiento: 92,2%) de 4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(3) *3-(2-Metilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 5, Etapa N-2)

Se agitó durante la noche una mezcla que comprendía 1,08 g (5,00 mmol) de 4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), 0,24 g (6,0 mmol) de hidróxido de sodio, agua (5 mL) y 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo, la capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se eliminó el solvente para obtener 0,21 g (10 mmol, rendimiento: 20%) de 3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 5).

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 8,30 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,43-7,00 (5H, m), 6,43 (1H, d, J=7,2 Hz), 2,18 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 169-171.

Ejemplo 3

5-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 45)(1) *4,5-Dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina*

Se mezclaron 16,4 g (88,2 mmol) de 3-(2-metilfenoxi)piridazina (que se puede producir mediante el Método que se describe en Agricultural and Biological Chemistry, 1968, vol. 32, p. 1376 y Agricultural and Biological Chemistry, 1969, vol. 33, p. 96) y oxícloruro fosforoso (200 mL), la mezcla se calentó hasta 80°C y se introdujeron 8,5 g (120 mmol) de un gas cloro. Se eliminó el oxícloruro fosforoso de la mezcla de reacción por destilación, el residuo se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (comercializada por Merck Co., 9385, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 6,61 g (25,9 mmol, rendimiento: 29,4%) de 4,5-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina, 8,14 g (36,9 mmol, rendimiento: 41,8%) de 5-cloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina y 1,20 g (5,44 mmol, rendimiento: 6,17%) de 4-cloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(2) *5-Cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina* (Etapa-3)

Se mezclaron 5,10 g (20,0 mmol) de 4,5-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), y metanol (70 mL) y se agregaron a la mezcla 0,46 g (20 mmol) de sodio a -8°C y la mezcla resultante se agitó a -8°C durante 30 minutos y en un baño de hielo durante 8 horas y 30 minutos. Se agregó a la mezcla de reacción agua enfriada con hielo, el pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (comercializada por Merck Co., 9385, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 1,15 g (4,58 mmol, rendimiento: 22,9%) de 5-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina y 3,27 g (13,0 mmol, rendimiento: 65%) de 4-cloro-5-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

ES 2 330 089 T3

(3) 5-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 45, Etapa-4, etc.)

Se mezclaron 750 mg (2,99 mmol) de 5-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), 156 mg (3,9 mmol) de hidróxido de sodio, 1,4-dioxano (5 mL) y agua (10 mL) y la mezcla se sometió a reflujo en agitación durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se hizo ácida con ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y luego con hexano. Se obtuvieron 525 mg (2,22 mmol, rendimiento: 74,2%) de 5-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 45).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMF- d_7) δ ppm: 8,68 (1H, s), 7,38-6,80 (4H, m), 5,32 (1H, brs), 2,13 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 238-243.

Ejemplo 4

5-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbenceno sulfonato (Compuesto No. 66, Etapa I-1)

Se mezclaron 237 mg (1,00 mmol) de 5-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 45), que se obtuvo en el Ejemplo 3 y acetonitrilo (8 mL) y se agregaron a la mezcla 112 mg (1,00 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano mientras se agitaba, se agregaron 191 mg (1,00 mmol) de cloruro de sulfonilo 4-metilbenceno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano:acetato de etilo=3:1) para obtener 379 mg (0,969 mmol, rendimiento: 96,9%) de 4-metilbenceno sulfonato de 5-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil (Compuesto No. 66).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,80 (1H, s), 7,77-6,75 (8H, m), 2,47 (3H, s), 1,98 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 140-143.

Ejemplo 5

1-Óxido de 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 129, Etapa F-1)

Se mezclaron 135 mg (0,572 mmol) de 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 128), que se obtuvo en el Ejemplo 1 y cloruro de metileno (6 mL), se agregaron a la mezcla 247 mg (pureza 80%, 1,14 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas, agitando. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y se lavó con cloruro de metileno. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (GEL YME, SIL60, malla 350/250, eluido con acetato de etilo) para obtener 32,6 mg (0,129 mmol, rendimiento: 22,6%) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 129).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,34 (1H, s), 7,34-7,10 (4H, m), 2,20 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 194-196.

Ejemplo 6

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 139)

(1) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 25,3 g (189 mmol) de 2-ciclopropilfenol, 1,4-dioxano (120 mL) y dimetilsulfóxido (120 mL), se agregaron a la mezcla 23,2 g (207 mmol) de terc-butóxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 32,0 g (194 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina, que es un compuesto conocido, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 43,3 g (165 mmol, rendimiento: 87,3%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina.

ES 2 330 089 T3

(2) 4,6-Dicloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 43,3 g (165 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), cloroformo (30 mL) y 18,0 mL (194 mmol) de oxícloruro fosforoso, la mezcla se calentó hasta 60°C y se disolvió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 32,5 g (116 mmol, rendimiento: 70,3%) de 4,6-dicloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina.

(3) 6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 139, Etapa B-4)

En dimetilsulfóxido (500 mL), se disolvieron 32,5 g (116 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), a la solución se agregaron 84 mL (210 mmol) de 10% (p/v) de solución de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L helada y se lavó con éter. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. Se agregó acetonitrilo al sólido resultante y la mezcla se calentó. La mezcla se enfrió durante la noche mediante reposo y se recogieron los cristales (14,04 g) por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se volvió a cristalizar desde etanol para obtener 2,64 g de cristales. Estos cristales se combinaron para obtener 16,7 g (63,5 mmol, rendimiento: 54,7%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 139).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,28-6,97 (4H, m), 6,82 (1H, s), 1,89-1,77 (1H, m), 0,87-0,73 (2H, m), 0,73-0,58 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 229-231.

Ejemplo 7

6-Cloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 140)

(1) 2-(Metoximetoxi)benzaldehído

En N,N-dimetilformamida (20 mL) se disolvieron 5,01 g (41,1 mmol) de salicilaldeído comercialmente disponible, se agregaron 1,80 g (45,0 mmol) de 60% de hidruro de sodio a la solución en un baño de hielo y después de agitar la mezcla en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregaron gradualmente por goteo 3,43 mL (45,2 mmol) de cloro (metoxi)metano a la mezcla y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 6,54 g (39,4 mmol, rendimiento: 95,9%) de 2-(metoximetoxi)benzaldehído.

(2) 1-(Metoximetoxi)-2-vinilbenceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 877 mg (21,9 mmol) de 60% de hidruro de sodio lavados con hexano se suspendieron en dimetilsulfóxido seco (10 mL). La suspensión se calentó a 85°C durante 30 minutos, agitándose, se enfrió a temperatura ambiente y, en un baño de hielo, se agregó gradualmente por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (20 mL) que contenía 7,83 g (21,9 mmol) de bromuro de metil(trifenil)fosfonio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (9 mL) que contenía 3,02 g (18,2 mmol) de 2-(metoximetoxi)benzaldehído, que se obtuvo en (1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 2,54 g (15,5 mmol, rendimiento: 85,2%) de 1-(metoximetoxi)-2-vinilbenceno.

(3) 1-(2-Bromo-1-fluoroetil)-2-(metoximetoxi)benceno

Se agregó por goteo una solución de cloruro de metileno (5 mL) que contenía 1,00 g (6,09 mmol) de 1-(metoximetoxi)-2-vinilbenceno que se obtuvo en (2) a una solución de cloruro de metileno (10 mL) que contenía 1,47 g (9,13 mmol) de N,N,N-trietilamina del ácido hidrotrifluórico (MEC-82) y se agregaron 1,19 g (6,70 mmol) de N-bromo-succinimida en un baño de hielo. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 horas, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, se usaron 4 bandejas,

desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=4:1) y se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 4 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=10:1) para obtener 1,24 g de un producto bruto de 1-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-(metoximetoxi)benceno.

(4) *1-(1-Fluorovinil)-2-(metoximetoxi)benceno*

Se agregaron 736,2 mg (11,15 mmol) de hidróxido de potasio 85% en dimetilsulfóxido seco (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos, una solución de dimetilsulfóxido seco (6 mL) que contenía 978,2 mg de un producto bruto purificado de 1-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-(meth-oximetoxi)benceno que se obtuvo en (3) se agregó por goteo a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 632,7 mg de un producto bruto de 1-(1-fluorovinil)-2-(metoximetoxi)benceno.

(5) *1-(1-Fluorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benceno*

Se cargó dietil éter seco (5 mL) en un recipiente seco, bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron por goteo 1,97 mL (1,97 mmol) de dietilzinc (solución de hexano 1M) y se agregó por goteo una solución de dietil éter seco (3 mL) que contenía 143,6 mg de un producto bruto de 1-(1-fluorovinil)-2-(metoximatoxi)benceno que se obtuvo en (4). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregó por goteo a la mezcla 0,19 mL (2,3 mmol) de diyodometano y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, se agregó una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se agitó durante un rato y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=4:1) para obtener 80,5 mg de un producto bruto de 1-(1-fluorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benceno.

(6) *2-(1-Fluorociclopropil)fenol*

Se agregó por goteo ácido clorhídrico concentrado (0,3 mL) a una solución metanólica (6 mL) que contenía 43,8 mg de un producto bruto de 1-(1-fluorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benceno que se obtuvo en (5) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 42,8 mg de un producto bruto de 2-(1-fluorociclopropil)fenol.

(7) *1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]piridazina (Etapa B-2)*

Se disolvieron 42,8 mg de un producto bruto de 2-(1-fluorociclopropil)fenol que se obtuvo en (6), en un solvente mixto de 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL). Se agregaron 34,7 mg de terc-butóxido de potasio (0,310 mmol) a la solución, y se agregaron 46,4 mg (0,281 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 28,0 mg (0,0996 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]piridazina.

(8) *4,6-Dicloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]piridazina (Etapa B-3)*

En oxiclورو fosforoso (1 mL) se disolvieron 28,0 mg (0,0996 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]piridazina que se obtuvo en (7) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla agua y cloruro de metileno y después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 5,1 mg (0,017 mmol, rendimiento: 17%) de 4,6-dicloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]piridazina.

(9) *6-Cloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 140, Etapa B-4)*

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (2 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL) Se disolvieron 5,1 mg (0,017 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (8), y a la solución se agregaron 0,1 mL de 2 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la

noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se agregó a la mezcla ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 2 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante acetato de etilo) para obtener 4,0 mg (0,014 mmol, rendimiento: 82%) de 6-cloro-3-[2-(1-fluorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 140).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,57-7,52 (1H, m), 7,39-7,31 (1H, m), 7,22-7,13 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,48 (1H, s), 1,32-1,22 (2H, m), 1,16-1,08 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 152-157.

Ejemplo 8

6-Cloro-3-[2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 207)

(1) 1-Metoxi-2-vinilbenceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 1,92 g (48,0 mmol) de 60% de hidruro de sodio lavado con hexano en dimetilsulfóxido (15 mL) seco, después de agitar la suspensión a 85°C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y, en un baño de hielo, se agregó gradualmente por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (35 mL) que contenía 17,2 g (48,2 mmol) de bromuro de metil(trifenil)fosfonio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregaron por goteo 4,83 mL (40,1 mmol) de 2-metoxibenzaldehído comercialmente disponible, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 65°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 3,29 g (24,5 mmol, rendimiento: 61,1%) de 1-metoxi-2-vinilbenceno.

(2) 1-(2-Bromo-1-fluoroetil)-2-metoxibenceno

A una solución de cloruro de metileno (20 mL) que contenía 3,60 g (22,4 mmol) de ácido N,N,N-trietilamina hidrot trifluórico (MEC-82) se agregó por goteo una solución de cloruro de metileno (6 mL) que contenía 2,01 g (15,0 mmol) de 1-metoxi-2-vinilbenceno, que se obtuvo en (1), y se agregaron 2,92 g (16,4 mmol) de N-bromosuccinimida en un baño de hielo. Se siguió agitando en un baño de hielo durante 25 minutos y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,39 g de un producto bruto de 1-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-metoxibenceno.

(3) 1-(1-Fluorovinil)-2-metoxibenceno

Se agregaron 1,28 g (19,4 mmol) de 85% de hidróxido de potasio a dimetilsulfóxido seco (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (10 mL) que contenía 1,50 g de un producto bruto de 1-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-metoxibenceno que se obtuvo en (2) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,21 g de un producto bruto de 1-(1-fluorovinil)-2-metoxibenceno.

(4) 1-(1-Fluorociclopropil)-2-metoxibenceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en un recipiente seco se agregó dietil éter seco (8 mL), se agregaron por goteo 19,88 mL (19,88 mmol) de dietilzinc (solución de hexano 1 mol/L) y se agregó por goteo una solución de dietil éter seco (8 mL) que contenía 1,21 g de un producto bruto de 1-(1-fluorovinil)-2-met-oxibenceno que se obtuvo en (3). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos se agregaron por goteo 1,92 mL (23,86 mmol) de diyodometano y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se agregó una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, la mezcla se agitó durante un rato y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,06 g de un producto bruto de 1-(1-fluorociclopropil)-2-metoxibenceno.

(5) 2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 765,3 mg (19,1 mmol) de 60% de hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida seca (8 mL) y se agregaron gradualmente por goteo a la suspensión 1,46 mL (19,8 mmol) de etanotiol y después de agitar durante 15 minutos se agregó por goteo una solución de N,N-dimetilformamida seca (5 mL) que contenía 1,06 g de un producto bruto de 1-(1-fluorociclopropil)-2-metoxibenceno que se obtuvo en (4) y la mezcla resultante se agitó a 160°C durante 5 horas. Después de enfriar dejando reposar se agregó a la mezcla de reacción 1 mol/L de solución de hidróxido de potasio acuoso y dietil éter. Se separó la capa acuosa y se lavó con dietil éter. Se agregó a la mezcla ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 2 y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de Gel Wako C-100, hexanoacetato de etilo) para obtener 0,26 g de un producto bruto de 2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenol.

(6) 1-óxido de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}piridazina (Etapa B-2)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL) se disolvieron 0,26 g de un producto bruto de 2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenol que se obtuvo en (5), a la solución se agregaron 265,5 mg (2,37 mmol) de terc-butóxido de potasio, se agregaron de una vez 390,3 mg (2,37 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 138,4 mg (0,428 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}piridazina.

(7) 4,6-Dicloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}piridazina (Etapa B-3)

En oxiclورو fosforoso (1 mL), se disolvieron 138,4 mg (0,428 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}piridazina que se obtuvo en (6) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=4:1) para obtener 94,4 mg (0,277 mmol, rendimiento: 64,7%) de 4,6-dicloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}piridazina.

(8) 6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}-4-piridazina (Compuesto No. 207, Etapa B-4)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (1 mL) y dimetilsulfóxido (1 mL) se disolvieron 94,4 mg (0,277 mmol) de 4,6-dicloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}piridazina, que se obtuvo en (7), se agregaron 0,69 mL (1,38 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separó la capa acuosa y se lavó con acetato de etilo. Se agregó ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 47,5 mg (0,147 mmol, rendimiento: 53,1%) de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)ciclopropil]fenoxi}-4-piridazina (Compuesto No. 207).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,45-7,07 (4H, m), 6,69 (1H, s), 2,46 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,28-1,02 (9H, m).

Punto de fusión (°C): 88.

Ejemplo 9

6-Cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]-4-piridazina (Compuesto No. 265)

(1) 1-(2,2-diclorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benceno

En cloroformo (12 mL), se disolvieron 305 mg (1,86 mmol) de 1-(metoximetoxi)-2-vinilbenceno, que se obtuvo en el Ejemplo 7(2), se agregaron por goteo 5 mL (63 mmol) de solución 50% de hidróxido de sodio acuoso a la solución y se agregaron de una vez 54,1 mg (0,237 mmol) de cloruro de bencil(trietil)amonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=1:2) para obtener 387 mg (1,57 mmol, rendimiento: 84,4%) de 1-(2,2-diclorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benceno.

(2) 2-(2,2-Diclorociclopropil)fenol

En metanol (5 mL), se disolvieron 203 mg (0,822 mmol) de 1-(2,2-diclorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benzeno, que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de confirmar la desaparición del material de partida mediante cromatografía de capa delgada, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 194 mg de un producto bruto de 2-(2,2-diclorociclopropil)fenol.

(3) 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]piridazina (Etapa B-2)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se mezclaron 194 mg de un producto bruto de 2-(2,2-diclorociclopropil)fenol, que se obtuvo en (2), se agregaron a la mezcla 118 mg (1,05 mmol) de terc-butóxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 157 mg (0,952 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=1:2) para obtener 268 mg de un producto bruto de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]piridazina.

(4) 4,6-Dicloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 268 mg de un producto bruto de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (3), y 3 ml de oxícloruro fosforoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y diclorometano a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se separó la mezcla y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=1:2) para obtener 162 mg (0,463 mmol, rendimiento con 3 etapas a partir de 1-(2,2-diclorociclopropil)-2-(metoximetoxi)benzena: 56,3%) de 4,6-dicloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]piridazina.

(5) 6-Cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 265, Etapa B-4)

Se mezclaron 162 mg (0,463 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (4), 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), a la mezcla se agregaron 1,15 mL (2,30 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 50,0 mg (0,151 mmol, rendimiento: 32,6%) de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 265).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,55-7,15 (4H, m), 6,69 (1H, s), 2,90 (1H, dd, J=10,6, 8,8 Hz), 2,07-1,89 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 158-163.

Ejemplo 10

6-Cloro-3-(2-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 384)

(1) 3-Cloro[1,4]benzodioxino[2,3-c]piridazina(Etapa O-1)

Se suspendieron 3,49 g (80,0 mmol) de 55% de hidruro de sodio en 1,4-dioxano (30 mL) y a la suspensión se agregó a solución de 1,4-dioxano (30 mL) que contenía 4,40 g (40 mmol) de pirocatecol, luego una solución de 1,4-dioxano (30 mL) que contenía 7,30 g (39,9 mmol) de 3,4,6-tricloropiridazina (descrita en The Journal of Organic Chemistry, 1963, vol. 28, pg. 218 a 221) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con hidróxido de sodio 1 mol/L y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se volvió a cristalizar desde metil isobutil cetona para obtener 6,15 g (27,8 mmol, rendimiento: 69,7%) de 3-cloro[1,4]benzodioxino[2,3-c]piridazina.

ES 2 330 089 T3

(2) 6-Cloro-3-(2-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 384, Etapa O-2)

Una mezcla que comprendía 5,52 g (25,0 mmol) de 3-cloro[1,4]benzodioxino[2,3-c]piridazina, que se obtuvo en (1), se agitó 1,30 g (31,2 mmol) de hidróxido de sodio 96%, dimetilsulfóxido (55 mL) y agua (15 mL) a 90°C. durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se eliminó el solvente y el residuo se lavó con isopropil éter para obtener 4,90 g (20,5 mmol, rendimiento: 82,0%) de 6-cloro-3-(2-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 384).

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,25-6,40 (5H, m).

Punto de fusión (°C): 216-219.

Ejemplo 11

6-Cloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 404)

(1) 1-Óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina (Etapa B-2)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilsulfóxido (5 mL), se disolvieron 454 mg (3,24 mmol) de 2-(metilsulfanil)fenol, a la solución se agregaron 519 mg (4,63 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla se agitó durante 35 minutos. Se agregaron a la mezcla 424 mg (2,57 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, eluida con hexano:acetato de etilo=3:1) para obtener 391 mg (1,46 mmol, rendimiento: 56,8%) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfanil)-fenoxi]piridazina.

(2) 4,6-Dicloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 288 mg (1,07 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfanil)-fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (1), y 1,00 mL (10,8 mmol) de oxiclورو fosforoso y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=3/1) para obtener 118 mg (0,411 mmol, rendimiento: 38,4%) de 4,6-dicloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina.

(3) 4,6-Dicloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina

En 1,2-dicloroetano, se disolvieron 118 mg (0,411 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (2), a la solución se agregaron 96,3 mg (80% de pureza, 0,446 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 10% de solución de sulfito de sodio acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=1:1, luego 3:1 y, 1:1) para obtener 21,1 mg (0,0696 mmol, rendimiento: 16,9%) de 4,6-dicloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina.

(4) 6-Cloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 404, Etapa B-4)

En 1,4-dioxano (0,5 mL), se disolvieron 21,1 mg (0,0696 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (3), a la solución se agregaron 0,12 mL (0,36 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 3 mol/L y la mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. Se agregó a la mezcla dimetilsulfóxido (0,5 mL) y después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en 10% de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, cloroformo:metanol=10:1) para obtener 2,1 mg (0,0074 mmol, rendimiento: 11%) de 6-cloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 404).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,90-7,84 (1H, m), 7,60-7,42 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J=9,2, 1,1 Hz), 6,62 (1H, s), 2,92 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 12

6-Cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 406)

(1) 1-Óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina

En 1,2-dicloroetano (5 mL), se disolvieron 208 mg (0,774 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 11 (1), a la solución se agregaron 829 mg (3,84 mmol) de 80% de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 10% de sulfito de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=1:1) para obtener 132 mg (0,439 mmol, rendimiento: 56,7%) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina.

(2) 4,6-Dicloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 111 mg (0,369 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (1), y 1,00 mL (10,8 mmol) de oxocloruro fosforoso y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidrógeno carbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=1:1) para obtener 70,8 mg (0,222 mmol, rendimiento: 60,2%) de 4,6-dicloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina.

(3) 6-Cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 406, Etapa B-4)

En 1,4-dioxano (2,0 mL), se disolvieron 70,8 mg (0,222 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (2), a la solución se agregaron 0,45 mL (1,4 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 3 mol/L y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla dimetilsulfóxido (2,0 mL). La mezcla se agitó durante la noche, se vertió en agua y se lavó con un solvente mixto de hexano-acetato de etilo. Se agregó a la capa acuosa 10% de ácido clorhídrico para hacerla ácida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante cloroformo:metanol=10:1-) para obtener 18,0 mg (0,0599 mmol, rendimiento: 27,0%) de 6-cloro-3-[2-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 406).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,00 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Hz), 7,71 (1H, ddd, J=7,7, 7,7, 1,8 Hz), 7,43 (1H, ddd, J=7,7, 7,7, 1,1 Hz), 7,32 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 6,62 (1H, s), 3,36 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 13

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 478)

(1) 6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-metoxipiridazina (Etapa D-1)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (2,5 mL) y dimetilsulfóxido (2,5 mL) se disolvieron 190 mg (1,16 mmol) de 2-ciclopropil-3-metoxifeno-1, a la solución se agregaron 146 mg (1,30 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 170 mg (0,950 mmol) de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 90,1 mg (0,293 mmol, rendimiento: 30,8%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-metoxipiridazina y 114 mg (0,371 mmol, rendimiento: 39,1%) de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-metoxipiridazina.

(2) 6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 478, Etapa D-2)

En N,N-dimetilformamida seca (DMF, 2 mL), se suspendieron 24 mg (0,60 mmol) de 60% de hidruro de sodio se agregó por goteo la suspensión 0,05 mL (0,7 mmol) de etanol en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de N,N-dimetilformamida seca (DMF, 1,5 mL) que contenía 60,0 mg (0,195 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-metoxipiridazina,

ES 2 330 089 T3

que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución helada de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L y se lavó con acetato de etilo. Se agregó a la capa acuosa ácido clorhídrico concentrado helado a para ajustar el pH a 4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=1:1) para obtener 15,2 mg (0,0519 mmol, rendimiento: 26,6%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 478).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,19 (1H, dd, J=8,1, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,69 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, s), 3,85 (3H, s), 1,55-1,35 (1H, m), 0,85-0,60 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 184-185.

Ejemplo 14

3-(1,1a,6,6a-Tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 515)

(1) 7-hidroxi-1-indanona

Se mezclaron 37,0 g (278 mmol) de cloruro de aluminio con 3,70 g (61,3 mmol) de cloruro de sodio, la mezcla se disolvió a 150°C, se agregaron a la mezcla 6,40 g (43,2 mmol) de 2,3-dihidro-4H-cromeno-4-ona comercialmente disponible que se disolvió mediante calentamiento (50°C) y la mezcla resultante se agitó a 200°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción (estado gomoso) se enfrió y se agregó poco a poco a ácido clorhídrico helado (se combinaron 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y hielo para obtener 200 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se agregó cloruro de metileno a la mezcla y se separó. Se filtró la capa acuosa y el filtrado se extrajo con cloruro de metileno. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 4,82 g (32,6 mmol, rendimiento: 75,2%) de 7-hidroxi-1-indanona.

(2) 7-(Metoximetoxi)-1-indanona

Se disolvieron 1,00 g (6,76 mmol) de 7-hidroxi-1-indanona, que se obtuvo en (1), en N,N-dimetilformamida (DMF, 33 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 0,330 g (8,25 mmol) de 60% de hidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla por goteo 0,80 mL (11 mmol) de cloro-metoximetano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de amonio acuoso saturado helada (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,04 g (5,42 mmol, rendimiento: 80,2%) de 7-(metoximetoxi)-1-indanona.

(3) 7-(Metoximetoxi)-1-indanol

Se disolvieron 1,04 g (5,42 mmol) de 7-metoximetoxi-1-indanona, que se obtuvo en (2), en metanol (20 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo, a la solución se agregaron 164 mg (4,34 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,05 g (5,42 mmol, rendimiento: 100%) de 7-(metoximetoxi)-1-indanol.

(4) Mezcla de 4-(metoximetoxi)-1H-indeno y 7-(metoximetoxi)-1H-indeno

Se disolvieron 500 mg (2,58 mmol) de 7-(metoximetoxi)-1-indanol, que se obtuvo en (3), en cloruro de metileno (3 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 0,50 mL (3,7 mmol) de trietilamina y 0,25 mL (3,3 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se agregaron a la mezcla 0,80 mL (5,7 mmol) de trietilamina y se agitó durante 1 hora, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo resultante se disolvió en piridina (3 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 280 mg (1,59 mmol, rendimiento: 61,6%) de una mezcla de 4-(metoximetoxi)-1H-1N-dene y 7-(metoximetoxi)-1H-indena.

(5) *Mezcla de 2-(metoximetoxi)-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]indeno y 5-(metoximetoxi)-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]indeno*

Se cargó dietil éter seco (5 mL) en un recipiente de fondo acampanado de 30 ml bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron por goteo sucesivamente a la solución 6,3 mL (6,3 mmol) de dietilzinc (solución de hexano 1,0 mol/L) y 0,70 mL (8,5 mmol) de diyodometano y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla gradualmente por goteo una solución de éter (9 mL) que contenía 250 mg (1,42 mmol) de una mezcla que comprendía 4-(metoximetoxi)-1H-indeno y 7-(metoximetoxi)-1H-indeno que se obtuvo en (4). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Se agregó a la mezcla el mismo volumen de una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente Wakogel C-100, hexano-acetato de etilo) para obtener 150 mg (0,789 mmol, rendimiento: 55,6%) de una mezcla de 2-(metoximetoxi)-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]indeno y 5-(metoximetoxi)-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]indena.

(6) *Mezcla de 1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-ol y 1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-ol*

En metanol (6 mL), se disolvieron 150 mg (0,789 mmol) de una mezcla de 2-(metoximetoxi)-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]indeno y 5-(metoximetoxi)-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]indeno que se obtuvo en (5). Se agregó a la solución dos gotas de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 80,0 mg (0,548 mmol, rendimiento: 69,5%) de una mezcla de 1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-ol y 1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-ol.

(7) *Mezcla de 1-óxido de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-6-cloropiridazina (Etapa B-2)*

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (2 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL), se disolvieron 80,0 mg (0,548 mmol) de una mezcla de 1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-ol y 1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-ol que se obtuvo en (6), y 85 mg (0,76 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 82 mg (0,50 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usaron 4 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 75,0 mg (0,273 mmol, rendimiento: 49,8%) de una mezcla de 1-óxido de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-6-cloropiridazina y 1-óxido de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-6-cloropiridazina.

(8) *3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-4,6-dicloropiridazina y 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-4,6-dicloropiridazina (Etapa B-3)*

Se mezclaron 75,0 mg (0,273 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-6-cloropiridazina, que se obtuvo en (7), con 0,30 mL (3,2 mmol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para eliminar el oxícloruro fosforoso y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=9/1, 4 veces) para obtener 21,4 mg (0,0730 mmol, rendimiento: 26,7%) de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-4,6-dicloropiridazina y 32,6 mg (0,111 mmol, rendimiento: 40,7%) de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-4,6-dicloropiridazina.

(9) *3-(1,1a,6,6a-Tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 515, Etapa B-4)*

A una solución de dimetilsulfóxido (3 mL) que contenía 21,4 mg (0,0730 mmol) de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-4,6-dicloropiridazina, que se obtuvo en (8), se agregaron 0,1 mL (0,2 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución o de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L helada y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa acuosa, se agregó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 4 en un baño de hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante cloroformo:metanol=10:1) para obtener 10,3 mg (0,0375 mmol, rendimiento: 51,4%) de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 515).

ES 2 330 089 T3

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,08 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,84 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,59 (1H, s), 3,20 (1H, dd, J=17,2, 6,2 Hz), 2,94 (1H, d, J=17,2 Hz), 2,30-2,15 (1H, m), 1,90-1,75 (1H, m), 1,05-0,90 (1H, m).

5 Punto de fusión (°C): 245-247.

Ejemplo 15

10 3-(1,1a,6,6a-Tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 516, Etapa B-4)

En dimetilsulfóxido (3 mL), se disolvieron 32,6 mg (0,111 mmol) de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-4,6-dicloropiridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 14(8), y a la solución se agregaron 0,1 mL (0,2 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso helada 1 mol/L y se lavó con acetato de etilo. Se separó la capa acuosa, se agregó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 4 en un baño de hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante cloroformo:metanol=10:1) para obtener 13,4 mg (0,0487 mmol, rendimiento: 43,9%) de 3-(1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[a]inden-5-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 516).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,25-7,05 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J=6,6, 2,6 Hz), 6,67 (1H, s), 3,00 (1H, dd, J=17,2, 6,6 Hz), 2,78 (1H, d, J=17,2 Hz), 2,50-2,35 (1H, m), 2,00-1,80 (1H, m), 1,15-1,00 (1H, m), 0,10-0,00 (1H, m).

Punto de fusión (°C): 211-213.

Ejemplo 16

6-Cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 704)

(1) 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)piridazina (Etapa B-2)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se disolvieron 167,5 mg (1,21 mmol) de 2-metoxi-5-metilfenol comercialmente disponible y a la solución se agregaron 142,8 mg (1,27 mmol) de terc-butoxido de potasio, se agregaron a la mezcla 202,9 mg (1,23 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 226,5 mg (0,849 mmol, rendimiento: 70,2%) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)piridazina.

(2) 4,6-Dicloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)piridazina (Etapa B-3)

En oxiclورو fosforoso (1 mL), se disolvieron 226,5 mg (0,849 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y cloruro de metileno a la mezcla de reacción y después de agitar durante 30 minutos, se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 205,3 mg (0,720 mmol, rendimiento: 84,8%) de 4,6-dicloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)piridazina.

(3) 6-Cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 704, Etapa B-4)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilsulfóxido (5 mL) Se disolvieron 205,3 mg (0,720 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), y a la solución se agregaron 1,8 mL (3,6 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se agregó ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 148,1 mg (0,555 mmol, rendimiento: 77,1%) de 6-cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 704).

ES 2 330 089 T3

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,04-6,91 (3H, m), 6,66 (1H, s), 3,70 (3H, s), 2,27 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 126-134.

5 Ejemplo 17

6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 728)

10 (1) 3-Fluoro-2-metoxibenzaldehído

A una solución de acetonitrilo (50 mL) que contenía 3,01 g (21,5 mmol) de 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído comercialmente disponible, se agregaron 5,92 g (42,8 mmol) de carbonato de potasio y 6,66 mL (107 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 3,22 g de un producto bruto de 3-fluoro-2-metoxibenzaldehído.

20 (2) 1-Fluoro-2-metoxi-3-vinilbenceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendió 273,2 mg (6,83 mmol) de 60% de hidruro de sodio lavado con hexano en dimetilsulfóxido seco (3 mL) y la suspensión se agitó a 85°C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y, en un baño de hielo, se agregó gradualmente por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (8 mL) que contenía 2,44 g (6,83 mmol) de bromuro de metil(trifenil)fosfonio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó por goteo una solución de dimetilsulfóxido seco (5 mL) que contenía 877,4 mg de un producto bruto de 3-fluoro-2-metoxibenzaldehído, que se obtuvo en (1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 0,38 g (2,5 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-3-vinilbenceno.

35 (3) 1-Ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se cargó dietil éter seco (5 mL) en un recipiente seco se agregaron por goteo 9,20 mL (9,20 mmol) de dietil-zinc (solución de hexano 1 mol/L) y se agregó por goteo solución que contenía 0,56 g (3,7 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-3-vinilbenceno, que se obtuvo en (2), a dietil éter seco (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregaron por goteo 1,48 mL (18,4 mmol) de diyodometano y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 9,20 mL (9,20 mmol) de dietilzinc (solución de hexano 1 mol/L) y 1,48 mL (18,4 mmol) de diyodometano y la mezcla resultante se sometió nuevamente a reflujo durante 4 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Se agregó a la mezcla una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y después de agitar durante 30 minutos la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 0,82 g de un producto bruto de 1-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenceno.

50

(4) 1-óxido de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}piridazina (Etapa B-2)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 288,8 mg (7,22 mmol) de 60% de hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida seca (3 mL) y se agregó gradualmente por goteo a la suspensión 0,55 mL (7,5 mmol) de etanotiol. Después de agitar durante 15 minutos, se agregó por goteo una solución de N,N-dimetilformamida seca (6 mL) que contenía 402,1 mg de un producto bruto de 1-ciclopropil-3-fluoro-2-metoxibenceno, que se obtuvo en (3), y la mezcla resultante se agitó a 160°C durante 5 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó a la mezcla de reacción solución de hidróxido de potasio acuoso 1 mol/L y dietil éter. Se separó la capa acuosa, se lavó con dietil éter y se agregó ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 2, la mezcla se extrajo con dietil éter, se combinaron los extractos de éter, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=4:1) para obtener 299,9 mg de una mezcla.

65

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se disolvieron 152,7 mg de la mezcla, a la solución se agregaron 116,1 mg (1,03 mmol) de terc-butóxido de potasio, se agregaron 162,6 mg (0,988 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de

ES 2 330 089 T3

reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 46,6 mg (0,144 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}piridazina.

(5) 4,6-Dicloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}piridazina (Etapla B-3)

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de oxicloruro fosforoso (0,5 mL) que contenía 46,6 mg (0,144 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}piridazina, que se obtuvo en (4). La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante acetato de etilo:hexano=4:1) para obtener 9,8 mg (0,028 mmol, rendimiento: 19%) de 4,6-dicloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}piridazina.

(6) 6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 728, Etapla B-4)

En un solvente mixto de 1,4-dioxano (1 mL) y dimetilsulfóxido (1 mL), se disolvieron 9,8 mg (0,028 mmol) de 4,6-dicloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}piridazina, que se obtuvo en (5), se agregó 0,07 mL (0,14 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se agregó ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante acetato de etilo) para obtener 2,2 mg (0,0067 mmol, rendimiento: 24%) de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 728).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,42 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,26-7,15 (1H, m), 7,07-6,97 (1H, m), 6,46 (1H, s), 4,33 (1H, q, J=7,0 Hz), 2,42-2,20 (2H, m), 1,43 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J=7,0 Hz).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 18

6-Cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 738)

(1) 1-Isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno

En tetrahidrofuran seco (60 mL), se suspendieron 4,80 g (120 mmol) de 60% de hidruro de sodio y se agregó por goteo a la suspensión a 0°C una solución de tetrahidrofuran seco (80 mL) que contenía 13,6 g (100 mmol) de 2-isopropilfenol. Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, se agregó por goteo una solución de tetrahidrofuran seco (80 mL) que contenía 14,9 g (119 mmol) de cloruro de 2-metoxietoximetilo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas, se vertió en agua helada (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=50:1) para obtener 18,1 g (80,8 mmol, rendimiento: 80,8%) de 1-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno.

(2) 1-Cloro-3-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno

En éter seco (100 mL) se disolvieron 8,00 g (35,7 mmol) de 1-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno, que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 34,4 mL (55,0 mmol) de solución de N-butil litio-hexano (1,60M) en un baño de hielo (temperatura de la reacción de la solución: 5-10°C.) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 5 horas. Se insufló la mezcla con 2,51 g (35,4 mmol) de un gas cloro mientras se mantuvo la temperatura de la reacción solución en 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora, se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/L (300 mL) y se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=100:1) para obtener 4,38 g (16,9 mmol, rendimiento: 47,3%) de 1-cloro-3-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno.

(3) 2-Cloro-6-isopropilfenol

En diclorometano (15 mL), se disolvieron 4,38 g (16,9 mmol) de 1-cloro-3-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]-benceno, que se obtuvo en (2), a la solución se agregaron 2,70 g (23,7 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano) para obtener 2,50 g (14,7 mmol, rendimiento: 87,0%) de 2-cloro-6-isopropilfenol.

(4) 3-Cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina (Etapa-1)

Se mezclaron 1,98 g (17,7 mmol) de terc-butoxido de potasio, 1,4-dioxano (100 mL) y 2,50 g (14,7 mmol) de 2-cloro-6-isopropilfenol, que se obtuvo en (3), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregaron a la mezcla 2,18 g (14,6 mmol) de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Se agregaron a la mezcla de reacción 0,50 g (4,5 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en ácido clorhídrico 1N (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 3,18 g (11,2 mmol, rendimiento: 76,2%) de 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina.

(5) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina (Etapa C-1)

En diclorometano seco (90 mL), se disolvieron 3,17 g (11,2 mmol) de 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-piridazina, que se obtuvo en (4), a la solución se agregaron 2,90 g (13,4-14,3 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico 80-85% y la mezcla se sometió a reflujo durante 13 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 2,82 g (9,43 mmol, rendimiento: 84,2%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina.

(6) Mezcla de 4,6-dicloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina y 3,4-dicloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina (Etapa C-2)

Se mezclaron 2,80 g (9,36 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (5), con 17,5 mL (189 mmol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=20:1) para obtener 0,850 g (2,67 mmol, p.f.90-91°C) de 4,6-dicloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina y 1,78 g (5,60 mmol) de una mezcla de 4,6-dicloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina y 3,4-dicloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina.

(7) 6-Cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-metoxipiridazina y 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-metoxipiridazina (Etapa C-3)

Se agregaron 0,080 g (3,5 mmol) de sodio a metanol (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron a la mezcla 0,830 g (2,61 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (6), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo=10:1), se lavó con hexano y se cristalizó para obtener 0,720 g (2,30 mmol, rendimiento: 88,1%) de 6-cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-metoxipiridazina. Por otra parte, se hicieron reaccionar 1,78 g (5,60 mmol) de la mezcla de 4,6-dicloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina y 3,4-dicloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)piridazina de la misma manera que la que se indica anteriormente para obtener 1,25 g (3,99 mmol, rendimiento: 71,3%) de 6-cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-metoxipiridazina y 0,300 g (0,958 mmol, rendimiento: 17,1%) de 3-cloro-6-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-metoxipiridazina.

(8) 6-Cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 738, Etapa C-4)

En dimetilsulfóxido (13 mL), se disolvieron 1,46 g (4,66 mmol) de 6-cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (7), a la solución se agregaron 3 mL (6,0 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Se obtuvieron 6-Cloro-3-(2-cloro-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 738) en una cantidad de 1,33 g (4,45 mmol, rendimiento: 95,5%).

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,40-7,05 (3H, m), 6,70 (1H, s), 2,98 (1H, septeto, J=6,2 Hz), 1,13 (6H, d, J=6,2 Hz).

Punto de fusión (°C): 218-233.

Ejemplo 19

3-(2-Bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 760)

(1) 1-Bromo-3-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno

En éter seco (100 mL), se disolvieron 5,18 g (23,1 mmol) de 1-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno, que se obtuvo en el Ejemplo 18(1), se agregaron por goteo a la solución 22,3 mL (35,7 mmol) de solución de N-butil litio-hexano (1,60M) en un baño de hielo (temperatura de la reacción de la solución: 5-10°C.) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 5 horas. Se agregó a la mezcla de reacción 8,20 g (69,7 mmol) de 90% de bromuro de cianógeno mientras se mantuvo la temperatura de reacción de la solución en 5-10°C. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas, se vertió en agua helada (300 mL) y se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=100:1) para obtener 3,40 g (11,2 mmol, rendimiento: 48,5%) de 1-bromo-3-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)-metoxi]benceno.

(2) 2-Bromo-6-isopropilfenol

En diclorometano (10 mL), se disolvieron 3,40 g (11,2 mmol) de 1-bromo-3-isopropil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno, que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 2,50 g (21,9 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano) para obtener 2,27 g (10,6 mmol, rendimiento: 94,6%) de 2-bromo-6-isopropilfenol.

(3) 3-(2-Bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloropiridazina (Etapa-1)

Se mezclaron 1,52 g (13,6 mmol) de terc-butóxido de potasio, 1,4-dioxano (60 mL) y 2,27 g (10,6 mmol) de 2-bromo-6-isopropilfenol, que se obtuvo en (2), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregaron a la mezcla 1,58 g (10,6 mmol) de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 7 horas y 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en agua helada (110 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente, el residuo que se obtuvo se volvió a cristalizar (a partir de isopropil éter), se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 2,68 g (8,17 mmol, rendimiento: 77,1%) de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloropiridazina.

(4) Mezcla de 1-óxido de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3-cloropiridazina (Etapa C-1)

En diclorometano seco (35 mL), se disolvieron 2,68 g (8,17 mmol) de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloropiridazina, que se obtuvo en (3), a la solución se agregaron 2,12 g (9,80-10,4 mmol) de 80-85% de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 2,26 g (6,57 mmol, rendimiento: 80,4%) de una mezcla de 1-óxido de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3-cloropiridazina.

ES 2 330 089 T3

(5) *Mezcla de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-4,6-dicloropiridazina y 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3,4-dicloropiridazina (Etapa C-2)*

Se mezcló una mezcla de 2,14 g (6,22 mmol) de 1-óxido de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloropiridazina y 1-óxido de 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3-cloropiridazina, que se obtuvo en (4), con 11,6 mL (125 mmol) de oxí-cloruro fosforoso y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió dejando reposar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:etil .acetato=20:1) para obtener 2,22 g (6,13 mmol, rendimiento: 98,6%) de una mezcla de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-4,6-di-cloropiridazina y 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3,4-dicloropiridazina.

(6) *3-(2-Bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina (Etapa-C-3)*

Se agregaron 0,180 g (7,8 mmol) de sodio a metanol (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron a la mezcla 2,22 g (6,13 mmol) de una mezcla de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-4,6-di-cloropiridazina y 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3,4-dicloropiridazina, que se obtuvo en (5), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=15:1) y se lavó con hexano para cristalizar y obtener 1,48 g (4,13 mmol, rendimiento: 67,4%) de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina. Además, 0,21 g (0,59 mmol, rendimiento: 9,6%) de 6-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-3-cloro-4-metoxipiridazina se obtuvo en forma simultánea.

(7) *3-(2-Bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 760, Etapa C-4)*

En dimetilsulfóxido (10 mL), se disolvieron 0,72 g (2,0 mmol) de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (6), se agregó a la solución una solución de hidróxido de sodio acuoso (preparada mediante la disolución de 100 mg de hidróxido de sodio en 1,5 mL de agua, 2,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se hizo ácida mediante ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. Se obtuvieron 0,56 g (1,6 mmol, rendimiento: 80%) de 3-(2-bromo-6-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 760).

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,70-7,00 (3H, m), 6,89 (1H, s), 2,94 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,16 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 232-253 (dec.).

Ejemplo 20

3-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 761)

(1) *Terc-butil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno*

En tetrahidrofuran seco (25 mL), se suspendieron 4,80 g (120 mmol) de 60% de hidruro de sodio y a esta suspensión se agregó por goteo una solución de tetrahidrofuran seco (80 mL) que contenía 15,0 g (100 mmol) de 2-terc-butilfenol a 0°C. Después de agitar la mezcla 0°C durante 10 minutos, se agregó por goteo a la mezcla una solución de tetrahidrofuran seco (80 mL) que contenía 14,9 g (119 mmol) de cloruro de 2-metoxietoximetilo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 4 horas y 30 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron a la mezcla de reacción 1,20 g (30 mmol) de 60% de hidruro de sodio y 3,8 g (30 mmol) de cloruro de 2-metoxietoximetilo a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución de hidróxido de sodio acuoso 2N y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=20:1) para obtener 19,7 g (82,8 mmol, rendimiento: 82,8%) de terc-butil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno.

(2) *1-Bromo-3-terc-butil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno*

En éter seco (120 mL), se disolvieron 10,0 g (42,0 mmol) de terc-butil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno, que se obtuvo en (1), se agregaron por goteo a la solución 42,1 mL (64,4 mmol) de solución de N-butil litio-hexano (1,53M) en un baño de hielo y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 3 horas. Se agregó a la mezcla por goteo una solución de éter seco (20 mL) que contenía 14,8 g (126 mmol) de 90% de cianogen bromuro. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 3 horas, se vertió en agua helada (300 mL) y se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el

solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=20:1) para obtener 8,48 g (26,8 mmol, rendimiento: 63,8%) de 1-bromo-3-terc-butil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno.

(3) *2-Bromo-6-terc-butilfenol*

En diclorometano (30 mL), se disolvieron 8,38 g (26,4 mmol) de 1-bromo-3-terc-butil-2-[(2-metoxietoxi)metoxi]benceno, que se obtuvo en (2). Se agregó una solución de diclorometano (20 mL) que contenía 9,03 g (79,2 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en de ácido clorhídrico 1 mol/L helado y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano) para obtener 5,68 g (24,8 mmol, rendimiento: 93,9%) de 2-bromo-6-terc-butilfenol.

(4) *3-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-fluoropiridazina (Etapa-1)*

En 1,4-dioxano (40 mL), se disolvieron 4,84 g (21,1 mmol) de 2-bromo-6-terc-butilfenol, que se obtuvo en (3), se agregaron 3,55 g (31,7 mmol) de terc-butoxido de potasio y 1,4-dioxano (40 mL) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla 2,45 g (21,1 mmol) de 3,6-difluoropiridazina y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 horas, agitando. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano: acetato de etilo) para obtener 1,70 g (5,23 mmol, rendimiento: 24,8%) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-fluoropiridazina.

(5) *6-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-3-piridazinol*

Se agregaron 1,04 g (10,6 mmol) de acetato de potasio a una mezcla de ácido acético (9 mL) y 1,70 g (5,23 mmol) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-fluoropiridazina, que se obtuvo en (4), y la mezcla resultante se agitó a 130-140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se lavó con benceno para obtener 1,54 g (4,77 mmol, rendimiento: 91,2%, p.f.255-257°C.) de 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3-piridazinol.

(6) *3-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridazina*

Se mezclaron 1,54 g (4,77 mmol) de 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3-piridazinol, que se obtuvo en (5), con 15 mL (162 mmol) de oxiclورو fosforoso y la mezcla se sometió a reflujo durante 70 minutos. Se eliminó el oxiclورو fosforoso de la mezcla de reacción por destilación, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 1,55 g (4,53 mmol, rendimiento: 95,0%) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridazina.

(7) *Mezcla de 1-óxido de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3-cloropiridazina (Etapa C-1)*

Se disolvieron 1,42 g (4,15 mmol) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridazina, que se obtuvo en (6), en diclorometano seco (20 mL), se agregó una solución de diclorometano seco (10 mL) que contenía 1,08 g (4,99 mmol) de 80% de ácido m-cloroperbenzoico a la solución y la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. Se agregaron a la mezcla de reacción 0,275 g (1,27 mmol) de 80% de ácido m-cloroperbenzoico y después de someter a reflujo durante 3 horas y 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo=10:1) para obtener 0,704 g (1,97 mmol, rendimiento: 47,5%) de una mezcla de 1-óxido de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3-cloropiridazina.

(8) *3-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-4,6-dicloropiridazina y 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3,4-dicloropiridazina (Etapa C-2)*

Se mezclaron 0,704 g (1,97 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloropiridazina y de 1-óxido de 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3-cloropiridazina, que se obtuvo en (7), con 5 mL (54 mmol) de oxiclورو fosforoso y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó re-

ES 2 330 089 T3

posar para enfriar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=20:1) para obtener 0,474 g (1,26 mmol, rendimiento: 64,0%) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-4,6-dicloropiridazina y 0,119 g (0,316 mmol, rendimiento: 16,0%) de 6-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-3,4-dicloropiridazina.

(9) 3-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina (Etapa C-3)

En metanol (10 mL), se disolvieron 0,443 g (1,18 mmol) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-4,6-dicloropiridazina, que se obtuvo en (8), y se agregaron 0,545 g (2,83 mmol) de 28% de solución de metóxido de sodio-metanol y metanol (5 mL) a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se agregaron a la mezcla de reacción 0,10 g (0,52 mmol) de 28% de solución de metóxido de sodio-metanol, después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó a la mezcla 0,15 g (0,78 mmol) de solución de 28% de metóxido de sodio-metanol y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 0,428 g (1,15 mmol, rendimiento: 97,5%) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina:

(10) 3-(2-Bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 761, Etapa C-4)

En dimetilsulfóxido (5 mL), se disolvieron 0,395 g (1,06 mmol) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (9), se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (preparada mediante la disolución de 50,8 mg de hidróxido de sodio en 3 ml de agua, 1,27 mmol) a la solución y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. Se agregaron solución de hidróxido de sodio acuoso (preparada mediante la disolución de 42 mg de hidróxido de sodio en 3 ml de agua, 1,1 mmol) y dimetilsulfóxido (10 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar dejando reposar, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se hizo ácida mediante ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua, hexano e isopropil éter y se secó la aire. Se obtuvieron 0,309 g (0,863 mmol, rendimiento: 81,4%) de 3-(2-bromo-6-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 761).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,55 (1H, brs), 7,47 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 7,08 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,58 (1H, brs), 1,34 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 240-247.

Ejemplo 21

6-Cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 801)

(1) 6-Cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)piridazina 1-óxido (Etapa B-2)

Se mezclaron 268 mg (2,20 mmol) de 2,6-dimetilfenol, 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se agregaron a la mezcla 270 mg (2,41 mmol) de terc-butoxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 370 mg (2,24 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y se dejó reposar durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano: acetato de etilo) para obtener 350 mg (1,39 mmol, rendimiento: 63,1%) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)piridazina.

(2) 4,6-Dicloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 330 mg (1,31 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), con diclorometano (0,6 mL) y oxícloruro fosforoso 0,60 mL (6,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y se dejó reposar durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano: acetato de etilo) para obtener 322 mg (1,20 mmol, rendimiento: 91,6%) de 4,6-dicloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)piridazina.

ES 2 330 089 T3

(3) 6-Cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 801, Etapa B-4)

Se disolvieron 300 mg (1,12 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-piridazina, que se obtuvo en (2), en dime-
tilsulfóxido (8 mL), a la solución se agregaron 0,80 mL (2,0 mmol) de solución de 10% (P/V) de hidróxido de sodio
acuoso y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron a la mezcla 0,80 mL
(2,0 mmol) de solución de 10% (P/V) de hidróxido de sodio acuoso y después de la desaparición de los materiales
de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. La mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo
con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron
sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna
sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) y se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina
(comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrolladas mediante diclorometano: metanol=9:1) para obtener 128 mg
(0,510 mmol, rendimiento: 45,5%) de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 801).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,18-7,05 (3H, m), 6,83 (1H, s), 2,05 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 214-215.

Ejemplo 22

3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 805)

(1) 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloropiridazina (Etapa-1)

Se mezclaron 17,5 g (107 mmol) de 2-terc-butil-6-metilfenol, 11,9 g (106 mmol) de terc-butóxido de potasio y de
1,4-dioxano (250 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron a la mezcla 15,0
g (101 mmol) de 2,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 horas y 15 minutos. La mezcla
de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua
y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se cristalizó a partir de isopropil
éter para obtener 15,3 g (55,2 mmol, rendimiento: 54,6%) de 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloropiridazina.

(2) 1-óxido de 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloropiridazina (Etapa C-1)

Se mezclaron 8,00 g (28,9 mmol) de 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloropiridazina, que se obtuvo en (1), con
diclorometano seco (200 mL) y 8,50 g (34,4 mmol) de 70% de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución de sulfito de sodio acuoso
saturado helada y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con
agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se cristalizó a partir
de un solvente mixto de éter-hexano o se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener
7,04 g (24,0 mmol, rendimiento: 83,0%) de 1-óxido de 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloropiridazina.

(3) 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-4,6-dicloropiridazina (Etapa C-2)

Se mezclaron 1,00 g (3,41 mmol) de 1-óxido de 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloropiridazina, que se obtuvo en
(2), con cloroformo (10 mL) y 0,48 mL (5,2 mmol) de oxiclورو fosforoso y la mezcla se agitó bajo reflujo durante
24 horas y a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con
diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrógeno carbonato
de sodio acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo
se cristalizó a partir de un solvente mixto de éter-hexano para obtener 0,767 g (2,47 mmol, rendimiento: 72,4%) de
3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-4,6-dicloropiridazina.

(4) 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 805, Etapa C-3)

Se mezclaron 354 mg (1,14 mmol) de 3-(2-terc-butil-6-metilfenoxi)-4,6-dicloro-piridazina, que se obtuvo en (3),
con dimetilsulfóxido (10 mL) y 1,6 mL (1,6 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L y la mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se
lavó con éter. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica
se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se cristalizó a partir
de un solvente mixto de éter-hexano para obtener 172 mg (0,587 mmol, rendimiento: 51,5%) de 3-(2-terc-butil-6-
metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 805).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,35-6,80 (3H, m), 6,50 (1H, s), 1,80 (3H, s), 1,18 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 135-136.

Ejemplo 23

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 806)

- 5 (1) 1-Óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina y 1-Óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 221 mg (1,49 mmol) de 2-ciclopropil-6-metilfenol con 1,4-dioxano (2 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL), se agregaron 184 mg (1,64 mmol) de terc-butóxido de potasio a la mezcla en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 258 mg (1,56 mmol) de 1-Óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y se dejó reposar durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 222 mg (0,801 mmol, rendimiento: 53,8%) de una mezcla de 1-Óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina y de 1-Óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina.

(2) 4,6-Dicloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-piridazina (Etapa B-3)

En cloroformo (1 mL), se disolvieron 210 mg (0,758 mmol) de una mezcla de 1-Óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina y 1-Óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), se agregaron a la mezcla 0,106 mL (1,14 mmol) de oxícloruro fosforoso y después de eliminar casi todo el cloroformo con una corriente de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó cloroformo (2 mL) y 0,150 mL (1,62 mmol) de oxícloruro fosforoso a la mezcla y, después de eliminar casi todo el cloroformo con una corriente de nitrógeno, la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 167 mg (0,566 mmol, rendimiento: 74,7%) de 4,6-dicloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina.

(3) 6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 806, Etapa B-4)

En dimetilsulfóxido (3 mL), se disolvieron 150 mg (0,508 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), se agregaron 0,37 mL (0,925 mmol) de solución de 10% (P/V) de hidróxido de sodio acuoso a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución 5% de hidróxido de sodio acuoso helada y se extrajo con éter. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrolladas mediante diclorometano: metanol=20:1) para obtener 114 mg (0,412 mmol, rendimiento: 81,1%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 806).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,13-7,03 (2H, m), 6,84-6,79 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,83-1,68 (1H, m), 0,82-0,72 (2H, m), 0,64-0,51 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 201-202.

Ejemplo 24

6-Cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 827)

(1) 1-(2,2-Diclorociclopropil)-2-metoxi-3-metilbenceno

En cloroformo (12 mL), se disolvieron 304 mg (2,05 mmol) de 2-metoxi-1-metil-3-vinilbenceno se agregaron por goteo 5 mL (63 mmol) de solución 50% de hidróxido de sodio acuoso a la solución, se agregaron a la mezcla 59,9 mg (0,263 mmol) de bencil-(trietil)cloruro de amonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=4:1) para obtener 390 mg (1,69 mmol, rendimiento: 82,4%) de 1-(2,2-diclorociclopropil)-2-metoxi-3-metilbenceno.

ES 2 330 089 T3

(2) 2-(2,2-Diclorociclopropil)-6-metilfenol

Se disolvieron 102 mg (0,442 mmol) de 1-(2,2-diclorociclopropil)-2-metoxi-3-metilbenceno, que se obtuvo en (1), en diclorometano (5 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregaron por goteo 0,045 mL (0,47 mmol) de tribromuro de boro a la solución, agitando. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 76,9 mg (0,354 mmol, rendimiento: 80,1%) de 2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenol.

(3) 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 198 mg (0,912 mmol) de 2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenol, que se obtuvo en (2), con 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se agregaron 113 mg (1,01 mmol) de terc-butóxido de potasio a la mezcla en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos.

Se agregaron a la mezcla 151 mg (0,915 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1 tres veces) para obtener 257 mg de un producto bruto de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]piridazina.

(4) 4,6-Dicloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 257 mg de un producto bruto de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]piridazina, que se obtuvo en (3), con oxicloruro fosforoso (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y diclorometano a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Esta mezcla se separó, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 209 mg (0,574 mmol, rendimiento a partir de 2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenol con 2 Etapas: 62,9%) de 4,6-dicloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]piridazina.

(5) 6-Cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 827, Etapa B-4)

Se mezclaron 209 mg (0,574 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]piridazina, que se obtuvo en (4), con 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se agregaron 1,43 mL (2,86 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. Esta mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 120 mg (0,349 mmol, rendimiento: 60,8%) de 6-cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 827).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,25 (1H, br.d, J=6,3 Hz), 7,16 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,72 (1H, s), 2,85 (1H, dd, J=10,6, 8,8 Hz), 2,22 (3H, s), 2,05-1,86 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 213-215.

Ejemplo 25

6-Cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1109)

(1) 6,7-Dihidro-1-benzofuran-4(5H)-ona

En metanol (40 mL), se disolvieron 11,2 g (0,100 mol) de 1,3-ciclohexanodiona y se agregó por goteo una solución acuosa (8 mL) que contenía 6,60 g (0,100 mol) de 85% de hidróxido de potasio a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se enfrió en un baño de hielo, se agregaron 21,6 g (0,110 mol) de solución de 40% de cloroacetaldehído acuoso a la mezcla en agitación y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron por goteo a la mezcla de reacción una solución de ácido

ES 2 330 089 T3

clorhídrico acuoso 2 mol/L y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 8,63 g (0,0635 mol, rendimiento: 63,5%) de 6,7-dihidro-1-benzofuran-4(5H)-ona.

(2) metil 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-5-carboxilato

Se disolvieron 3,00 g (22,1 mmol) de 6,7-dihidro-1-benzofuran-4(5H)-ona, que se obtuvo en (1), en tetrahidrofuran seco (10 mL) y se agregaron por goteo 48,5 mL (48,5 mmol) de litio bis(trimetilsilil)amida (solución de tetrahidrofuran 1,0 M) a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se agregaron por goteo 1,87 mL (24,1 mmol) de metil clorocarbonato a la mezcla y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 3,93 g (20,3 mmol, rendimiento: 91,9%) de metil 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-5-carboxilato.

(3) metil 4-hidroxi-1-benzofuran-5-carboxilato

En 1,4-dioxano (100 mL), se disolvieron 3,93 g (20,3 mmol) de metil 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-5-carboxilato, que se obtuvo en (2), se agregaron 5,51 g (24,3 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona a la solución y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se filtraron los materiales insolubles a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 2,04 g (10,6 mmol, rendimiento: 52,2%) de metil 4-hidroxi-1-benzofuran-5-carboxilato.

(4) metil 4-metoxi-1-benzofuran-5-carboxilato

Se agregaron 2,53 g (18,3 mmol) de carbonato de potasio a una solución de acetonitrilo (60 mL) que contenía 2,04 g (10,6 mmol) de metil 4-hidroxi-1-benzofuran-5-carboxilato, que se obtuvo en (3), y luego 2,85 mL (45,8 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 2,01 g (9,76 mmol, rendimiento: 92,1%) de metil 4-metoxi-1-benzofuran-5-carboxilato.

(5) (4-Metoxi-1-benzofuran-5-il)metanol

A una solución de tetrahidrofuran seco (20 mL) que contenía 1,01 g (4,90 mmol) de metil 4-metoxi-1-benzofuran-5-carboxilato, que se obtuvo en (4), se agregaron poco a poco 0,479 g (12,6 mmol) de hidruro de aluminio y litio en un baño de hielo, agitando. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y se agregó poco a poco acetato de etilo a la mezcla. Se agregaron sucesivamente a la mezcla agua (0,5 mL), hidróxido de sodio 3N (0,5 mL) y agua (1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Esta mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para obtener 0,89 g de un producto bruto de (4-metoxi-1-benzofuran-5-il)metanol.

(6) 4-Metoxi-5-metil-1-benzofuran

En diclorometano (10 mL), se disolvieron 0,65 g de un producto bruto de (4-metoxi-1-benzofuran-5-il)metanol, que se obtuvo en (5), se agregaron por goteo 0,56 mL (4,03 mmol) de trietilamina y 0,31 mL (3,99 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a la solución en un baño de hielo en agitación y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente, se agregó dimetilsulfóxido seco (20 mL) al residuo que se obtuvo y se agregó poco a poco 0,276 g (7,30 mmol) de borohidruro de sodio. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=9:1) para obtener 0,284 g (1,75 mmol, rendimiento a partir de metil 4-metoxi-1-benzofuran-5-carboxilato: 48,9%) de 4-metoxi-5-metil-1-benzofuran.

(7) 5-Metil-1-benzofuran-4-ol

Se suspendieron 268 mg (6,71 mmol) de 60% de hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida seca (11 mL), se agregaron por goteo 0,51 mL (6,9 mmol) de etanotiol a la suspensión bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de N,N-dimetilformamida (7 mL) que contenía 362 mg (2,23 mmol) de 4-metoxi-5-metil-1-benzofuran, que se obtuvo en (6), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y se agregó solución de hidróxido de potasio acuoso 1 mol/L y dietil éter. La capa acuosa se lavó con dietil éter y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con dietil éter, la capa orgánica que se obtuvo se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 276 mg (1,86 mmol, rendimiento: 83,4%) de 5-metil-1-benzofuran-4-ol.

(8) 1-óxido de 6-cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 121 mg (0,818 mmol) de 5-metil-1-benzofuran-4-ol, que se obtuvo en (7), con 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se agregaron a la mezcla 101 mg (0,902 mmol) de terc-butóxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se agregaron 134 mg (0,812 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1 tres veces) para obtener 199 mg de un producto bruto de 1-óxido de 6-cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]piridazina.

(9) 4,6-Dicloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 199 mg de un producto bruto de 1-óxido de 6-cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]piridazina, que se obtuvo en (8), y 3 mL de oxícloruro fosforoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron a la mezcla de reacción agua y diclorometano y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se separó, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1 tres veces, disponible por parte de MERCK CO., 1.05717, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1 tres veces) para obtener 120 mg (0,407 mmol, rendimiento a partir de 4-hidroxi-5-metil-1-benzofuran con 2 Etapas: 49,8%) de 4,6-dicloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]piridazina.

(10) 6-Cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1109, Etapa B-4)

Se mezclaron 120 mg (0,407 mmol) de 4,6-dicloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)-oxi]piridazina, que se obtuvo en (9), con 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se agregaron 1,01 mL (2,02 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. Esta mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 70,0 mg (0,253 mmol, rendimiento: 62,2%) de 6-cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1109).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,65 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,73 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J=2,2, 0,7 Hz), 2,23 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 222-225.

Ejemplo 26

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil trifluorometanosulfonato (Compuesto No. 2081, Etapa I-1)

En cloruro de metileno (2 mL), se disolvieron 50,3 mg (0,191 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 139), que se obtuvo en el Ejemplo 6, se agregaron por goteo 0,027 mL (0,19 mmol) de trietilamina a la solución, se agregaron por goteo 0,031 mL (0,19 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas,

ES 2 330 089 T3

desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 64,7 mg (0,164 mmol, rendimiento: 85,8%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil trifluorometanosulfonato (Compuesto No. 2081).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,51 (1H, s), 7,26-7,19 (2H, m), 7,14-7,05 (2H, m), 1,89-1,81 (1H, m), 0,85-0,62 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 54-61.

10 Ejemplo 27

4-metilbenceno sulfonato de 6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil (Compuesto No. 2225, Etapa I-1)

En acetonitrilo (3 mL), se disolvieron 53,4 mg (0,203 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 139), que se obtuvo en el Ejemplo 6, se agregaron 23,1 mg (0,206 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano a la solución, se agregaron de una vez 39,2 mg (0,205 mmol) de cloruro de 4-metilbenceno sulfonilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, acetato de etilo:hexano=2:1) para obtener 68,8 mg (0,165 mmol, rendimiento: 81,3%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbenceno sulfonato (Compuesto No. 2225).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,87 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,58 (1H, s), 7,36 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,26-7,11 (2H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 6,74-6,70 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,67-1,59 (1H, m), 0,71-0,56 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

30 Ejemplo 28

2-[(6-Cloro-4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)-3-piridazinil]oxi]fenil 4-metilbenceno sulfonato (Compuesto No. 2233, Etapa I-1)

Se mezclaron 0,60 g (2,5 mmol) de 6-cloro-3-(2-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 384), que se obtuvo en el Ejemplo 10, 1,06 g (5,5 mmol) de cloruro de 4-metilbenceno sulfonilo, 0,56 g (5,0 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y acetonitrilo (30 mL) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 4 días. El acetonitrilo se eliminó por destilación, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se lavó con un solvente mixto de hexano-acetato de etilo (3:1) para obtener 1,0 g (1,8 mmol, rendimiento: 72%) de 2-[(6-cloro-4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)-3-piridazinil]oxi]fenil 4-metilbenceno sulfonato (Compuesto No. 2233).

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,98-6,65 (13H, m), 2,40 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 125,5-126,5.

50 Ejemplo 29

6-Cloro-5-metil-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2372)

(1) *3-Cloro-4-metil-2,5-furandiona y 3-cloro-4-(clorometil)-2,5-furandiona*

Se mezclaron 224 g (2,00 mol) de 3-metil-2,5-furandiona y 11,2 g de (0,415 mol) hexahidrato de cloruro de hierro (III), la mezcla se calentó hasta 140°C y se insuflaron 346 g (4,88 mol) de un gas cloro a través de la mezcla y se agitó durante 7 horas y 30 minutos. La mezcla se calentó a 175°C durante 3 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida (5 mmHg) para recoger las fracciones de 80°C a 85°C. Se obtuvieron 223,5 g de un producto bruto (que contenía 3-cloro-4-metil-2,5-furandiona y 3-cloro-4-(clorometil)-2,5-furandiona).

(2) *4-Cloro-5-metil-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona y 4-cloro-5-(clorometil)-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona*

Se mezclaron 147 g de un material (que contenía 3-cloro-4-metil-2,5-furandiona y 3-cloro-4-(clorometil)-2,5-furandiona) que se obtuvo en (1) con 400 ml de agua y la mezcla se sometió a reflujo para preparar una solución. Se agregaron por goteo a la solución calentada a reflujo una solución acuosa que contenía 116 g (1,10 mol) de dihidrocloruro de hidrazina (el dihidrocloruro de hidrazina se disolvió en 400 ml de agua) durante 40 minutos. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y 30 minutos y se dejó reposar para enfriarla. Los cristales que precipitaron se reco-

gieron por filtración, se lavaron con agua caliente y con acetato de etilo, para obtener 81,8 g de 4-cloro-5-metil-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona (p.f. 305-310°C). Por otra parte, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y se obtuvo una mezcla que contenía 8,06 g de 4-cloro-5-(clorometil)-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona como un residuo.

(3) *3,4,6-Tricloro-5-metilpiridazina*

Se mezclaron 24,1 g (0,150 mol) de 4-cloro-5-metil-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona, que se obtuvo en (2), con 250 mL (2,76 mol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y 40 minutos. Se eliminó de la mezcla el oxícloruro fosforoso sobrante de la reacción mediante destilación y el residuo se mezcló con agua helada. Los cristales se recogieron por filtración y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se destiló bajo presión reducida (0,7 mmHg) y se recogieron las fracciones de 105°C a 110°C para obtener 25,1 g (0,127 mol, rendimiento: 84,7%, p.f. 67,5-70°C.) de 3,4,6-tricloro-5-metilpiridazina.

(4) *3,6-Dicloro-4-metoxi-5-metilpiridazina*

Se mezclaron 7,90 g (40,1 mmol) de 3,4,6-tricloro-5-metilpiridazina, que se obtuvo en (3), con metanol (100 mL). Una solución metanólica (50 mL) que contenía 0,92 g (40 mmol) de sodio se agregó por goteo a la mezcla en un baño de hielo, la mezcla se agitó durante 1 hora y, durante 15 minutos bajo reflujo. Se agregaron a la mezcla, en un baño de hielo, 0,20 g (8,7 mmol) de sodio y la mezcla resultante se sometió a reflujo adicional durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y se destiló el metanol. El residuo se mezcló con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, eluida con hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 5,1 g de un producto bruto. Este producto se destiló bajo presión reducida (0,07 mmHg) y se recogieron las fracciones a 125°C para obtener 4,50 g (23,3 mmol, rendimiento: 58,1%) de 3,6-dicloro-4-metoxi-5-metilpiridazina.

(5) *Mezcla de 3-cloro-5-metoxi-4-metil-6-(2-metilfenoxi)piridazina y 3-cloro-4-metoxi-5-metil-6-(2-metilfenoxi)piridazina (Etapa D-1)*

Se agregaron gradualmente 1,66 g (38,0 mmol) de 55% de hidruro de sodio a 30,8 g (285 mmol) de 2-metilfenol, agitando. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla se calentó hasta 90°C para eliminar un sólido de hidruro de sodio. Esta mezcla se enfrió a 50°C, se agregaron 3,69 g (19,1 mmol) de 3,6-dicloro-4-metoxi-5-metilpiridazina, que se obtuvo en (4), y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 3 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de 20% de hidróxido de sodio acuoso y se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 1,38 g (5,21 mmol, rendimiento: 27,3%) de una mezcla de 3-cloro-5-metoxi-4-metil-6-(2-metilfenoxi)piridazina y 3-cloro-4-metoxi-5-metil-6-(2-metilfenoxi)piridazina.

(6) *6-Cloro-5-metil-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2372, Etapa D-2)*

Se mezclaron 1,38 g (5,21 mmol) de una mezcla de 3-cloro-5-metoxi-4-metil-6-(2-metilfenoxi)piridazina y 3-cloro-4-metoxi-5-metil-6-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (5), con 1,4-dioxano (8 mL). Una solución acuosa (utilizando 13 mL de agua) que contenía 0,282 g (6,78 mmol) de 96% de hidróxido de sodio se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 4,5 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración para obtener 0,249 g (0,992 mmol, rendimiento: 19,0%, p.f. 209-213°C) de 6-cloro-5-metil-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2372).

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,50-6,95 (4H, m), 2,28 (3H, m), 2,11 (3H, m).

Punto de fusión (°C): 209-213.

Coincidentemente, los cristales que precipitaron a partir del filtrado se recogieron por filtración para obtener 0,187 g (0,745 mmol, rendimiento: 14,3%) de 3-cloro-5-metil-6-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol. Por otra parte, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente para recuperar 0,57 g (Recuperación: 41%) del material de partida.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 30

6-Cloro-5-(metoximetil)-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2378)

(1) 3,4,6-Tricloro-5-(clorometil)piridazina

7,8 g de una mezcla que contenía 4-cloro-5-(clorometil)-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona, que se obtuvo en el Ejemplo 29, Se agregaron a 50 ml de oxícloruro fosforoso y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. El oxícloruro fosforoso sobrante se destiló de la mezcla de reacción y el residuo se mezcló con agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (comercializada por Merck Co., 9385, eluida con hexano:acetato de etilo=10:1) para obtener 3,63 g (15,6 mmol, p.f. 102-104°C) de 3,4,6-tricloro-5-(clorometil)piridazina.

(2) 3,6-Dicloro-4-metoxi-5-(metoximetil)piridazina

En metanol (50 ml), se agregaron 2,32 g (10,0 mmol) de 3,4,6-tricloro-5-(clorometil)piridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla se calentó hasta formar una solución. Luego, la solución se enfrió a -60°C y se agregó por goteo una solución metanólica de metóxido de sodio (preparada a partir de 0,23 g de sodio y 5 ml de metanol, 10,0 mmol) a la solución. La solución se agitó a -10°C durante 2 horas y 30 minutos y se agregó por goteo una solución metanólica de metóxido de sodio (preparada a partir de 0,23 g de sodio y 5 ml de metanol, 10,0 mmol) a la solución. Después de agitar durante 2 horas a -10°C, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (comercializada por Merck Co., 9385, eluida con hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 1,85 g (8,30 mmol, rendimiento: 83,0%, p.f. 28-32°C.) de 3,6-dicloro-4-metoxi-5-(metoximetil)piridazina.

(3) 3-Cloro-5-metoxi-4-(metoximetil)-6-(2-metilfenoxi)piridazina(Etapa D-1)

Se mezclaron 432 mg (4,00 mmol) de 2-metilfenol, metanol (20 mL) y 92 mg (4,0 mmol) de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el sodio. Se destiló el metanol en la mezcla, se agregaron 50 ml de tolueno al residuo y la mezcla se sometió a reflujo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se agregó por goteo una solución de tolueno (10 mL) que contenía 892 mg (4,00 mmol) de 3,6-dicloro-4-metoxi-5-(metoximetil)piridazina, que se obtuvo en (2) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con agua y luego con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Primera vez; disponible por parte de Merck Co., 9385, eluida con hexano:acetato de etilo=5:1, Segunda vez; disponible por parte de Merck Co., 9385, eluida con hexano:acetato de etilo=8:1) para obtener 0,487 g (1,65 mmol, rendimiento: 41,3%) de 3-cloro-5-metoxi-4-(metoximetil)-6-(2-metilfenoxi)piridazina y 0,266 g (0,902 mmol, rendimiento: 22,6%) de 3-cloro-4-metoxi-5-(metoximetil)-6-(2-metilfenoxi)piridazina.

(4) 6-Cloro-5-(metoximetil)-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2378, Etapa D-2)

Se mezclaron 0,354 g (1,20 mmol) de 3-cloro-5-metoxi-4-(metoximetil)-6-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (3), 1,4-dioxano (2 mL), 62 mg (1,49 mmol) de 96% de hidróxido de sodio y agua (8 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y durante 3 horas adicionales bajo reflujo. Se agregó ácido clorhídrico a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 1 y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 0,336 g (1,20 mmol, rendimiento: 100%) de 6-cloro-5-(metoximetil)-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2378).

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 8,92 (1H, brs), 7,45-6,80 (4H, m), 4,39 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,25 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 123-126.

Ejemplo 31

Etil 6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-5-hidroxi-4-piridazinacarboxilato (Compuesto No. 2386)

(1) 3-(2-Terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina

Se mezclaron 5,87 g (39,1 mmol) de 2-terc-butilfenol, dimetilsulfóxido (80 mL) y 4,38 g (39,0 mmol) de t-butoxido de potasio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (60 mL) que contenía 6,92 g (38,7 mmol) de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y a 80°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se

lavarón con agua y luego con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (comercializada por Merck Co., 9385, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 2,66 g (9,09 mmol, rendimiento: 23,5%) de 3-(2-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina y 1,82 g (6,22 mmol, rendimiento: 16,1%) de 6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-4-metoxipiridazina.

(2) *Etil 6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-5-metoxi-4-piridazinacarboxilato (Etapa G-1)*

Se disolvieron 783 mg (2,68 mmol) de 3-(2-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (1), en tetrahidrofuran seco (26 mL). La solución se enfrió a -78°C, a la solución se agregaron 1,20 mL (2,80 mmol) de una solución de N-butil litio-hexano (2,33M) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Se agregaron a la mezcla 0,330 mL (3,45 mmol) de etil clorocarbonato y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 603 mg (1,65 mmol, rendimiento: 61,6%) de etil 6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-5-metoxi-4-piridazinacarboxilato.

(3) *6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-5-hidroxi-4-piridazinacarboxilato de etilo (Compuesto No. 2386, Etapa G-2)*

Se mezclaron 419 mg (1,15 mmol) 6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-5-metoxi-4-piridazinacarboxilato de etilo, que se obtuvo en (2), 1,4-dioxano, solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L (2,0 mL, 2,0 mmol) y dimetilsulfóxido (2,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos y a 80°C durante 4 horas y 30 minutos. Después de dejar reposar para enfriar, la mezcla de reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 337 mg (0,960 mmol, rendimiento: 83,5%) de etil 6-(2-terc-butilfenoxi)-3-cloro-5-hidroxi-4-piridazinacarboxilato (Compuesto No. 2386).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 32

3,6-Bis(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2395)

(1) *3-cloro-5-metoxi-4,6-bis(2-metilfenoxi)piridazina (Etapa D-1)*

Se disolvieron 5,32 g (49,3 mmol) de 2-metilfenol y 1,13 g (49,1 mmol) de sodio en tolueno (100 mL), a la solución se agregaron 5,80 g (27,2 mmol) de 3,4,6-tricloro-5-metoxipiridazina y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) y se volvió a cristalizar desde isopropil éter para obtener 3,0 g (8,4 mmol, rendimiento: 31%) de 3-cloro-5-metoxi-4,6-bis(2-metilfenoxi)piridazina.

(2) *6-Cloro-3,5-bis(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2395, Etapa D-2)*

Se agregaron 0,72 g (2,0 mmol) de 3-cloro-5-metoxi-4,6-bis(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), a una mezcla que comprendía 0,60 mL (4,7 mmol) de cloruro trimetilsililo, 0,60 g (4,0 mmol) de yoduro de sodio acetonitrilo (15 mL) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de cloroformo: metanol) para obtener 0,45 g (1,3 mmol, rendimiento: 65%) de 6-cloro-3,5-bis(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2395).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,32-7,05 (7H, m), 6,91 (1H, br.d, J=7,3 Hz), 2,29 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 110-115.

Ejemplo 33

3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-5-(trimetilsilil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2405)

(1) 3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxi-5-(trimetilsilil)piridazina (Etapa G-1)

Se disolvieron 498 mg (1,70 mmol) de 3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 31 (1), en tetrahidrofuran seco (15 mL). La solución se enfrió a -78°C, se agregaron 1,10 mL (1,87 mmol) de una solución N-butil litio-hexano (1,70M) a la solución y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Se agregaron a la mezcla 0,370 mL (2,91 mmol) de cloruro de trimetilsililo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 596 mg (1,63 mmol, rendimiento: 95,9%) de 3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxi-5-(trimetilsilil)piridazina.

(2) 3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-5-(trimetilsilil)-4-piridazin-ol (Compuesto No. 2405, Etapa G-2)

Se mezclaron 0,17 g (1,1 mmol) de yoduro de sodio, 0,14 mL (1,1 mmol) de cloruro de trimetilsililo y acetonitrilo (3,5 mL) y se agregaron a la mezcla en agitación, 340 mg (0,932 mmol) de 3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-4-metoxi-5-(trimetilsilil)piridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 35 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de sulfito de sodio acuoso saturado y se agregó ácido clorhídrico diluido a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 275 mg (0,783 mmol, rendimiento: 84,0%) de 3-(2-*terc*-butilfenoxi)-6-cloro-5-(trimetilsilil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2405).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,12 (1H, brs), 7,39-6,75 (4H, m), 1,24 (9H, s), 0,31 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 160-163.

Ejemplo 34

6-Bromo-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2411)

(1) 5-cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinol (Etapa P-1)

Se sometió a reflujo durante 5 horas una mezcla que comprendía 578 mg (2,27 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 1 (2), ácido acético (10 mL) y 0,45 g (4,6 mmol) de acetato de potasio. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y, después de agregar 50 ml de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente para obtener 461 mg (1,95 mmol, rendimiento: 85,9%) de 5-cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinol.

(2) 4,6-Dibromo-3-(2-metilfenoxi)piridazina (Etapa P-2)

Se mezclaron 151 mg (0,637 mmol) de 5-cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinol, que se obtuvo en (1), cloroformo (3 mL) y 913 mg (3,18 mmol) de oxibromuro fosforoso y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se agregaron agua y diclorometano a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 176 mg (0,512 mmol, rendimiento: 80,4%) de 4,6-dibromo-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(3) 6-Bromo-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2411, Etapa P-3)

Se disolvieron 114 mg (0,331 mmol) de 4,6-dibromo-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), en dimeilsulfóxido (3 mL), se agregaron 0,80 mL (1,6 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo-éter para obtener 56,0 mg (0,199 mmol, rendimiento: 60,1%) de 6-bromo-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2411).

ES 2 330 089 T3

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,35-7,05 (4H, m), 6,82 (1H, brs), 2,10 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 197-198.

Ejemplo 35

6-Ciclopropil-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2423)

(1) *6-Ciclopropil-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina* (Etapa L-1)

Se agregaron 87,5 mg (0,735 mmol) de propargil bromuro a una solución de tetrahidrofuran (2,94 mL) que contenía 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 mol/l, 1,47 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron 0,74 mL (2,2 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 3 mol/L a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se agregaron sucesivamente a la mezcla 168 mg (0,669 mmol) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 2 (1), y 38,7 mg (0,00334 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se agregó agua a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 121 mg (0,473 mmol, rendimiento: 70,1%) de 6-ciclopropil-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-piridazina.

(2) *6-Ciclopropil-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 2423, Etapa L-2)

Se disolvieron 45,6 mg (0,479 mmol) de 2-hidroxipiridina en dimetilsulfóxido (2 mL), a la solución se agregaron 53,8 mg (0,480 mmol) de terc-butóxido de potasio a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (1 mL) que contenía 112 mg (0,438 mmol) de 6-ciclopropil-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-piridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas y a 80°C durante 15 horas. Además, se agregaron 45,6 mg (0,479 mmol) de 2-hidroxipiridina y 53,8 mg (0,480 mmol) de terc-butóxido de potasio a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se agregó agua y la mezcla resultante se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 28,6 mg (0,118 mmol, rendimiento: 26,9%) de 6-ciclopropil-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2423).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,30-7,01 (4H, m), 6,19 (1H, s), 1,98-1,82 (1H, m), 1,23-1,12 (2H, m), 0,99-0,88 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 214-215.

Ejemplo 36

3-(2-Metilfenoxi)-6-vinil-4-piridazinol (Compuesto No. 2436)

(1) *4-Metoxi-3-(2-metilfenoxi)-6-vinilpiridazina* (Etapa L-1)

Se disolvieron 123 mg (0,490 mmol) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 2 (1), en tolueno (2 mL), se agregaron sucesivamente a la solución a temperatura ambiente 246 mg (0,776 mmol) de tributil-(vinil)estaño y 119 mg (0,103 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se agregaron acetato de etilo (5 mL), agua (3 mL) y fluoruro de sodio a la mezcla, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se agregó acetato de etilo al filtrado, se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=1:2) para obtener 105 mg (0,434 mmol, rendimiento: 88,6%) de 4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-6-vinilpiridazina.

(2) *3-(2-Metilfenoxi)-6-vinil-4-piridazinol* (Compuesto No. 2436, Etapa L-2)

Se disolvieron 33,7 mg (0,354 mmol) de 2-hidroxipiridina en dimetilsulfóxido (1 mL), se agregaron a la solución, a temperatura ambiente, 39,7 mg (0,354 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (1 mL) que contenía 85,8 mg (0,354 mmol) de 4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-6-vinilpiridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se agitó a

ES 2 330 089 T3

temperatura ambiente durante la noche y a 50°C durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se agregó agua y la mezcla resultante se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=1:4) para obtener 51,7 mg (0,227 mmol, rendimiento: 64,1%) de 3-(2-metilfenoxi)-6-vinil-4-piridazinol (Compuesto No. 2436).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,35-7,03 (4H, m), 6,56-6,43 (2H, m), 6,16 (1H, d, J=17,9 Hz), 6,16 (1H, d, J=11,4 Hz), 2,11 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 195-197.

Ejemplo 37

3-(2-Metilfenoxi)-6-(1-propenil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2442)

(1) 6-Alil-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina (Etapa L-1)

Se disolvieron 200 mg (0,797 mmol) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 2 (1), en tolueno (4 mL), se agregaron sucesivamente a la solución, a temperatura ambiente, 305 mg (0,921 mmol) de alil-(tributil)estaño y, 96,8 mg (0,0838 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas y 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y se agregó a la mezcla acetato de etilo, agua y fluoruro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se agregó acetato de etilo al filtrado, se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 62,1 mg (0,243 mmol, rendimiento: 30,5%) de 6-alil-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(2) 3-(2-Metilfenoxi)-6-(1-propenil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2442, Etapa L-2)

Se disolvieron 25,3 mg (0,267 mmol) de 2-hidroxipiridina en dimetilsulfóxido (2 mL), se agregó a la solución, a temperatura ambiente, 29,9 mg (0,267 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (3 mL) que contenía 62,1 mg (0,243 mmol) de 6-alil-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 8 horas y a 130°C durante 5 horas y 30 minutos. Además, se agregaron a la mezcla 25,3 mg (0,267 mmol) de 2-hidroxipiridina y 29,9 mg (0,267 mmol) de terc-butóxido de potasio y se agitó la mezcla resultante a 130°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y después de agregar agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 21,3 mg (0,0880 mmol, rendimiento: 36,2%) de 3-(2-metilfenoxi)-6-(1-propenil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2442).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,32-7,03 (4H, m), 6,75-6,60 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,22-6,10 (1H, m), 2,10 (3H s), 1,86 (3H, br.d, J=6,6 Hz).

Punto de fusión (°C): 208-210.

Ejemplo 38

6-(2,6-dimetilfenoxi)-5-hidroxi-3-piridazinacarbonitrilo (Compuesto No. 2453)

(1) 1-Óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina (Etapa K-1)

Se mezclaron 3,42 g (12,9 mmol) de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina, diclorometano (110 mL) y 3,34 g (15,4 mmol) de 80% de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución helada de sulfato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 2,06 g (7,33 mmol, rendimiento: 56,8%) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina.

ES 2 330 089 T3

(2) 1-óxido de 3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina (Etapa K-2)

Se mezclaron 6,00 g (21,4 mmol) de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (1), metanol (200 mL), 3,0 ml de trietilamina, acetona (5 mL) y 0,5 g de 5% de paladio sobre carbono y la mezcla se agitó utilizando un dispositivo reductor Parr bajo una presión de hidrógeno de 3,5 atm durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con cloroformo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se cristalizó a partir de un solvente mixto de éter-diclorometano para obtener 4,32 g (17,6 mmol, rendimiento: 82,2%) de 1-óxido de 3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina.

(3) 6-(2,6-dimetilfenoxi)-5-metoxi-3-piridazinacarbonitrilo (Etapa M-1)

Se disolvieron 0,720 g (2,92 mmol) de 1-óxido de 3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (2), en N,N-dimetilformamida seca (15 mL), a la solución se agregaron 1,10 mL (8,25 mmol) de trimetilsililcianuro y 2,00 mL (14,4 mmol) de trietilamina y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,675 g (2,65 mmol, rendimiento: 90,8%) de 6-(2,6-dimetilfenoxi)-5-metoxi-3-piridazinacarbonitrilo.

(4) 6-(2,6-dimetilfenoxi)-5-hidroxi-3-piridazinacarbonitrilo (Compuesto No. 2453, Etapa M-2)

Se disolvieron 0,500 g (1,96 mmol) de 6-(2,6-dimetilfenoxi)-5-metoxi-3-piridazinacarbonitrilo, que se obtuvo en (3), en acetonitrilo (5 mL), a la solución se agregaron 0,300 mL (2,36 mmol) de cloruro de trimetilsililo y 0,350 g (2,33 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron 5 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se agregaron 3 ml de 1,4-dioxano y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución de sulfito de sodio acuoso y se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 mol/L. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 0,121 g (0,502 mmol, rendimiento: 25,6%) de 6-(2,6-dimetilfenoxi)-5-hidroxi-3-piridazinacarbonitrilo (Compuesto No. 2453).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11,3 (1H, brs), 7,09-6,99 (4H, m), 1,90 (6H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 39

1-[5-Hidroxi-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]-etanona (Compuesto No. 2455)

(1) 6-(1-Etoxivinil)-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-piridazina (Etapa L-1)

Se disolvieron 321 mg (1,28 mmol) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 2 (1), en tolueno (6,5 mL), se agregaron sucesivamente a la solución 534 mg (1,48 mmol) de (1-etoxivinil)(tributil)estaño, luego 155,3 mg (0,134 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio a temperatura ambiente y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas y 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron a la mezcla acetato de etilo, agua y fluoruro de sodio y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se agregó acetato de etilo al filtrado y se separó la capa orgánica y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 51,8 mg (0,181 mmol, rendimiento: 14,1%) de 6-(1-etoxivinil)-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina.

(2) 1-[5-Hidroxi-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]etanona (Compuesto No. 2455, Etapa L-2)

Se disolvieron 18,4 mg (0,194 mmol) de 2-hidroxipiridina en dimetilsulfóxido (2 mL), se agregaron a la solución 21,7 mg (0,194 mmol) de terc-butóxido de potasio a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (3 mL) que contenía 50,4 mg (0,176 mmol) de 6-(1-etoxivinil)-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-piridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 8 horas y a 130°C durante 5 horas y 30 minutos. Además, se agregaron a la mezcla 18,4 mg (0,194 mmol) de 2-hidroxipiridina, luego 21,7 mg (0,194 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y después de agregar agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo

ES 2 330 089 T3

que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 28,5 mg (0,117 mmol, rendimiento: 66,5%) de 1-[5-hidroxi-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]etanona (Compuesto No. 2455).

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,48-7,05 (5H, m), 2,58 (3H, s), 2,10 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 182-185.

10 Ejemplo 40

3-(2-Metilfenoxi)-6-fenil-4-piridazinol (Compuesto No. 2464)

(1) *4-Metoxi-3-(2-metilfenoxi)-6-fenilpiridazina* (Etapa L-1)

15 Se mezclaron 210 mg (0,837 mmol) de 6-cloro-4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 2 (1), tolueno (4 mL) y agua (0,5 mL), se agregaron sucesivamente, a la mezcla temperatura ambiente, 161 mg (1,32 mmol) de ácido fenilborónico, 365 mg (2,64 mmol) de carbonato de potasio y 102 mg (0,0879 mmol) de tetrakis (trifenilfosfina)paladio y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se filtró a través de Celite y acetato de etilo y se agregó agua al filtrado. se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=3:1) para obtener 146 mg (0,500 mmol, rendimiento: 59,7%) de 4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-6-fenilpiridazina.

25 (2) *3-(2-Metilfenoxi)-6-fenil-4-piridazinol* (Compuesto No. 2464, Etapa L-2)

Se disolvieron 91,9 mg (0,966 mmol) de 2-hidroxipiridina en dimetilsulfóxido (1,5 mL), se agregó a la solución a temperatura ambiente 95,4 mg (0,850 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (1 mL) que contenía 82,8 mg (0,283 mmol) de 4-metoxi-3-(2-metilfenoxi)-6-fenilpiridazina, que se obtuvo en (1), y la mezcla resultante se agitó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar y después de agregar agua, la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 70,8 mg (0,255 mmol, rendimiento: 90,1%) de 3-(2-metilfenoxi)-6-fenil-4-piridazinol (Compuesto No. 2464).

40 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,78-7,66 (2H, m), 7,58-7,48 (3H, m), 7,35-7,08 (4H, m), 6,69 (1H, s), 2,15 (3H s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 236-237.

45 Ejemplo 41

3,6-Bis(2-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2485)

(1) *3,6-Bis(2-fluorofenoxi)piridazina*

50 Se disolvieron 2,69 g (24,0 mmol) de 2-fluorofenol en dimetilsulfóxido (20 mL) y se agregó a la solución a temperatura ambiente 2,69 g (24,0 mmol) de terc-butóxido de potasio. Se agregaron a la mezcla 1,49 g (10,0 mmol) de 2,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se arrastró en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente, el residuo que se obtuvo se lavó con hexano caliente y luego con isopropil éter caliente para obtener 1,71 g (5,70 mmol, rendimiento: 57,0%) de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina.

(2) *1-óxido de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina* (Etapa C-1)

60 Se disolvieron 4,14 g (13,8 mmol) de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina, que se obtuvo en (1), en diclorometano seco (40 mL), se agregaron a la solución 3,19 g (14,8 mmol) de 80% de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución helada de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=3:1) para obtener 2,24 g (7,09 mmol, rendimiento: 51,4%) de 1-óxido de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina.

ES 2 330 089 T3

(3) Se mezclaron 4-cloro-3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina (Etapa C-2) 2,20 g (6,96 mmol) de 1-óxido de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina, que se obtuvo en (2), y 50 ml de oxícloruro fosforoso y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L, agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=10:1) para obtener 1,95 g (5,82 mmol, rendimiento: 83,6%) de 4-cloro-3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina.

(4) 3,6-Bis(2-fluorofenoxi)-4-metoxipiridazina (Etapa C-3)

Se disolvieron 1,44 g (4,30 mmol) de 4-cloro-3,6-bis(2-fluorofenoxi)piridazina, que se obtuvo en (3), en metanol (20 mL), a la solución se agregaron 0,206 g (4,72 mmol) de 55% de hidruro de sodio y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó reposar para enfriar, se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó con hexano:acetato de etilo=10:1) para obtener 1,03 g (3,12 mmol, rendimiento: 72,6%) de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)-4-metoxipiridazina.

(5) 3,6-Bis(2-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2485, Etapa C-4)

Se mezclaron 450 mg (1,36 mmol) de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (4), 77 mg (1,85 mmol) de 96% de hidróxido de sodio, dimetilsulfóxido (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se hizo ácida con ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 0,380 g (1,20 mmol, rendimiento: 88,2%) de 3,6-bis(2-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2485).

¹H-NMR. (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,60-7,08 (8H, m), 6,34 (1H, brs).

Punto de fusión (°C): 228.

Ejemplo 42

(2,4-Diclorofenil)(5-{[5-hidroxi-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona (Compuesto No. 2506)

(1) (5-{[5-Cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)(2,4-diclorofenil)metanona

Se mezclaron 109 mg (0,382 mmol) de (2,4-diclorofenil)(5-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona, 1,62 g (6,35 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-metilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en el Ejemplo 1(2), y 107 mg (0,775 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 130°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 155 mg (0,308 mmol, rendimiento: 80,6%) de (5-{[5-cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)(2,4-diclorofenil)metanona.

(2) (2,4-Diclorofenil)(5-{[5-hidroxi-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona (Compuesto No. 2506, A-3 Etapa)

Se mezclaron 12,3 mg (0,0244 mmol) de (5-{[5-cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)(2,4-diclorofenil)metanona, que se obtuvo en (1), 0,2 ml de dimetilsulfóxido y 0,012 ml de solución 10% (P/V) de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se hizo ácida con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por Merck CO., 1.05744, desarrollada mediante diclorometano:metanol=10:1) para obtener 3,2 mg (0,00784 mmol, rendimiento: 32%) de (2,4-diclorofenil)(5-{[5-hidroxi-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona (Compuesto No. 2506) y 10,5 mg (0,0208 mmol, rendimiento: 85,4%) de 4-{[5-cloro-6-(2-metilfenoxi)-3-piridazinil]oxi}-(2,4-diclorofenil)-metileno]-2,5-dimetil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,36-7,04 (7H, m), 6,20 (1H, brs), 3,64 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Asimismo, los siguientes compuestos se produjeron de acuerdo con los Ejemplos 1 a 42 que se mencionaron anteriormente o mediante los métodos o de acuerdo con los métodos que se describen en los siguientes ejemplos 622 a 646.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 43

3-Fenoxi-4-piridazinol (Compuesto No. 1)

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,66 (1H, brs), 8,21 (1H, d, J=6,6 Hz), 7,09-7,54 (5H, m), 6,38 (1H, d, J=6,6 Hz).

Punto de fusión (°C): 193,5.

10

Ejemplo 44

6-Cloro-3-[2-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 163)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,47-7,35 (1H, m), 7,32-7,02 (3H, m), 6,71 (1H, s), 3,47 (2H, s), 3,21 (3H, s), 0,80-0,70 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 187-190.

20

Ejemplo 45

3-(2-Isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 6)

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,65 (1H, brs), 8,29 (2H, d, J=6,6 Hz), 7,49-6,98 (4H, m), 6,36 (1H, d, J=6,6 Hz), 3,20-2,89 (1H, m, J=6,6 Hz), 1,16 (6H, d, J=6,6 Hz).

Punto de fusión (°C): 181,5-182.

30

Ejemplo 46

6-Cloro-3-[2-(1-metoxiciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 202)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,50-7,10 (4H, m), 6,67 (1H, s), 3,03 (3H, s), 1,00-0,85 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 157-165.

Ejemplo 47

2-[2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto No. 226)

Isómero trans:

45

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40-7,10 (4H, m), 6,75 (1H, s), 2,65-2,50 (1H, m), 1,65-1,45 (3H, m).

Punto de fusión (°C): 203-207.

50

Isómero Cis:

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40-7,15 (4H, m), 6,64 (1H, s), 2,59 (1H, q, J=8,4 Hz), 2,05-1,90 (1H, m), 1,67-1,40 (2H, m).

55

Punto de fusión (°C): 225-227.

Ejemplo 48

6-Cloro-3-fenoxi-4-piridazinol (Compuesto No. 123)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,60-7,00 (5H, m), 6,87 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 222-224.

65

Ejemplo 49

6-Cloro-3-(2-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 124)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,50-7,05 (4H, m), 6,70 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 210-212.

Ejemplo 50

6-Cloro-3-(2-clorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 125)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,70-7,10 (4H, m), 6,95 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 208-212.

Ejemplo 51

3-(2-Bromofenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 126)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,68 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,53-7,10 (3H, m), 6,73 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 201-203.

Ejemplo 52

6-Cloro-3-(2-yodofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 127)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,89 (1H, dd, J=7,7, 1,5 Hz), 7,45 (1H, td, J=7,7, 1,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J=7,7, 1,5 Hz), 7,04 (1H, td, J=7,7, 1,5 Hz), 6,74 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 216-217.

Ejemplo 53

6-Cloro-3-[2-(2-etoxiciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 249)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,26-7,05 (4H, m), 6,68 (1H, s), 3,46 (1H, q, J=5,2 Hz), 3,30-3,15 (2H, m), 2,17-1,96 (1H, m), 1,10 (2H, dd, J=5,2 Hz, 8,5 Hz), 0,93 (3H, t, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 145-152.

Ejemplo 54

6-Cloro-3-[2-(2,2-difluorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 264)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40-7,15 (4H, m), 6,72 (1H, s), 2,85-2,65 (1H, m), 1,90-1,65 (2H, s).

Punto de fusión (°C): 215-216.

Ejemplo 55

6-Cloro-3-(2-etilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 130)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,35-7,15 (3H, m), 7,10-7,02 (1H, m), 6,70 (1H, s), 2,56 (2H, q, J=7,7 Hz), 1,17 (3H, t, J=7,7 Hz).

Punto de fusión (°C): 217-218.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 56

6-Cloro-3-(2-propilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 131)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,45-7,05 (4H, m), 6,90 (1H, s), 3,00-2,35 (2H, m), 1,95-1,26 (2H, m), 1,05-0,68 (3H, m).

Punto de fusión (°C): 170-172.

10

Ejemplo 57

6-Cloro-3-(2-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 132)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,60-7,00 (4H, m), 6,92 (1H, s), 3,11 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,18 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 183.

20

Ejemplo 58

3-(2-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 133)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11,8 (1H, brs), 7,30-6,70 (4H, m), 6,53 (1H, s), 2,60-2,00 (2H, m), 1,80-0,60 (7H, m).

Punto de fusión (°C): 149,5-150.

30

Ejemplo 59

6-Cloro-3-(2-isobutilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 134)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 12,90 (1H, brs), 7,40-6,85 (4H, m), 6,50 (1H, s), 2,25 (2H, d, J=10,0 Hz), 2,20-1,45 (1H, m, J=10,0 Hz), 0,75 (6H, d, J=10,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 151,5-152,5.

40

Ejemplo 60

3-(2-s-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 135)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃+DMF-d₇) δ ppm: 7,35-6,80 (4H, m), 6,60 (1H, s), 3,05-2,50 (1H, m), 1,80-1,25 (2H, m), 1,13 (3H, d, J=6,2 Hz), 0,95-0,50 (3H, m).

Punto de fusión (°C): 158-159.

50

Ejemplo 61

3-(2-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 136)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,55-6,85 (4H, m), 6,91 (1H, s), 5,32 (1H, brs), 1,35 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 215-216.

Ejemplo 62

6-Cloro-3-(2-pentilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 137)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11,70 (1H, brs), 7,40-6,80 (4H, m), 6,50 (1H, s), 2,60-2,20 (2H, m), 1,80-0,60 (9H, m).

65

Punto de fusión (°C): 151,5-152,5.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 63

6-Cloro-3-(2-hexilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 138)

5 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40-6,70 (4H, m), 6,53 (1H, s), 2,70-2,20 (2H, m), 2,00-0,60 (11H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 118-118,5.

10 Ejemplo 64

6-Cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 265)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,55-7,15 (4H, m), 6,69 (1H, s), 2,90 (1H, dd, $J=11,0$, 10,8 Hz), 2,05-1,85 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 158-163.

20 Ejemplo 65

6-Cloro-3-[2-(2,2-dibromociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 266)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,41-7,36 (1H, m), 7,29-7,13 (3H, m), 6,71 (1H, s), 2,97-2,87 (1H, dd, $J=11,0$, 8,4 Hz), 2,21-2,01 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 208-210 (descompuesto).

30 Ejemplo 66

6-Cloro-3-[2-(1-metilciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 144)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40-7,35 (1H, m), 7,22-7,17 (2H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 6,59 (1H, s), 1,25 (3H, s), 0,85-0,60 (2H, m), 0,60-0,45 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 196-198.

40 Ejemplo 67

6-Cloro-3-[2-(1-etilciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 145)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,35-7,10 (3H, m), 6,98 (1H, br.d, $J=7,3$ Hz), 6,59 (1H, s), 1,50 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 1,26 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,67-0,50 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 162-165.

50 Ejemplo 68

6-Cloro-3-{2-[1-(ciclopropil)ciclopropil]fenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 151)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,35-7,29 (1H, m), 7,26-7,10 (2H, m), 7,00-6,92 (1H, m), 6,58 (1H, s), 1,30-1,15 (1H, m), 0,60-0,40 (4H, m), 0,27-0,15 (2H, m), 0,07-0,00 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 180-182.

60 Ejemplo 69

1-{2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil}-ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto No. 173)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,55-7,15 (5H, m), 1,65-1,20 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 63-64.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 70

6-Cloro-3-[2-(1-fenilciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 184)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,65-7,55 (1H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 7,17-6,95 (6H, m), 6,41 (1H, s), 1,19 (4H, s).

Punto de fusión (°C): 172-173.

Ejemplo 71

6-Cloro-3-(2-isopropenilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 304)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,36-7,10 (4H, m), 6,66 (1H, s), 5,06 (1H, br.s), 5,02 (1H, br.s), 2,01 (3H, d, J=1,5 Hz).

Punto de fusión (°C): 187-188.

Ejemplo 72

6-Cloro-3-[2-(2-metilciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 217)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,32-6,97 (4H, m), 6,82 (1H, brs), 1,89-1,78 (0,8H, m), 1,52-1,43 (0,2H, m), 1,05-0,60 (6H, m).

Punto de fusión (°C): 192-208.

Ejemplo 73

6-Cloro-3-[2-(2-etoxiciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 249)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,30-7,05 (4H, m), 6,68 (1H, s), 3,51-3,15 (3H, m), 2,07-1,95 (1H, m), 1,13-1,06 (2H, m), 0,93 (3H, t, J=7,1 Hz).

Punto de fusión (°C): 145-152.

Ejemplo 74

(2E)-3-{2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-fenil}acrilonitrilo (Compuesto No. 306)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,80-7,40 (3H, m), 7,35-7,15 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,30 (1H, d, J=6,9 Hz).

Punto de fusión (°C): 190-192.

Ejemplo 75

6-Cloro-3-[2-(2,2-dimetilciclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 267)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,30-7,10 (4H, m), 1,57 (1H, dd, J=8,4, 6,2 Hz), 0,91-0,85 (1H, m), 0,85 (3H, s), 0,72-0,65 (1H, m), 0,65 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 187-188.

Ejemplo 76

6-Cloro-3-[2-[(cis-2,cis-3-dimetil)-ref-1-ciclopropil]fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 269)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,36-7,11 (4H, m), 6,68 (1H, s), 1,60 (1H, t, J=8,4 Hz), 1,09-0,93 (8H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 77

6-Cloro-3-{2-[(*cis*-2, *trans*-3-dimetil)-*ref*-1-ciclopropil]fenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 270)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,30-7,09 (4H, m), 6,80 (1H, brs), 1,56-1,50 (1H, m), 1,10-0,95 (1H, m), 1,03 (3H, s), 0,80-0,67 (1H, m), 0,71 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 157-160.

10

Ejemplo 78

6-Cloro-3-{2-[(*trans*-2, *trans*-3-dimetil)-*ref*-1-ciclopropil]fenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 271)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,22-6,96 (4H, m), 6,70 (1H, s), 1,18-0,95 (9H, m)

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 181-183.

20 Ejemplo 79

3-{2-[(*ref*-1, *cis*-5, *cis*-6)-*Biciclo*[3.1.0]hex-6-il]fenoxi}-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 272)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,40-7,05 (4H, m), 6,68 (1H, s), 2,05-1,60 (5H, m), 1,53 (2H, s), 1,35-1,20 (1H, m), 0,25-0,05 (1H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 215-240.

30 Ejemplo 80

3-{2-[(*ref*-1, *cis*-5, *trans*-6)-*Biciclo*[3.1.0]hex-6-il]fenoxi}-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 273)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,20-7,10 (2H, m), 7,10-6,90 (2H, m), 6,58 (1H, s), 1,80-1,40 (8H, m), 1,20-1,00 (1H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 137-139.

40 Ejemplo 81

3-{2-[(*ref*-1, *cis*-6, *cis*-7)-*Biciclo*[4.1.0]hept-7-il]fenoxi}-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 274)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,44 (1H, br.d, $J=6,3$ Hz), 7,35-7,10 (3H, m), 6,66 (1H, s), 2,00-1,50 (5H, m), 1,20-1,00 (4H, m), 0,90-0,65 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): >260 .

50 Ejemplo 82

3-{2-[(*ref*-1, *cis*-6, *trans*-7)-*Biciclo*[4.1.0]hept-7-il]fenoxi}-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 275)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,20-7,10 (2H, m), 7,05-6,85 (2H, m), 6,58 (1H, s), 1,90-1,70 (2H, m), 1,60-1,40 (3H, m), 1,30-1,05 (6H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 191-193.

60 Ejemplo 83

6-Cloro-3-{2-[(2,2, *cis*-3-trimetil)-*ref*-1-ciclopropil]fenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 279)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,30-7,00 (4H, m), 6,56 (1H, s), 1,42-1,22 (2H, m), 1,05-0,70 (9H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 118-120.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 84

6-Cloro-3-[2-[(2,2,trans-3-trimetil)-ref-1-ciclopropil]fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 280)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,26-7,06 (4H, m), 6,59 (1H, s), 1,70-1,50 (1H, m), 1,30-1,25 (1H, m), 1,09 (3H, s), 0,96 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 160-162.

Ejemplo 85

6-Cloro-3-(2-ciclobutilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 284)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,43-7,30 (1H, m), 7,30-7,18 (2H, m), 7,08-6,98 (1H, m), 6,69 (1H, s), 3,68-3,50 (1H, m), 2,25-1,70 (6H, m).

Punto de fusión (°C): 188-189.

Ejemplo 86

1-[2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-ciclobutanocarbonitrilo (Compuesto No. 287)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,50-7,20 (5H, m), 2,70-1,80 (6H, m)

Punto de fusión (°C): 213-215.

Ejemplo 87

Ácido 1-[2-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-ciclobutanocarboxílico (Compuesto No. 288)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,42-7,35 (1H, m), 7,35-7,20 (2H, m), 7,08-7,03 (1H, m), 6,66 (1H, s), 2,80-2,45 (4H, m), 2,22-1,95 (1H, m), 1,90-1,70 (1H, m).

Punto de fusión (°C): 173-175

Ejemplo 88

6-Cloro-3-(2-ciclopentilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 292)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,41-7,35 (1H, m), 7,25-7,17 (2H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,70 (1H, s), 3,14-3,06 (1H, m), 1,98-1,52 (8H, m).

Punto de fusión (°C): 178-180.

Ejemplo 89

6-Cloro-3-(2-ciclohexilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 293)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃+DMF-d₇) δ ppm: 7,40-6,70 (4H, m), 6,55 (1H, s), 2,75 (1H, brs), 2,10-0,90 (10H, m).

Punto de fusión (°C): 158-159.

Ejemplo 90

6-Cloro-3-[2-(trifluorometil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 300)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,76-7,27 (4H, m), 6,75 (1H, s), 5,47 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 188.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 91

6-Cloro-3-[2-(1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 305)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,70-6,90 (5H, m), 6,76 (1H, s), 6,50-6,20 (2H, m), 1,81 (3H, d, J=5,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 204-206.

10 Ejemplo 92

3-(2-Alilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 307)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,46-7,24 (4H, m), 6,96 (1H s), 6,20-5,60 (1H, m), 5,20-4,80 (2H, m), 3,46-3,26 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 200-202,5.

20 Ejemplo 93

6-Cloro-3-[2-(1-propynil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 309)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,43-7,32 (2H, m), 7,23-7,16 (2H, m), 6,73 (1H, s), 1,87 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 182-184.

30 Ejemplo 94

6-Cloro-3-[2-(ciclopropilmetil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 311)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,45 (1H, dd, J=7,3, 1,8 Hz), 7,31-7,17 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=7,3, 1,8 Hz), 2,38 (2H, d, J=7,0 Hz), 1,00-0,88 (1H, m), 0,50-0,40 (2H, m), 0,22-0,11 (2H, m)

Punto de fusión (°C): 165-168.

40 Ejemplo 95

3-(2-Bencilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 315)

Punto de fusión (°C): 185-187.

45 Ejemplo 96

6-Cloro-3-[2-(metoximetil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 324)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,47 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 7,42-7,20 (2H, m), 7,15 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 6,83 (1H, brs), 4,35 (2H, s), 3,23 (3H, s)

Punto de fusión (°C): 211-212.

55 Ejemplo 97

6-Cloro-3-[2-(etoximetil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 325)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,47 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 7,42-7,20 (2H, m), 7,16 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 6,82 (1H, brs), 4,38 (2H, s), 3,39 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,03 (3H, t, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 173-174.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 98

6-Cloro-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 329)

5 Punto de fusión (°C): 143-145.

Ejemplo 99

10 *1-[2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-etanona O-metiloxima* (Compuesto No. 334)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,47 (2H, t, J=7,7 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,24 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,85 (1H, brs), 3,76 (2,8H, s), 3,58 (0,2H, s), 2,02 (2,8H, s), 1,99 (0,2H,

15 Punto de fusión (°C): 165-167.

Ejemplo 100

20 *Metil 2-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-benzoato* (Compuesto No. 339)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃+DMF-d₇) δ ppm: 8,10-7,18 (4H, m), 6,80 (1H, s), 5,75 (1H, brs), 3,70 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 188-191.

25

Ejemplo 101

3-([1,1'-Bifenil]-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 344)

30 ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,30-6,70 (10H, m), 6,25 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 98-100.

35 Ejemplo 102

6-Cloro-3-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 348)

40 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,65-7,58 (2H, m), 7,51-7,26 (5H, m), 7,12-7,06 (1H, m), 6,41 (1H, brs).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 103

45

6-Cloro-3-[[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 349)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,71-7,64 (2H, m), 7,55-7,30 (5H, m), 7,20-7,13 (1H, m), 6,43 (1H, s).

50 Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 104

55 *6-Cloro-3-[2-(1-pirrolidinil)fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 355)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,19-6,73 (4H, m), 5,64 (1H, s), 3,32-3,25 (4H, m), 1,91-1,84 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

60

Ejemplo 105

6-Cloro-3-[2-(1H-pirrol-1-il)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 356)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,41-7,27 (4H, m), 6,95-6,93 (2H, m), 6,46 (1H, m), 6,10-6,08 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 106

6-Cloro-3-[2-(2-thienil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 359)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68-7,60 (1H, m), 7,45-7,05 (5H, m), 7,01-6,95 (1H, m), 6,52 (1H, s).

Apariencia: amorfa.

10 Ejemplo 107

6-Cloro-3-[2-(3-thienil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 361)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,46-7,37 (3H, m), 7,30-7,15 (4H, m).

15 Punto de fusión (°C): 207-209.

Ejemplo 108

20 *6-Cloro-3-[2-(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 362)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,09 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J=7,5, 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,50-7,27 (3H, m), 6,55 (1H, s), 6,39 (1H, t, J=2,2 Hz).

25 Apariencia: amorfa.

Ejemplo 109

30 *6-Cloro-3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 364)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,60-7,32 (4H, m), 6,52 (1H, s), 5,86 (1H, s), 2,17 (3H, s), 2,10 (3H, s).

35 Apariencia: amorfa.

Ejemplo 110

40 *6-Cloro-3-[2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 365)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,79 (1H, brs), 7,70-7,35 (5H, m), 7,06 (1H, brs), 6,68 (1H, s).

45 Apariencia: amorfa.

Ejemplo 111

50 *6-Cloro-3-[2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 366)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,75 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,80-7,74 (1H, m), 7,58-7,38 (3H, m), 6,77 (1H, s).

55 Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 112

60 *6-Cloro-3-[2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 367)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,30 (1H, brs), 7,83-7,72 (1H, m), 7,60-7,40 (3H, m), 6,91 (1H, br.d, J=2,6 Hz), 6,78 (1H, s).

65 Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 113

5-*[2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-N,N-dimetil-1H-pirazola-1-sulfonamida* (Compuesto No. 369)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,87 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J=7,3, 1,8 Hz), 7,65-7,35 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=2,6 Hz), 2,86 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 151-152.

Ejemplo 114

3-*[2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-N,N-dimetil-1H-pirazola-1-sulfonamida* (Compuesto No. 368)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,19 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,12 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J=7,3, 2,2 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,50-7,33 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=2,9 Hz), 2,83 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 210-212.

Ejemplo 115

6-Cloro-3-*[2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 370)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,17 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,73 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,47 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,28 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,02 (1H, s), 6,98 (1H, s), 2,56 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 116

3-*[2-(1,3-Benzoxazol-2-il)fenoxi]-6-cloro-4-piridazinol* (Compuesto No. 375)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,31 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Hz), 7,73-7,30 (7H, m), 6,78 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 165-167.

Ejemplo 117

3-*[2-(1,3-Benzotiazol-2-il)fenoxi]-6-cloro-4-piridazinol* (Compuesto No. 376)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,12 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,00-7,84 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,62-7,05 (1H, brs).

Punto de fusión (°C): 215-217.

Ejemplo 118

6-Cloro-3-*[2-(dimetilamino)fenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 379)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,17-6,96 (4H, m), 6,61 (1H, s), 2,75 (6H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 119

6-Cloro-3-*(2-nitrofenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 383)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,16 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,90-7,33 (3H, m), 6,78 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 99-100.

Ejemplo 120

6-Cloro-3-(2-ethynilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 308)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,57-7,41 (2H, m), 7,30-7,20 (2H, m), 6,71 (1H, s), 3,60 (1H,s).

Punto de fusión (°C): 189-191.

Ejemplo 121

6-Cloro-3-(2-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 385)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃+DMF-d₇) δ ppm: 7,30-6,80 (4H, m), 6,55 (1H, s), 3,69 (3H, s)

Punto de fusión (°C): 191-194.

Ejemplo 122

6-Cloro-3-(2-etoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 386)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,26-7,02 (2H, m), 6,98-6,85 (2H, m), 6,57 (1H, s), 5,35 (1H, brs), 3,92 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,18 (t, 3H, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 155-175.

Ejemplo 123

6-Cloro-3-(2-isopropoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 387)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,28-7,10 (3H, m), 6,97 (1H, td, J=7,3, 2,3 Hz), 6,83 (1H, brs), 4,52 (1H, septeto, J=6,2 Hz), 1,07 (6H, d, J=6,2 Hz).

Punto de fusión (°C): 178-1,79.

Ejemplo 124

6-Cloro-3-[2-(difluorometoxi)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 390)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,40 (4H, s), 6,63 (1H, s) 6,53 (1H, t, J=73,8 Hz).

Punto de fusión (°C): 210-212.

Ejemplo 125

6-Cloro-3-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 391)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 7,38-7,20 (4H, m), 6,60 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 215.

Ejemplo 126

6-Cloro-3-[2-(2-metoxietoxi)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 396)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,26-6,93 (4H, m), 6,62 (1H, s), 4,78-4,03 (2H, m), 3,55-3,50 (2H, m), 3,24 (3H, s).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 127

6-Cloro-3-[2-(2-hidroxifenoxi)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 399)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,27-6,75 (8H, m), 6,61 (1H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 128

6-Cloro-3-[2-{2-[(6-cloro-4-etoxi-3-piridazinil)-oxi]fenoxi}fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 400)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,65-6,70 (8H, m), 6,63-6,59 (2H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,50 (3H, t, J=7,0 Hz).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 129

6-Cloro-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 401)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,43-7,11 (4H, m), 6,71 (1H, s), 2,40 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 174-175.

Ejemplo 130

6-Cloro-3-[2-(isopropilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 403)

Punto de fusión (°C): 176-177.

Ejemplo 131

6-Cloro-3-(2-cianofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 330)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,82-7,68 (2H, m), 7,46-7,34 (2H, m), 6,79 (1H, s)

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 132

1-{2-[6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil]oxi}fenil}-etanona (Compuesto No. 336)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,88-7,85 (1H, m), 7,65-7,57 (1H, m), 7,43-7,26 (2H, m), 6,73 (1H, s), 2,50 (3H, br.s).

Punto de fusión (°C): 186-189.

Ejemplo 133

6-Cloro-3-(3-clorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 410)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,45-7,10 (5H, m), 6,72 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 217.

Ejemplo 134

6-Cloro-3-(3-yodofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 412)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,64-7,53 (2H, m), 7,28-6,70 (3H, m).

Punto de fusión (°C): 202-203.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 135

6-Cloro-3-(3-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 413)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,35-6,80 (4H, m), 6,95 (1H, s), 2,35 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 205-208.

10 Ejemplo 136

6-Cloro-3-(3-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 415)

Punto de fusión (°C): 176-177.

15

Ejemplo 137

3-(3-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 416)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,40-6,65 (4H, m), 6,67 (1H, s), 1,27 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 203-207.

25 Ejemplo 138

6-Cloro-3-(3-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 417)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,35-7,20 (1H, m), 6,98-6,85 (3H, m), 6,78 (1H, brs), 2,00-1,88 (1H, m), 0,98-0,87 (2H, m), 0,70-0,60 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 179-181.

35 Ejemplo 139

6-Cloro-3-[3-(trifluorometil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 418)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,70-7,40 (4H, m), 6,95 (1H, s).

40

Punto de fusión (°C): 213-216,.

Ejemplo 140

6-Cloro-3-[3-(2-furil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 419)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 7,55-7,35 (4H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=3,3 Hz), 6,59 (1H, brs), 6,48 (1H, dd, J=3,3, 1,8 Hz).

50

Punto de fusión (°C): 200-202.

Ejemplo 141

3-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]benzonitrilo (Compuesto No. 420)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,70-7,40 (4H, m), 6,75 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 226-229.

60

Ejemplo 142

3-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]benzaldehido (Compuesto No. 421)

65

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 9,96 (1H, s), 7,72-7,53 (3H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 6,54 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 188-192.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 143

1-[3-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil]-etanona (Compuesto No. 422)

5 Punto de fusión (°C): 195-198.

Ejemplo 144

10 *Metil 3-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-benzoato* (Compuesto No. 423)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,00-7,70 (2H, m), 7,70-7,30 (2H, m), 6,75 (1H, s), 3,30 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 207.

15

Ejemplo 145

6-Cloro-3-(3-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 424)

20

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 8,30-7,90 (2H, m), 7,90-7,70 (2H, m), 6,50 (1H, s), 5,80-5,15 (1H, brs).

Punto de fusión (°C): 217-219.

25

Ejemplo 146

6-Cloro-3-(3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 425)

30

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃+DMF-d₇) δ ppm: 7,50-7,10 (1H, m), 6,90-6,60 (3H, m), 6,70 (1H, s), 5,88 (1H, brs), 3,77

Punto de fusión (°C): 199-203.

35

Ejemplo 147

6-Cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 427)

40

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,45-7,38 (2H, m), 7,23-7,15 (2H, m), 6,70 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 226-231.

45

Ejemplo 148

6-Cloro-3-(4-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 430)

50

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,25-6,83 (4H, m), 6,68 (1H, s), 2,25, (3H, s).

Punto de fusión (°C): 261-263.

55

Ejemplo 149

6-Cloro-3-(4-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 432)

Punto de fusión (°C): 233-235.

60

Ejemplo 150

3-(4-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 433)

65

Punto de fusión (°C): 224-225.

Ejemplo 151

6-Cloro-3-(4-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 434)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,15-7,02 (4H, m), 6,82 (1H, brs), 2,01-1,90 (1H, m), 0,99-0,90 (2H, m), 0,70-0,62 (2H, m)

Punto de fusión (°C): 221-227.

Ejemplo 152

6-Cloro-3-(4-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 435)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,26-6,85 (4H, m), 6,80 (1H, brs), 3,81 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 260-263,5.

Ejemplo 153

6-Cloro-3-[4-(trimetilsilil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 436)

Punto de fusión (°C): 197-199.

Ejemplo 154

6-Cloro-3-(2,3-difluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 437)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,24-7,05 (3H, m), 6,73 (1H, s).

Punto de fusión. (C): 188-193.

Ejemplo 155

6-Cloro-3-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 438)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,43-7,21 (3H, m), 6,75 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 187-195.

Ejemplo 156

6-Cloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 441)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,78-7,66 (2H, m), 7,48 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,83 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 185-189.

Ejemplo 157

6-Cloro-3-(2,3-diclorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 443)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,62-7,57 (1H, m), 7,50-7,37 (2H, m), 6,89 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 233-238.

Ejemplo 158

6-Cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 446)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,74-7,55 (3H, m), 6,76 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 170-200.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 159

3-(2-Bromo-3-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 450)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,35 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,27 (1H, dd, J=7,5, 2,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J=7,5, 2,2 Hz), 6,87 (1H, brs), 2,41 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 140-141.

Ejemplo 160

6-Cloro-3-(3-fluoro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 453)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,30-7,15 (1H, m), 7,08-6,85 (2H, m), 6,73 (1H, s), 2,09 (3H, d, J=1,8 Hz).

Punto de fusión (°C): 242-244.

Ejemplo 161

6-Cloro-3-(3-cloro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 454)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,39-7,12 (4H, m), 2,14 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 250-252.

Ejemplo 162

6-Cloro-3-(2,3-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 456)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,22-6,98 (3H, m), 6,77 (1H, s), 2,30 (3H, s), 2,02 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 240-241.

Ejemplo 163

6-Cloro-3-(2-metil-3-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 458)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,89-7,84 (1H, m), 7,58-7,47 (2H, m), 6,90 (1H, brs), 2,25 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 241-244.

Ejemplo 164

6-Cloro-3-(3-metoxi-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 459)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,14 (1H, t, J=8,4 Hz), 6,78 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,63 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,55 (1H, s), 3,83 (3H, s), 2,00 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 224-237.

Ejemplo 165

6-Cloro-3-{3-[6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil]-oxi}-2-metilfenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 460)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,16 (1H, t, J=8,4 Hz), 6,85 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,48 (2H, s), 2,15 (3H, s).

Punto de fusión (°C): >290.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 166

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 472)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,18 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,07-(1H, br.d, $J=7,7$ Hz), 6,91 (1H, br.d, $J=7,7$ Hz), 6,82 (1H, brs), 2,40 (3H, s), 1,43-1,28 (1H, m), 0,79-0,68 (2H, m), 0,59-0,48 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 197-198.

10

Ejemplo 167

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato (Compuesto No. 3856)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,38 (1H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 4,10-3,95 (2H, m), 3,60-3,43 (2H, m), 3,03-2,86 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,06-1,90 (4H, m), 1,80-1,60 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

20

Ejemplo 168

Metil 2-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-6-fluorobenzoato (Compuesto No. 491)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,62 (1H, td, $J=8,4$, 5,6 Hz), 7,23 (1H, t, $J=8,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 3,83 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

30

Ejemplo 169

6-Cloro-3-(3-metil-2-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 498)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,48 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,66 (1H, s), 2,37 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 191-200.

40

Ejemplo 170

6-Cloro-3-(2,3-dimetoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 503)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,14-6,78 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,61 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 199-201.

Ejemplo 171

6-Cloro-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 506)

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,20 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,83 (1H, brs), 2,92 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 2,64 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 2,00 (1H, quintet, $J=7,3$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 230-232.

Ejemplo 172

6-Cloro-3-[(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 507)

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,17 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,88 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,69 (1H, s), 3,35-3,15 (1H, m), 3,10-2,70 (2H, m), 2,40-2,15 (1H, m), 1,80-1,55 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J=7,0$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 232.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 173

6-Cloro-3-[(1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 510)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,21 (1H, dd, J=8,1, 7,3 Hz) 7,09 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,70 (1H, s), 3,30-3,05 (1H, m), 2,85-2,50 (2H, m), 2,40-2,20 (1H, m), 1,70-1,45 (1H, m), 1,29 (3H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 228-230.

10

Ejemplo 174

6-Cloro-3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 513)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,17 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,05 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,69 (1H, s), 2,76 (2H, s), 2,53 (2H, s), 1,13 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 220-223.

20

Ejemplo 175

6-Cloro-3-{spiro[ciclopropano-1,3'-(2',3'-dihidro-1'H-inden)]-4'-iloxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 514)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,15-6,95 (2H, m), 6,75 (1H, dd, J=6,6, 2,6 Hz), 6,66 (1H, s), 3,02 (2H, dd, J=7,7, 7,3 Hz), 2,15-1,95 (2H, m), 1,28-1,15 (2H, m), 0,80-0,70 (2H, m)

Apariencia: amorfa.

30

Ejemplo 176

6-Cloro-3-(4-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 426)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,26-7,05 (4H, m), 6,70 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 241-248.

Ejemplo 177

3-(Biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 505)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,22 (1H, dd, J=8,2, 7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,69 (1H, s), 3,19-3,11 (2H, m), 3,10-3,00 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 145-155.

Ejemplo 178

7-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona O-metiloxima (Compuesto No. 520)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,50-7,15 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=8,1, 7,3 Hz), 6,55 (0,4H, s), 5,77 (0,6H, s), 3,73 (1,8H, s), 3,67 (1,2H, s), 3,15-3,00 (2H, m), 2,90-2,73 (2H, m).

Punto de fusión (°C): >250.

Ejemplo 179

6-Cloro-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftaleniloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 521)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,14 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,98 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,82 (1H, brs), 2,80-2,70 (2H, m), 2,50-2,40 (2H, m), 1,85-1,70 (4H, m).

Punto de fusión. (C): 232-237.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 180

6-Cloro-3-(1-naftilooxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 527)

5 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,10-7,20 (7H, m), 6,85 (1H, s), 6,20 (1H, brs).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 243-245.

10 Ejemplo 181

6-Cloro-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-iloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 528)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,11 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 6,65 (1H, s), 6,60 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,56 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 4,53 (2H, t, $J=8,5$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=8,5$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 219-221.

20 Ejemplo 182

6-Cloro-3-[(3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 529)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,15 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 6,85 (1H, brs), 6,67 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,62 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 4,65 (1H, t, $J=8,8$ Hz), 4,12-4,04 (1H, m), 3,50-3,39 (1H, m), 1,14 (3H, d, $J=7,0$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 238-245.

30 Ejemplo 183

3-(1-benzofuran-4-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 531)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,99 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,52 20 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,87 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 220-225.

40 Ejemplo 184

6-Cloro-3-[(3-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 532)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,44 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,33-7,20 (2H, m), 6,91 (1H, dd, $J=7,0$, 1,5 Hz), 6,61 (1H, s), 2,01 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 218-225.

50 Ejemplo 185

3-(1-benzotien-4-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 534)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,75 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J=8,1$, 7,7 Hz), 7,28 (1H, 35 dd, $J=5,5$, 0,7 Hz), 7,10 (1H, dd, $J=7,7$, 0,7 Hz), 6,64 (1H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 181-183.

60 Ejemplo 186

6-Cloro-3-(8-quinoliniloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 535)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,80 (1H, dd, $J=4,0$, 1,5 Hz), 8,46 (1H, dd, $J=8,4$, 1,5 Hz), 7,93-7,87 (1H, m), 7,70-7,63 (2H, m), 7,57 (1H, dd, $J=8,4$, 4,0 Hz), 6,82 (1H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): >200 (dec.).

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 187

6-Cloro-3-(8-quinoliniloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 536)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,81 (1H, dd, J=4,0, 1,5 Hz), 8,41 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 7,81 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,62-7,52 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,43 (1H, s).

Punto de fusión (°C): >180 (dec.).

10

Ejemplo 188

6-Cloro-3-[(2-metil-1,3-benzoxazol-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 538)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,55-7,32 (2H, m), 7,22-7,10 (1H, m), 6,73 (1H, s), 2,59 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 221-222.

20 Ejemplo 189

6-Cloro-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-iloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 539)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,13-7,08 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,85 (1H, dd, J=8,1, 7,3 Hz), 6,67 (1H, s), 4,54 (2H, t, J=8,4 Hz), 3,30-3,20 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

30 Ejemplo 190

6-Cloro-3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 540)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,08 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,87-6,79 (2H, m), 3,06 (2H, s), 1,37 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 228-229,5.

40 Ejemplo 191

3-(1-Benzofuran-7-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 541)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,73 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,53 (1H, dd, J=7,7, 1,4 Hz), 7,26 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J=7,7, 1,4 Hz), 6,90 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,76 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 201-202.

50 Ejemplo 192

3-(1,3-Benzodioxol-4-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 544)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,94-6,75 (4H, m), 6,01 (2H, s).

Punto de fusión (°C): 206-211.

Ejemplo 193

6-Cloro-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-iloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 547)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,90-6,72 (4H, m), 4,27-4,15 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 218-223,5.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 194

6-Cloro-3-[(2-metil-1,3-benzoxazol-7-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 549)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,52 (1H, dd, $J=8,1, 1,1$ Hz) 7,37 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J=8,1, 1,1$ Hz), 6,76 (1H, s), 2,65 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 197-202.

10

Ejemplo 195

6-Cloro-3-(2,4-diclorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 552)

15 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMF-d_7) δ ppm: 7,55 (1H, t, $J=1,8$ Hz), 7,35 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 6,88 (1H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 233-237.

20 Ejemplo 196

3-(2-Bromo-4-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 556)

25 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,61 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=8,4, 2,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,73 (1H, s), 1,32 (9H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): >202 (dec.).

30 Ejemplo 197

6-Cloro-3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 558)

35 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{CDCl}_3$) δ ppm: 7,40-7,10 (3H, m), 6,65 (1H, s), 2,18 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 235-235,5.

Ejemplo 198

40

6-Cloro-3-(2,4-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 559)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,17-6,98 (3H, m), 6,85 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,07 (3H, s).

45 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 217,5.

Ejemplo 199

50 *6-Cloro-3-(2-etil-4-yodofenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 562)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,59 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 6,75 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,48 (1H, s), 2,65-1,95 (2H, m), 1,16 (3H, t, $J=7,7$ Hz).

55 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 199-201.

Ejemplo 200

60 *3-(4-Bromo-2-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol* (Compuesto No. 566)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,44 (1H, brs), 7,37 (1H, dd, $J=8,0, 2,2$ Hz), 7,00 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 6,73 (1H, s), 3,01 (1H, septeto, $J=6,8$ Hz), 1,15 (6H, d, $J=6,8$ Hz).

65 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 215-225.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 201

3-(2-terc-butil-4-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 567)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,25 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,0, 2,0 Hz), 6,85 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,70 (1H, s), 2,30 (3H, s), 1,35 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 230-236.

10

Ejemplo 202

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-4-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 571)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,05-6,95 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,68 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,90-1,75 (1H, m), 0,90-0,70 (2H, m), 0,70-0,50 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 239.

20

Ejemplo 203

6-Cloro-3-(2-cloro-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 614)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,15 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,70 (1H, s), 2,35 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 170.

30

Ejemplo 204

6-Cloro-3-(5-cloro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 618)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,28 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,21-7,15 (1H, m), 7,16 (1H, s), 6,72 (1H, s), 2,15 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 174-180.

40

Ejemplo 205

6-Cloro-3-(2,5-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 621)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,16 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,90 (1H, s), 6,70 (1H, s), 2,30 (3H, s), 2,10 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 80-83.

50

Ejemplo 206

6-Cloro-3-(5-isopropil-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 623)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,20 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,15-6,98 (1H, m), 6,95 (1H, s), 6,70 (1H, s), 2,88 (1H, s, J=7,5 Hz), 2,10 (3H, s), 1,23 (6H, d, J=7,5 Hz).

Punto de fusión (°C): 168-169.

60

Ejemplo 207

Ácido 3-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-4-metil benzoico (Compuesto No. 626)

Punto de fusión (°C): 238-240.

65

Ejemplo 208

3-(5-Amino-2-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 627)

5 Punto de fusión (°C): >310.

Ejemplo 209

10 *6-Cloro-3-[5-(dimetilamino)-2-metilfenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 628)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,08 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,68 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J=8,4, 2,6 Hz), 6,50 (1H, d, J=2,6 Hz), 2,88 (6H, s), 2,02 (3H, s).

15 Punto de fusión (°C): 181-182.

Ejemplo 210

20 *6-Cloro-3-(5-metoxi-2-metilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 629)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,16 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,78-6,67 (3H, m), 3,75 (3H, s), 2,07 (3H, s).

25 Punto de fusión (°C): 170-172.

Ejemplo 211

30 *6-Cloro-3-(2-etil-5-metoxifenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 635)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,15 (1H, br.d, J=8,0 Hz), 6,74 (1H, brs), 6,73 (1H, br.d, J=8,0 Hz), 6,63 (1H, s), 3,73 (3H, s), 2,46 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,0 Hz).

35 Punto de fusión (°C): 124-126.

Ejemplo 212

40 *6-Cloro-3-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 640)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃+DMF-d₇) δ ppm: 7,50-6,70 (3H, m), 6,58 (1H, s), 3,30-2,60 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,13 (6H, d, J=6,60 Hz).

45 Punto de fusión (°C): 193-195.

Ejemplo 213

50 *6-Cloro-3-(3,5-diisopropilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 642)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,25 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,92 (1H, dd, J=8,0, 1,8 Hz), 6,73 (1H, s), 2,84 (2H, septeto, J=7,0 Hz), 1,18 (6H, d, J=7,0 Hz), 1,12 (6H, d, J=7,0 Hz).

55 Punto de fusión (°C): 231-235.

Ejemplo 214

60 *3-(2-terc-butil-5-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol* (Compuesto No. 650)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,35 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 6,80 (1H, s), 6,70 (1H, s), 2,27 (3H, s), 1,35 (9H, s).

65 Punto de fusión (°C): 226.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 215

6-Cloro-3-(2,5-di-terc-butilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 653)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,50-7,10 (3H, m), 6,94 (1H, s), 4,98 (1H brs), 1,37 (9H, s), 1,28 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 249-258.

10 Ejemplo 216

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 658)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,10-6,85 (3H, m), 6,72 (1H, s), 1,92-1,75 (1H, m), 0,85-0,70 (2H, m), 0,70-0,54 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 227-228.

20 Ejemplo 217

6-Cloro-3-(5-cloro-2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 659)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,19 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,16 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,72 (1H, s), 1,94-1,79 (1H, m), 0,90-0,75 (2H, m), 0,75-0,58 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 194-195.

30 Ejemplo 218

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 662)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,96 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,89 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,68 (1H, s), 2,28 (3H, s), 1,87-1,73 (1H, m), 0,80-0,51 (4H, m)

Punto de fusión (°C): 150-159.

40 Ejemplo 219

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-5-etilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 663)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,01 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,92 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,69 (1H, s), 2,61 (2H, t, J=7,7 Hz), 1,88-1,72 (1H, m), 1,20 (3H, q, J=7,7 Hz), 0,82-0,66 (2H, m), 0,65-0,52 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

50 Ejemplo 220

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-5-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 664)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,05 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Hz), 7,00 (1H, brs), 6,93 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,70 (1H, s), 2,87 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,90-1,72 (1H, m), 1,22 (6H, d, J=7,0 Hz), 0,85-0,68 (2H, m), 0,68-0,52 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 211-212.

60 Ejemplo 221

3-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-4-ciclopropilbenzonitrilo (Compuesto No. 667)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,58-7,48 (2H, m), 7,15 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,74 (1H, s), 2,10-1,90 (1H, m), 1,05-0,93 (2H, m), 0,83-0,70 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 211-212.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 222

6-Cloro-3-[5-fluoro-2-(1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 679)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,61-7,53 (1H, m), 7,03-6,90 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,44-6,19 (2H, m), 1,80 (3H, d, $J=5,5$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 210-217.

10

Ejemplo 223

6-Cloro-3-[5-cloro-2-(1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 680)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,55 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,24-7,17 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,46-6,30 (2H, m), 1,81 (3H, d, $J=5,1$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 221-224.

20

Ejemplo 224

2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-4-(dimetilamino)benzaldehido (Compuesto No. 692)

25 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,78 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 6,81 (1H, s), 6,78-6,46 (2H, m), 3,05 (6H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 124-127.

30

Ejemplo 225

3-(5-Cloro-2-metoxifenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 701)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,23-7,18 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,66 (1H, s), 3,73 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 143-155.

Ejemplo 226

3-(5-Bromo-2-metoxifenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 702)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,39-7,31 (2H, m), 7,02 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,67 (1H, s), 3,74 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 135-137.

Ejemplo 227

50

6-Cloro-3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 557)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,14-6,88 (3H, m), 6,71 (1H, s), 2,16 (3H, s).

55 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 249-250.

Ejemplo 228

60

3-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-4-metoxibenzonitrilo (Compuesto No. 707)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,66 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,71 (1H, s), 3,85 (3H, s).

65 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 187-192.

Ejemplo 229

6-Cloro-3-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 708)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,18 (1H, dd, J=9,2, 2,6 Hz) 8,04 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,27 (1H, d, J=9,2 Hz), 6,59 (1H, s), 3,89 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 230

6-Cloro-3-(2,5-dimetoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 709)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,04-6,99 (1H, m), 6,81-6,78 (2H, m), 6,68 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,70 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 150-152.

Ejemplo 231

6-Cloro-3-(2,6-difluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 710)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,54-7,20 (3H, m), 6,88 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 209-213.

Ejemplo 232

6-Cloro-3-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 711)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,35-7,13 (3H, m), 6,61 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 235.

Ejemplo 233

3-(2-Bromo-6-fluorofenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 712)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,31-7,15 (3H, m), 6,65 (1H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 234

6-Cloro-3-(2-fluoro-6-propilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 716)

Punto de fusión (°C): 134-137.

Ejemplo 235

6-Cloro-3-(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 17)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,35-7,15 (3H, m), 6,89 (1H, brs), 3,02 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,14 (6H, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 215-220.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 236

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 719)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,22-6,96 (2H, m), 6,81-6,71 (1H, m), 6,72 (1H, s), 2,03-1,89 (1H, m), 0,93-0,80 (2H, m), 0,69-0,62 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 200-203.

10

Ejemplo 237

6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-6-fluorofenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 728)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,42 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,26-7,15 (1H, m), 7,07-6,97 (1H, m), 6,46 (1H, s), 4,33 (1H, q, $J=7,0$ Hz), 2,42-2,20 (2H, m), 1,43 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,02 (3H, t, $J=7,0$ Hz)

Propiedad física: amorfo.

20

Ejemplo 238

6-Cloro-3-(2-fluoro-6-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 731)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,03-7,99 (1H, m), 7,78-7,53 (2H, m), 6,89 (1H, s)

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 210 (sublimación).

Ejemplo 239

6-Cloro-3-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 732)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,26 (1H, dd, $J=15,0, 8,1$ Hz), 7,02-6,91 (2H, m), 6,84 (1H, s), 3,75 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 190-194 (sublimación).

Ejemplo 240

6-Cloro-3-(2,6-diclorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 733)

45 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,70-7,10 (3H, m), 6,80 (1H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 265.

Ejemplo 241

50

6-Cloro-3-(2-cloro-6-yodofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 735)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,90 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,12 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,02-6,80 (1H, br.m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 262-264.

Ejemplo 242

60

6-Cloro-3-(2-cloro-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 736)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,50-7,00 (3H, m), 6,75 (1H, s), 2,22 (3H, s).

65 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 235.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 243

6-Cloro-3-(2-cloro-6-etilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 737)

5 Punto de fusión (°C): 194-195.

Ejemplo 244

10 *6-Cloro-3-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 700)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,13-6,94 (3H, m), 6,71 (1H,s), 3,74 (1H,s).

Punto de fusión (°C): 187-191.

15

Ejemplo 245

6-Cloro-3-(2-cloro-6-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 740)

20 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,30 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J=8,1, 7,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J=7,7, 1,5 Hz), 6,76 (1H, s), 2,00-1,84 (1H, m), 0,95-0,80 (2H, m), 0,70-0,60 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 224-225.

25

Ejemplo 246

6-Cloro-3-[2-cloro-6-(2-metil-2-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 746)

30 Punto de fusión (°C): 198-200.

Ejemplo 247

35 *6-Cloro-3-(2-cloro-6-nitrofenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 754)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,12 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,95 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,59 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,76 (1H, s).

40

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 248

6-Cloro-3-(2,6-dibromofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 756)

45

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,65 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,11 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,74 (1H, brs).

Punto de fusión (°C): 274-278.

50

Ejemplo 249

3-(2-Bromo-6-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 758)

55 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,56 (1H, br.d, J=7,7 Hz) 7,36 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 7,16 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,92 (1H, brs), 2,14 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 242-243.

60

Ejemplo 250

3-(2-Bromo-6-etilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 759)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,49 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Hz), 7,14 (1H, t, J=7,9 Hz), 6,75 (1H, s), 2,58 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,5 Hz).

Punto de fusión (°C): 215-217.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 251

3-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-4-metoxibenzonitrilo (Compuesto No. 707)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,66 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,71 (1H, s), 3,85 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 187-192.

10

Ejemplo 252

3-(2-Bromo-6-clorofenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 734)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,64 (1H, dd, $J=1,5$ Hz, 8,1 Hz), 7,52 (1H, dd, $J=1,5$ Hz, 8,0 Hz), 7,21 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 6,76 (1H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 266-274.

20

Ejemplo 253

3-(2-Bromo-6-ciclopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 762)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,51 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,14 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,02 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,89 (1H, s), 1,89-1,75 (1H, m), 0,88-0,75 (2H, m), 0,75-0,58 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 230-232.

30

Ejemplo 254

3-Bromo-2-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-benzonitrilo (Compuesto No. 775)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,00 (1H, dd, $J=8,1, 1,5$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J=8,1, 1,5$ Hz), 7,37 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 6,75 (1H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 188 (dec.).

40

Ejemplo 255

3-(2-Bromo-6-metoxifenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 778)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,26-7,05 (3H, m), 6,70 (1H, s), 3,78 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 220-221.

Ejemplo 256

6-Cloro-3-(2-yodo-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 780)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,70 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,95 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 6,76 (1H, s), 2,20 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 250-252.

Ejemplo 257

6-Cloro-3-(2-etil-6-yodofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 781)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,72 (1H, dd, $J=7,7, 1,5$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=7,7, 1,5$ Hz), 7,00 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 6,76 (1H, s), 2,57 (2H, q, $J=7,7$ Hz), 1,17 (3H, t, $J=7,7$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 242-244.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 258

6-Cloro-3-(2-yodo-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 782)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,70 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,03 (1H, t, J=8,0 Hz), 6,76 (1H, s), 3,01 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,18 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 250-255.

10

Ejemplo 259

3-Bromo-2-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-benzonitrilo (Compuesto No. 775)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,00 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,37 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,75 (1H, s).

Punto de fusión (°C): 188 (dec.).

20

Ejemplo 260

6-Cloro-3-(2-etil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 802)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,12-6,97 (3H, m), 6,52 (1H, s), 2,37 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,95 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,6 Hz).

Apariencia: amorfa.

30

Ejemplo 261

6-Cloro-3-(2-isopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 803)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,23-7,06 (3H, m), 6,72 (1H, s), 2,96 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 2,10 (3H, s), 1,16 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 215-220.

40

Ejemplo 262

3-(2-s-butil-6-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 804)

45 Punto de fusión (°C): 187-189.

Ejemplo 263

50 *6-Cloro-3-[2-(2,2-diclorociclopropil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol* (Compuesto No. 827)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,25 (1H, br.d, J=6,2 Hz), 7,16 (1H, dd, J=7,7, 7,3 Hz), 6,98 (1H, br.d, J=7,7 Hz), 6,72 (1H, s), 2,85 (1H, dd, J=11,0, 10,6 Hz), 2,22 (3H, s).

55 Punto de fusión (°C): 213-215.

Ejemplo 264

60 *6-Cloro-3-(2-metil-6-vinilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 834)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,46 (1H, dd, J=6,6, 2,6 Hz), 7,25-7,05 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J=17,6, 11,4 Hz), 6,70 (1H, s), 5,74 (1H, dd, J=17,6, 1,5 Hz), 5,21 (1H, dd, J=11,4, 1,5 Hz), 2,11 (3H, s).

65 Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 265

6-Cloro-3-(6-ciclopropil-3-fluoro-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1052)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,92-6,70 (3H, m), 2,06 (3H, d, J=2,2 Hz), 1,85-1,70 (1H, m), 0,79-0,45 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 230-231.

10

Ejemplo 266

6-Cloro-3-(2-metil-6-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 844)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,45 (1H, dd, J=8,1, 7,7 Hz), 6,80 (1H, s), 2,20 (3H, s).

Apariencia: estado pastoso.

20

Ejemplo 267

6-Cloro-3-(2-metoxi-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 845)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,10-7,01 (1H, m), 6,79-6,72 (2H, m), 6,55 (1H, s), 3,64 (3H, s), 2,08 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 268

6-Cloro-3-(2,6-dietilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 846)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,21 (1H, brs), 7,02 (3H, brs), 6,47 (1H, s), 2,27 (4H, q, J=7,6 Hz), 0,98 (6H, t, J=7,6 Hz).

Punto de fusión (°C): 181-185.

Ejemplo 269

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-etilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 850)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,11 (2H, d, J=4,8 Hz), 6,85 (1H, t, J=4,8 Hz), 6,71 (1H, s), 2,52 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,87-1,72 (1H, m), 1,16 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,80-0,65 (2H, m), 0,65-0,50 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 270

6-Cloro-3-(2,6-dipropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 890)

Punto de fusión (°C): 191-193.

55

Ejemplo 271

6-Cloro-3-(2,6-diisopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 894)

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,28 (3H, s), 6,80 (1H, s), 2,88 (2H, septeto, J=7,0 Hz), 1,15 (12H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): >285.

65

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 272

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-isopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 896)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,22-7,12 (2H, m), 6,83 (1H, brs), 6,82 (1H, dd, J=6,6, 2,2 Hz), 2,91 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,74-1,63 (1H, m), 1,11 (6H, d, J=7,0 Hz), 0,75-0,71 (2H, m), 0,58-0,50 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 242-245.

Ejemplo 273

6-Cloro-3-(2-isopropil-6-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 911)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,00 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,88 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,54 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,96 (1H, brs), 3,07 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 1,16 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 205-209.

Ejemplo 274

3-(2-terc-butil-6-ciclopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 914)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,28 (1H, br.d, J=8,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,1 y 7,7 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,70 (1H, s), 1,80-1,55 (1H, m), 1,34 (9H, s), 0,85-0,60 (2H, m), 0,50-0,20 (2H, m)

Punto de fusión (°C): 230-231.

Ejemplo 275

6-Cloro-3-(2,6-diciclopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 931)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,08 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,81 (2H, d, J=7,7 Hz), 6,71 (1H, s), 1,95-1,75 (2H, m), 0,85-0,70 (4H, m), 0,70-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 232-234.

Ejemplo 276

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 964)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,13 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,81 (1H, brs), 6,54 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,68 (3H, s), 1,87-1,78 (1H, m), 0,87-0,78 (2H, m), 0,64-0,56 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 194-199.

Ejemplo 277

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-etoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 965)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,84 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 6,71 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 3,97 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,04-1,91 (1H, m), 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz), 0,89-0,79 (2H, m), 0,66-0,60 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 174-179.

Ejemplo 278

6-Cloro-3-[2,6-di[(1E)-1-propenil]fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 979)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,15 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,72 (1H, s), 6,34 (2H, d, J=16,4 Hz), 6,27 (2H, dd, J=16,4, 4,9 Hz), 1,79 (6H, d, J=4,9 Hz)

Punto de fusión (°C): 163-164.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 279

6-Cloro-3-(2,6-dialilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 982)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,20-7,15 (3H, m), 6,70 (1H, s), 5,95-5,75 (2H, m), 5,02-4,87 (4H, m), 3,26 (4H, d, J=6,8 Hz).

Punto de fusión (°C): 131-135.

10

Ejemplo 280

6-Cloro-3-(2,6-dimetoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 987)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,19 (1H t, J=8,3 Hz), 6,79-6,75 (3H m), 3,71 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 199-201.

Ejemplo 281

6-Cloro-3-(3,5-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 998)

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,90-6,65 (4H, m), 2,27 (6H, s).

25

Punto de fusión (°C): 178-182.

Ejemplo 282

30

6-Cloro-3-(3-isopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1000)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,94 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,69 (1H, s), 2,87 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 2,32 (3H, s), 1,23 (6H, d, J=7,0 Hz).

35

Punto de fusión (°C): 204-206.

Ejemplo 283

40

6-Cloro-3-(3,5-diisopropilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1007)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,98 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 2,90 (2H, septeto, J=7,0 Hz), 1,24 (12H, d, J=7,0 Hz).

45

Punto de fusión (°C): 249-253.

Ejemplo 284

50

3-[3,5-Bis(trifluorometil)fenoxi]-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1009)

¹H-NMR (200 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 8,20-7,80 (3H, m), 6,94 (1H, s), 5,50-4,50 (1H, brs).

55

Punto de fusión (°C): 237-242.

Ejemplo 285

60

3-(2-Bromo-3,5-dimetilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1013)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,11 (1H, s), 7,00 (1H, s), 6,86 (1H, brs), 2,37 (3H, s), 2,27 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 240-244.

65

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 286

6-Cloro-3-(2,3,5-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1016)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,90 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,70 (1H, s), 2,30 (6H, s), 2,02 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 223-224.

10 Ejemplo 287

6-Cloro-3-(3,5-dimetil-2-propilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1020)

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,90 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,77 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,53-2,19 (2H, m), 1,57-1,29 (2H, m), 0,86 (3H, t, J=6,6 Hz).

Punto de fusión (°C): 154,5.

20 Ejemplo 288

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3,5-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1023)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,89 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,69 (1H, s), 2,39 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,45-1,28 (1H, m), 0,78-0,67 (2H, m), 0,65-0,51 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 200-203.

30 Ejemplo 289

6-Cloro-3-[3,5-dimetil-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1027)

Punto de fusión (°C): 213-214.

Ejemplo 290

3-(2-Bromo-3,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1040)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,16 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,10 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,72 (1H, s), 2,38 (3H, s), 2,16 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 255-257.

Ejemplo 291

3-(6-Bromo-3-fluoro-2-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1050)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,51 (1H, dd, J=8,8, 5,9 Hz), 7,00 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,96 (1H, s), 2,13 (3H, d, J=2,2 Hz).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 292

3-(6-Bromo-3-cloro-2-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1053)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,47 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,64 (1H, s), 2,24 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 254-260.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 293

6-Cloro-3-(3-cloro-6-ciclopropil-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1055)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,18 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,81 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,64 (1H, s), 2,17 (3H, s), 1,89-1,76 (1H, m), 0,80-0,71 (2H, m), 0,68-0,51 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 233.

10

Ejemplo 294

3-(6-Bromo-2,3-dimetilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1058)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,34 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,99 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,71 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,12 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 263-268.

20

Ejemplo 295

6-Cloro-3-(2,3,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1060)

25 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,0 (2H, s), 6,73 (1H, s), 2,27 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,03 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 228.

30

Ejemplo 296

6-Cloro-3-(6-ciclopropil-2,3-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1061)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,96 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,72 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,69 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,75-0,46 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 229-234.

40

Ejemplo 297

2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-3,4-dimetilbenzaldehido O-metiloxima (Compuesto No. 1063)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,98 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,69 (1H, s), 3,81 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,06 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

50

Ejemplo 298

6-Cloro-3-(6-metoxi-2,3-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1064)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,00 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,78 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,66 (1H, s), 3,69 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,08 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

60

Ejemplo 299

3-(6-Bromo-3-metoxi-2-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1066)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,42 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,69 (1H, s), 3,86 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 246-253.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 300

6-Cloro-3-(6-ciclopropil-3-metoxi-2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1069)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,83 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,66 (1H, s), 3,81 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,78-1,70 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,52-0,47 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 250-253.

10

Ejemplo 301

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1073)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,20 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,68 (1H, s), 2,39 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,50-1,25 (1H, m), 0,90-0,70 (2H, m), 0,70-0,50 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 171-175.

20

Ejemplo 302

3-(2-Alil-6-etil-3-metoxifenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1080)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,11 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,85 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,10-5,30 (1H, m), 5,00-4,60 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,30-3,10 (2H, m), 2,40 (2H, q, J=7,6 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,6 Hz).

Punto de fusión (°C): 183-186.

30

Ejemplo 303

6-Cloro-3-{3,6-dimetil-2-[(metilsulfanil)metil]-fenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 1083)

¹H-NMR (90 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,21-6,90 (2H, m), 6,71 (1H, s), 3,68 (2H, s), 2,38 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,00 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

40

Ejemplo 304

3-[(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1086)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,39 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,05 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,71 (1H, s), 2,94 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,79 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,10-2,00 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

50

Ejemplo 305

6-Cloro-3-[(5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1088)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,11-7,01 (2H, m), 6,83 (1H, brs), 2,88 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,59 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,06 (3H, s), 2,06-1,91 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 222-225.

60

Ejemplo 306

6-Cloro-3-[(5-etil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1089)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,06 (2H, s), 6,71 (1H, s), 2,91 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,67 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,51 (2H, q, J=7,7 Hz), 2,04 (2H, quintet, J=7,3 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,7 Hz).

Punto de fusión (°C): 193-196.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 307

6-Cloro-3-[(5-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1091)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,02 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,79 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,71 (1H, s), 2,90 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,18-1,98 (2H, m), 1,92-1,75 (1H, m), 0,82-0,70 (2H, m), 0,60-0,47 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 218-220.

10

Ejemplo 308

6-Cloro-3-[(6-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1096)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,99 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,72 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,70 (1H, s), 4,53 (2H, t, $J=8,8$ Hz), 3,20 (2H, br.t, $J=8,8$ Hz), 2,15 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 217-219.

20

Ejemplo 309

3-[(6-Bromo-1-benzofuran-7-il)oxi]-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1099)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,75 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,78 (1H, s)

Apariencia: amorfa.

30

Ejemplo 310

6-Cloro-3-[(6-metil-1-benzofuran-7-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1100)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,65 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,75 (1H, s), 2,31 (3H, s).

Apariencia: producto aceitoso.

40

Ejemplo 311

6-Cloro-3-[(6-ciclopropil-1-benzofuran-7-il)oxi]-4-piridazol (Compuesto No. 1102)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,65 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,87 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,81 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,75 (1H, s), 2,10-1,98 (1H, m), 0,98-0,80 (2H, m), 0,80-0,64 (2H, m)

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 175-180.

50

Ejemplo 312

6-Cloro-3-[(5-metil-1-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1109)

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,65 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,73 (1H, s), 6,60 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 2,23 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 222-225.

60

Ejemplo 313

6-Cloro-3-(2,4-diciclopropil-6-fluorofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1115)

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,71-6,65 (2H, m), 6,54 (1H, s), 2,02-1,81 (2H, m), 1,01-0,72 (4H, m), 0,68-0,60 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 314

6-Cloro-3-(2,4-dibromo-3,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1118)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,54 (1H, s), 6,71 (1H, s), 2,56 (3H, s), 2,16 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 241-248.

10 Ejemplo 315

3-(2-Bromo-4,6-dimetilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 1119)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,31 (1H, brs), 7,10 (1H, brs), 6,74 (1H, s), 2,31 (3H, s), 2,17 (3H, s).

15 Punto de fusión (°C): 254-256.

Ejemplo 316

20 *6-Cloro-3-(2-etil-4,6-diiodofenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 1120)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,03 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,74 (1H, s), 2,52 (2H, q, J=7,7 Hz), 1,17 (3H, t, J=7,7 Hz).

25 Punto de fusión (°C): 142-144.

Ejemplo 317

30 *6-Cloro-3-(2,4,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 1122)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,90 (2H, s), 6,71 (1H, s), 2,27 (3H, s), 2,07 (6H, s).

35 Punto de fusión (°C): 235-239.

Ejemplo 318

40 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-4,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 1123)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,88 (1H, brs), 6,69 (1H, s), 6,63 (1H, brs), 2,26 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,80-0,65 (2H, m), 0,65-0,50 (2H, m).

45 Punto de fusión (°C): 215-217.

Ejemplo 319

50 *3-(2-Bromo-3,5,6-trimetilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol* (Compuesto No. 1124)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,13 (1H, s), 6,88 (1H, brs), 2,32 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,01 (3H, s).

55 Punto de fusión (°C): 280-290.

Ejemplo 320

60 *6-Cloro-3-(2,3,5,6-tetrametilfenoxi)-4-piridazinol* (Compuesto No. 1125)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,88 (1H, s), 6,69 (1H, s), 2,22 (6H, s), 1,98 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 278-283.

65

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 321

6-Cloro-3-[(5,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 1129)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,72 (1H, s), 6,68 (1H, s), 2,88 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,70 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,05 (2H, quintet, $J=7,4$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 210-213.

10

Ejemplo 322

6-Cloro-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-iloxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1133)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,95 (1H, s), 6,65 (1H, s), 2,88 (4H, t, $J=7,3$ Hz), 2,68 (4H, t, $J=7,3$ Hz), 2,20-1,90 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

20

Ejemplo 323

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil acetato (Compuesto No. 1140)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40 (1H, s), 7,26-6,98 (4H, m), 2,40 (3H, s), 1,93-1,76 (1H, m), 0,85-0,59 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

30

Ejemplo 324

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil acetato (Compuesto No. 1151)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39 (1H, s), 7,15-7,00 (2H, m), 6,90-6,75 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,90-1,67 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 98-101.

40

Ejemplo 325

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil pivalato (Compuesto No. 1207)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,38 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,81-1,65 (1H, m), 1,41 (9H, s), 0,90-0,50 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 84-87.

50

Ejemplo 326

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil decanoato (Compuesto No. 1251)

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,38 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,93-6,80 (1H, m), 2,67 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,12 (3H, s), 1,85-1,65 (3H, m), 1,55-1,10 (12H, m), 0,95-0,80 (3H, m), 0,80-0,65 (2H, m), 0,65-0,52 (2H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

60

Ejemplo 327

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil ciclopropanocarboxilato (Compuesto No. 1266)

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,43 (1H, s), 7,22-6,98 (4H, m), 2,00-1,75 (2H, m), 1,30-1,08 (4H, m), 0,86-0,51 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 122-125.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 328

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil benzoato (Compuesto No. 1387)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,23-8,18 (2H, m), 7,75-7,50 (3H, m), 7,60 (1H, s) 7,30-7,08 (4H, m), 2,18 (3H, s).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 329

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil benzoato (Compuesto No. 1391)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,20 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,74-7,50 (4H, m), 7,26-7,01 (3H, m), 6,98-6,97 (1H, m), 1,91-1,80 (1H, m), 0,83-0,57 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 330

6-Cloro-3-[4-(trimetilsilil)fenoxi]-4-piridazinil benzoato (Compuesto No. 1396)

Punto de fusión (°C): 100-102,

Ejemplo 331

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil benzoato (Compuesto No. 1417)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,24-8,20 (2H, m), 7,75-7,68 (2H, m), 7,67-7,52 (3H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,82-1,71 (1H, m), 0,75-0,71 (2H, m), 0,62-0,53 (2H, m)

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 332

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1446)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,35-8,08 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,68-7,00 (6H, m), 2,70 (3H, s), 2,21 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 91-93.

Ejemplo 333

6-Cloro-3-(2-isopropilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1448)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,15-8,00 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,75-6,90 (6H, m), 3,40-2,85 (1H, m), 2,69 (3H, s), 1,15 (6H, d, J=7,0 Hz).

Índice de refracción: n_D²² 1,5709.

Ejemplo 334

3-(2-s-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1450)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28-8,05 (1H, m), 7,60-7,05 (7H, m), 7,52 (1H, s), 3,05-2,60 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,70-1,00 (2H, m), 1,10 (3H, d, J=7,0 Hz), 0,90-0,50 (3H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 335

6-Cloro-3-(2-ciclohexilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1455)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30-7,00 (8H, m), 7,54 (1H, s), 2,68 (1H, brs), 2,67 (3H, s), 2,00-1,00 (10H, m).

Punto de fusión (°C): 89-91.

10

Ejemplo 336

3-([1,1'-Bifenil]-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1456)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,20-7,90 (1H, m), 7,60-7,10 (13H, m), 2,58 (3H, s).

Índice de refracción: n_D²⁸ 1,6055.

Ejemplo 337

3-(3-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1457)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28-8,02 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,65-6,85 (7H, m), 2,64 (3H, s), 1,28 (9H, s).

25

Punto de fusión (°C): 63-64.

Ejemplo 338

30

6-Cloro-3-(3-metoxifenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1458)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30-8,00 (1H, m), 7,70-7,10 (4H, m), 7,55 (1H, s), 6,90-6,60 (3H, m), 3,74 (3H, s), 2,64 (3H, s).

35

Punto de fusión (°C): 66-67.

Ejemplo 339

40

6-Cloro-3-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1459)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30-8,00 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,50-6,80 (6H, m), 3,30-2,75 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,15 (6H, d, J=7,00 Hz).

45

Punto de fusión (°C): 95-97.

Ejemplo 340

50

6-Cloro-3-(1-naftilooxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1461)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,20-7,00 (12H, m), 2,65 (3H, s)

55

Punto de fusión (°C): 133-134,

Ejemplo 341

60

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metoxibenzoato (Compuesto No. 1509)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,11-7,89 (2H, m), 7,70-6,80 (6H, m), 7,50 (1H, s), 3,84 (3H, s), 2,10 (3H, s).

65

Punto de fusión (°C): 114-116.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 342

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbenzoato (Compuesto No. 1553)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,07 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,58 (1H, s), 7,40-7,03 (4H, m), 7,36 (2H, d, J=8,0 Hz), 2,51 (3H, s), 2,23 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 105-108.

Ejemplo 343

6-Cloro-3-(2-isopropilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbenzoato (Compuesto No. 1554)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28-7,82 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,51-6,90 (6H, m), 3,30-2,80 (1H, m), 2,46 (3H, s), 1,19 (6H, d, J=7,0 Hz).

Índice de refracción: n_D²² 1,5731.

Ejemplo 344

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4-diclorobenzoato (Compuesto No. 1603)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,58 (1H, s), 7,58-6,92 (6H, m), 2,20 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 81-82,5.

Ejemplo 345

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil metil carbonato (Compuesto No. 1658)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,51 (1H, s), 7,23-6,98 (4H, m), 3,99 (3H, s), 1,91-1,82 (1H, m), 0,84-0,61 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 346

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil etil carbonato (Compuesto No. 1706)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,51 (1H, s), 7,38-7,00 (4H, m), 4,40 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,20 (3H, s), 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 73-74.

Ejemplo 347

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil etil carbonato (Compuesto No. 1710)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,51 (1H, s), 7,26-6,98 (4H, m), 4,40 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,90-1,80 (1H, m), 1,41 (3H, t, J=7,0 Hz), 0,84-0,60 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 348

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil isobutil carbonato (Compuesto No. 1757)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,45 (1H, s), 7,30-7,00 (4H, m), 4,08 (2H, d, J=5,8 Hz), 2,16 (3H, s), 2,20-1,70 (1H, m), 0,96 (6H, d, J=5,8 Hz).

Punto de fusión (°C): 46-47.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 349

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,2,2-tricloroetil carbonato (Compuesto No. 1789)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,52 (1H, s), 7,28-7,03 (4H, m), 4,94 (2H, s), 2,18 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

10 Ejemplo 350

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil fenil carbonato (Compuesto No. 1840)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,50-7,20 (5H, m), 7,20-7,05 (2H, m), 6,92-6,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,88-1,72 (1H, m), 0,80-0,55 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

20 Ejemplo 351

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil dimetilcarbamato (Compuesto No. 1877)

25 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,40-6,92 (4H, m), 3,10 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,19 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 107-109.

30 Ejemplo 352

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil dimetilcarbamato (Compuesto No. 1879)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,22-6,98 (4H, m), 3,13 (3H, s), 3,04 (3H, s), 1,97-1,80 (1H, m), 0,85-0,63 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 137-138.

40 Ejemplo 353

6-Cloro-3-[3-(trifluorometil)fenoxi]-4-piridazinil dimetilcarbamato (Compuesto No. 1881)

45 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60 (1H, s), 7,65-7,22 (4H, m), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 92-93.

Ejemplo 354

50 *6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil dietilcarbamato* (Compuesto No. 1898)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,40-6,92 (4H, m), 3,41 (4H, q, $J=6,2$ Hz), 2,20 (3H, s), 1,27 (6H, t, $J=6,2$ Hz).

55 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 74-75,5.

Ejemplo 355

60 *6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-pirrolidinacarboxilato* (Compuesto No. 1924)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,42-7,02 (4H, m), 3,67-3,37 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,07-1,72 (4H, m).

65 Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 126-127.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 356

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil metanosulfonato (Compuesto No. 1981)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,33-7,06 (4H, m), 3,43 (3H, s), 2,20 (3H, s)

Apariencia: producto aceitoso.

10 Ejemplo 357

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil metanosulfonato (Compuesto No. 1985)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,26-7,23 (2H, m), 7,21-7,02 (2H, m), 3,44 (3H, s), 1,89-1,80 (1H, m), 0,86-0,61 (4H, m)

Punto de fusión (°C): 162-172.

20 Ejemplo 358

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metanosulfonato (Compuesto No. 2010)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,56 (1H, s), 7,18-7,09 (2H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 3,47 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,82-1,68 (1H, m), 0,75-0,69 (2H, m), 0,67-0,55 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

30 Ejemplo 359

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-propanosulfonato (Compuesto No. 2038)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,34-7,05 (4H, m), 3,48 (2H, t, =7,7 Hz), 2,20 (3H, s), 2,10 (2H, sextet, J=7,7 Hz), 1,14 (3H, t, J=7,7 Hz).

Punto de fusión (°C): 72-73.

40 Ejemplo 360

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil 1-propanosulfonato (Compuesto No. 2040)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,28-7,15 (2H, m), 7,12-6,99 (2H, m), 3,52-3,45 (2H, m), 2,17-1,98 (2H, m), 1,92-1,78 (1H, m), 1,11 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,85-0,73 (2H, m), 0,69-0,60 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

50 Ejemplo 361

6-Cloro-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-piridazinil 1-propanosulfonato (Compuesto No. 2042)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,56 (1H, s), 7,26-7,14 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J=7,0, 1,8 Hz), 3,50-3,42 (2H, m), 2,98 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,74 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,17-1,98 (4H, m), 1,12 (3H, t, J=7,3 Hz).

Apariencia: estado pastoso.

60 Ejemplo 362

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-5-yodo-4-piridazinol (Compuesto No. 3849)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,08-7,05 (2H, m), 6,84-6,80 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,86-1,75 (1H, m), 0,81-0,65 (2H, m), 0,60-0,52 (2H, m)

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 363

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil trifluorometanosulfonato (Compuesto No. 2106)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,52 (1H, s), 7,19-7,09 (2H, m), 6,96-6,89 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,81-1,67 (1H, m), 0,73-0,58 (4H, m)

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 64-67.

10

Ejemplo 364

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil bencenosulfonato (Compuesto No. 2147)

15 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,10-7,83 (2H, m), 7,80-7,40 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,30-7,00 (3H, m), 6,90-6,60 (1H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 91,5-92.

20

Ejemplo 365

6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil bencenosulfonato (Compuesto No. 2151)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,02-7,98 (2H, m), 7,78-7,70 (1H, m), 7,62-7,54 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,26-7,09 (2H, m), 6,98-6,93 (1H, m), 6,78-6,69 (1H, m), 1,68-1,54 (1H, m), 0,74-0,52 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

30

Ejemplo 366

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bencenosulfonato (Compuesto No. 2176)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,07-8,01 (2H, m), 7,80-7,71 (1H, m), 7,65-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,11-6,99 (2H, m), 6,80 (1H, dd, $J=4,4$, 2,4 Hz), 1,93 (3H, s), 1,61-1,45 (1H, m), 0,65-0,45 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 105-106.

40

Ejemplo 367

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-clorobencenosulfonato (Compuesto No. 2198)

45 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,94 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,23-7,09 (3H, m), 6,90-6,60 (1H, m), 2,93 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 93-94.

50

Ejemplo 368

3-(2-Isopropilfenoxi)-4-piridazinil 4-clorobencenosulfonato (Compuesto No. 2199)

55 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,91 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,55 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,50-7,00 (3H, m), 6,80-6,60 (1H, m), 3,20-2,50 (1H, m), 1,14 (6H, d, $J=7,0$ Hz).

Índice de refracción: n_D^{22} 1,5315.

60

Ejemplo 369

3-(2-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 4-clorobencenosulfonato (Compuesto No. 2200)

65 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,05-7,05 (8H, m), 6,70-6,40 (1H, m), 1,26, (9H, s)

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 83,5-84,5.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 370

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2220)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,32-6,95 (4H, m), 6,85-6,55 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,98 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 102-104.

Ejemplo 371

6-Cloro-3-(2-etilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2221)

Índice de refracción: n_D²⁸ 1,5847.

Ejemplo 372

6-Cloro-3-(2-isopropilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2222)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00-6,50 (8H, m), 7,55 (1H, s), 2,85 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 2,42 (3H, s), 1,11 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 99-100.

Ejemplo 373

3-(2-s-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2223)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,98-6,50 (8H, m), 7,52 (1H, s), 2,99-2,31 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,82-0,95 (2H, m), 1,08 (3H, d, J=7,0 Hz), 0,90-0,35 (3H, m).

Punto de fusión (°C): 65-66.

Ejemplo 374

3-(2-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2224)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,98-7,00 (7H, m), 7,61 (1H, s), 6,78-6,45 (1H, m), 2,40 (3H, s), 1,29 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 98-99.

Ejemplo 375

5,6-Dicloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 3837)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,08-7,06 (2H, m), 6,85-6,80 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,87-1,78 (1H, m), 0,81-0,72 (2H, m), 0,64-0,52 (2H, m)

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 376

6-Cloro-3-(2-ciclohexilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2230)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00-6,50 (8H, m), 7,50 (1H, s), 2,50 (1H, brs), 2,40 (3H, s), 2,00-0,90 (10H, m).

Punto de fusión (°C): 120-121.

Ejemplo 377

3-([1,1'-Bifenil]-2-iloxi)-6-cloro-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2231)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,80-6,60 (14H, m), 2,42 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 106-108.

Ejemplo 378

6-Cloro-3-(2-metoxifenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2232)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00-6,70 (8H, m), 7,56 (1H, s), 3,62 (3H, s), 2,44 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 153-157.

Ejemplo 379

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil propionato (Compuesto No. 1160)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,39 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,72 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,12 (3H, s), 1,82-1,68 (1H, m), 1,31 (3H, t, J=7,6 Hz), 0,77-0,53 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 75-77.

Ejemplo 380

6-Cloro-3-(3-clorofenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2234)

Índice de refracción: n_D²⁸ 1,5970.

Ejemplo 381

3-(3-terc-butilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2235)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,73 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,49 (1H, s), 7,23 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,14 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,90-6,45 (3H, m), 2,38 (3H, s), 1,26 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 56-57.

Ejemplo 382

6-Cloro-3-[3-(trifluorometil)fenoxi]-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2236)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,95-6,93 (9H, m), 2,40 (3H, s).

Índice de refracción: n_D^{25,5} 1,5556.

Ejemplo 383

6-Cloro-3-(3-cianofenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2237)

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,85 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,70-7,00 (7H, m), 2,49 (3H, s).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 384

6-Cloro-3-(3-metoxifenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2238)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,90-6,30 (8H, m), 7,47 (1H, s), 3,71 (3H, s), 2,40 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 89-90.

10 Ejemplo 385

6-Cloro-3-(1-naftilooxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2240)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,90-6,80 (12H, m), 2,38 (3H, s).

15 Punto de fusión (°C): 92-94.

Ejemplo 386

20 *3-(2-Bromo-4-terc-butilfenoxi)-6-cloro-6-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato* (Compuesto No. 2245)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,89 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,62-7,18 (3H, m), 6,84 (2H, d, J=8,4 Hz), 2,43 (3H, s), 1,29 (9H, s)

25 Punto de fusión (°C): 110-112.

Ejemplo 387

30 *6-Cloro-3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato* (Compuesto No. 2246)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,95-7,75 (2H, m), 7,60-7,00 (5H, m), 6,80-6,60 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,00 (3H, s).

35 Punto de fusión (°C): 115-116.

Ejemplo 388

40 *6-Cloro-3-(2,4-dimetilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato* (Compuesto No. 2247)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,94-7,78 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,41-7,23 (2H, m), 7,02-6,53 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,96 (3H, s).

45 Punto de fusión (°C): 80-81.

Ejemplo 389

50 *3-(4-Bromo-2-isopropilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato* (Compuesto No. 2248)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,80 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,45-7,10 (3H, m), 6,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 2,85 (1H, septeto, J=6,8 Hz), 2,43 (3H, s), 1,10 (6H, d, J=6,8 Hz).

55 Punto de fusión (°C): 119-122.

Ejemplo 390

60 *6-Cloro-3-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato* (Compuesto No. 2249)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00-6,80 (6H, m), 7,56 (1H, s), 6,46 (1H, brs), 2,95-2,50 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,09, (6H, d, J=7,0 Hz).

65 Punto de fusión (°C): 90-92.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 391

6-Cloro-3-(2,6-dimetilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato (Compuesto No. 2263)

5 Punto de fusión (°C): 89-90.

Ejemplo 392

10 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbencenosulfonato* (Compuesto No. 2265)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,90 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,11-7,01 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J=6,6, 2,6 Hz), 2,47 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,59-1,46 (1H, m), 0,64-0,45 (4H, m).

15 Punto de fusión (°C): 85-87.

Ejemplo 393

20 *6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-nitrobencenosulfonato* (Compuesto No. 2287)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,41 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,33 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,61 (1H, s), 7,30-7,02 (3H, m), 6,95-6,63 (1H, m), 2,03 (3H, s).

25 Punto de fusión (°C): 166-169.

Ejemplo 394

30 *6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil 4-nitrobencenosulfonato* (Compuesto No. 2289)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,39 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,23 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,20-7,09 (2H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 6,77-6,73 (1H, m), 1,67-1,59 (1H, m), 0,78-0,54 (4H, m).

35 Punto de fusión (°C): 158.

Ejemplo 395

40 *6-Cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinil dimetilsulfamato* (Compuesto No. 2351)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,60 (1H, s), 7,26-7,01 (4H, m), 3,09 (6H, s), 1,95-1,78 (1H, m), 0,85-0,63 (4H, m).

45 Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 396

50 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilpropanoato* (Compuesto No. 1172)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,38 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 2,93 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 2,13 (3H, s), 1,80-1,66 (1H, m), 1,36 (6H, d, J=7,0 Hz), 0,78-0,56 (4H, m).

55 Punto de fusión (°C): 38-39.

Ejemplo 397

60 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil pentanoato* (Compuesto No. 1178)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,38 (1H, s), 7,13-7,00 (2H, m), 6,90-6,77 (1H, m), 2,68 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,12 (3H, s), 1,88-1,65 (3H, m), 1,60-1,35 (2H, m), 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,80-0,50 (4H, m).

65 Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 398

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-metilbutanoato (Compuesto No. 1184)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (1H, s), 7,14-7,07 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,55 (2H, d, J=7,0 Hz), 2,27 (1H, br. septeto, J=6,8 Hz), 2,12 (3H, s), 1,80-1,67 (1H, m), 1,07 (6H, d, J=6,6 Hz), 0,77-0,55 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 71-74.

10

Ejemplo 399

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil pentadecanoato (Compuesto No. 1260)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (1H, s), 7,10-7,00 (2H, m), 6,87-6,77 (1H, m), 2,66 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,12 (3H, s), 1,85-1,65 (3H, m), 1,35-1,18 (22H, m), 0,95-0,82 (3H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 35-37.

20

Ejemplo 400

6-Cloro-3-fenoxi-5-(trimetilsilil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2402)

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ ppm: 12,0 (1H, brs), 7,30-6,81 (5H, m), 0,28 (9H, s).

Punto de fusión (°C): 119-120.

Ejemplo 401

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil ciclobutanocarboxilato (Compuesto No. 1286)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,38 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,89-6,79 (1H, m), 3,58-3,40 (1H, m), 2,60-1,85 (6H, m), 2,13 (3H, s), 1,82-1,67 (1H, m), 0,80-0,67 (2H, m), 0,64-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 402

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil ciclohexanocarboxilato (Compuesto No. 1298)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,78-2,60 (1H, m), 2,12 (3H, s), 1,90-1,20 (10H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): producto aceitoso.

Ejemplo 403

3-(2-Isopropilfenoxi)-6-metil-4-piridazinol (Compuesto No. 2418)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40-7,35 (1H, m), 7,25-7,16 (2H, m), 7,04-6,98 (1H, m), 6,43 (1H, s), 3,06 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 2,36 (3H, s), 1,18 (6H, d, J=7,0 Hz).

Punto de fusión (°C): 259-260.

Ejemplo 404

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-bromobutanoato (Compuesto No. 1334)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,44 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 4,45 (1H, t, J=7,6 Hz), 2,22 (1H, dq, J=7,3, 7,6 Hz), 2,13 (3H, s), 1,81-1,69 (1H, m), 1,17 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,74-0,69 (2H, m), 0,58-0,56 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 405

3-(2-Isopropilfenoxi)-6-(trifluorometil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2431)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60-6,70 (4H, m), 6,87 (1H, s), 2,97 (1H, septeto, $J=7,0$ Hz), 1,10 (6H, d, $J=7,0$ Hz).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 126,5.

10

Ejemplo 406

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-clorobutanoato (Compuesto No. 1340)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 3,68 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,91 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,31-2,18 (2H, m), 2,11 (3H, s), 1,79-1,65 (1H, m), 0,80-0,67 (2H, m), 0,63-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20

Ejemplo 407

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-metil-2-butenatoato (Compuesto No. 1358)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,44 (1H, s), 7,12-7,05 (2H, m), 6,88-6,80 (1H, m), 5,99-5,97 (1H, m), 2,26 (3H, d, $J=1,1$ Hz), 2,13 (3H, s), 2,04 (3H, d, $J=1,1$ Hz), 1,83-1,70 (1H, m), 0,77-0,64 (2H, m), 0,60-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30

Ejemplo 408

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil (2E)-3-fenil-2-propenoato (Compuesto No. 1364)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,96 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,48-7,43 (3H, m), 7,09-7,05 (2H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,66 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 2,16 (3H, s), 1,83-1,75 (1H, m), 0,79-0,54 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

40

Ejemplo 409

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metil succinato (Compuesto No. 1382)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,44 (1H, s), 7,08-7,02 (2H, m), 6,88-6,74 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,01 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,78 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,11 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

50

Ejemplo 410

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-clorobenzoato (Compuesto No. 1441)

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,14 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,59-7,39 (3H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 6,88-6,80 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

60

Ejemplo 411

3-(2-Metilfenoxi)-6-(2-thienil)-4-piridazinol (Compuesto No. 2478)

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,56-7,48 (2H, m), 7,21-7,00 (4H, m), 6,97-6,90 (1H, m), 6,69 (1H, s), 2,11 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 86-87.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 412

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilbenzoato (Compuesto No. 1481)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,20 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,40-7,28 (2H, m), 7,10-7,00 (2H, m), 6,90-6,88 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,82-0,65 (2H, m), 0,65-0,50 (2H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 413

3,6-Bis(2-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2492)

¹H-NMR (60 MHz, DMF-d₇) δ ppm: 7,40-6,90 (8H, m), 5,79 (1H, s), 2,19 (6H, brs)

Punto de fusión (°C): 247-250.

Ejemplo 414

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metoxibenzoato (Compuesto No. 1522)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,09 (1H, dd, J=7,9, 2,0 Hz), 7,68-7,57 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,15-7,03 (4H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,96-1,72 (1H, m), 0,78-0,65 (2H, m), 0,65-0,51 (2H, m).

Apariencia: estado gomoso.

Ejemplo 415

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-metilbenzoato (Compuesto No. 1531)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,05-8,00 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,55-7,38 (2H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 6,88-6,80 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,90-1,68 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 416

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-clorobenzoato (Compuesto No. 1537)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,16 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,54 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,14-7,07 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,84-1,69 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,62-0,55 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 417

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-bromobenzoato (Compuesto No. 1543)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,07 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,12-7,03 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,67 (1H, m), 0,78-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 418

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-yodobenzoato (Compuesto No. 1549)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,94 (2H, s), 7,93 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,12-7,09 (2H, m), 6,89-6,87 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,84-1,73 (1H, m), 0,79-0,70 (2H, m), 0,62-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 419

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metilbenzoato (Compuesto No. 1566)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,10 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,34 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,12-7,03 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,85-1,71 (1H, m), 0,78-0,65 (2H, m), 0,62-0,52 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 77,5-78.

10 Ejemplo 420

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-terc-butilbenzoato (Compuesto No. 1575)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,15 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,56 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,09-7,06 (2H, m), 6,86-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,37 (9H, s), 1,82-1,73 (1H, m), 0,76-0,69 (2H, m), 0,60-0,56 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 139-142.

20 Ejemplo 421

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-nitrobenzoato (Compuesto No. 1593)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,41 (4H, s), 7,61 (1H, s), 7,14-7,08 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,81-1,70 (1H, m), 0,80-0,71 (2H, m), 0,62-0,54 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

30 Ejemplo 422

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metoxibenzoato (Compuesto No. 1599)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,17 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,12-7,04 (2H, m), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,88-6,82 (1H, m), 3,90 (1H, s), 2,16 (3H, s), 1,85-1,71 (1H, m), 0,78-0,69 (2H, m), 0,60-0,52 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

40 Ejemplo 423

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4-diclorobenzoato (Compuesto No. 1616)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,11 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,60-7,57 (2H, m), 7,42 (1H, dd, $J=8,4, 2,2$ Hz), 7,14-7,08 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,78-0,67 (2H, m), 0,63-0,54 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

50 Ejemplo 424

6-Cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dim-etil-1H-pirazol-5-il ftalato (Compuesto No. 1620)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,98-7,94 (1H, m), 7,88-7,84 (1H, m), 7,81-7,71 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,28-7,17 (6H, m), 7,08-7,03 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,15 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 425

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinoato de potasio (Compuesto No. 3811)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,05-6,95 (2H, m), 6,83-6,72 (1H, m), 6,47 (1H, s), 2,00-1,83 (1H, m), 0,80-0,64 (2H, m), 0,64-0,48 (2H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 187-189.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 426

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il isoftalato (Compuesto No. 1631)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,61 (1H, t, J=1,5 Hz), 8,54-8,47 (1H, m), 8,22-8,16 (1H, m), 7,71 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,61 (1H, s), 7,15-6,96 (4H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,88-1,72 (1H, m), 0,83-0,71 (2H, m), 0,64-0,53 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 427

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-furoato (Compuesto No. 1643)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,74-7,73 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=3,7, 0,7 Hz), 7,13-7,04 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 6,65-6,63 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,71 (1H, m), 0,78-0,69 (2H, m), 0,62-0,52 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 428

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 1649)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,07-8,05 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,24-7,20 (1H, m), 7,13-7,06 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,83-1,71 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 429

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil isobutil carbonato (Compuesto No. 1770)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,49 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 4,13 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,14 (3H, s), 2,09 (1H, br. septeto, J=7,0 Hz), 1,88-1,68 (1H, m), 1,01 (6H, d, J=7,0 Hz), 0,78-0,52 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 72-74.

Ejemplo 430

Alil 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil carbonato (Compuesto No. 1811)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,50 (1H, s), 7,15-7,06 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 6,10-5,90 (1H, m), 5,51-5,35 (2H, m), 4,84-4,80 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,78-0,53 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 431

Dimetilcarbamato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo (Compuesto No. 1891)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,56 (1H, s), 7,13-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,05 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,85-1,71 (1H, m), 0,78-0,54 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 136-138.

Ejemplo 432

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil dietilcarbamato (Compuesto No. 1911)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,10-7,07 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 3,48 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,41 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,15 (3H, s), 1,82-1,72 (1H, m), 1,29 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,23 (3H, t, J=7,0 Hz), 0,74-0,57 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 119-121.

Ejemplo 433

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil diisopropilcarbamato (Compuesto No. 1920)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,61 (1H, s), 7,10-7,00 (2H, m), 6,90-6,85 (1H, m), 4,20-3,90 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,87-1,67 (1H, m), 1,45-1,20 (12H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 103-105.

10

Ejemplo 434

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-tiofenosulfonato (Compuesto No. 3792)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,89-7,82 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,22-7,13 (1H, m), 7,13-7,02 (2H, m), 6,84-6,79 (1H, m), 1,99 (3H, s), 1,69-1,53 (1H, m), 0,70-0,48 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

20

Ejemplo 435

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metil(fenil)carbamato (Compuesto No. 1946)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,40-7,25 (6H, m), 7,11-7,08 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 3,42 (3H, br.s), 2,15 (3H, br.s), 1,82-1,68 (1H, m), 0,71-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

30

Ejemplo 436

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil difenilcarbamato (Compuesto No. 1952)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,45-7,28 (11H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,79-1,66 (1H, m), 0,69-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

40

Ejemplo 437

O-[6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] S-metil tiocarbonato (Compuesto No. 1958)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,47 (1H, s), 7,13-7,06 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,83-1,69 (1H, m), 0,78-0,65 (2H, m), 0,63-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

50

Ejemplo 438

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil etanosulfonato (Compuesto No. 2034)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,92-6,82 (1H, m), 3,58 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,15 (3H, s), 1,82-1,68 (1H, m), 1,64 (3H, t, J=7,4 Hz), 0,78-0,52 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 96-97.

60

Ejemplo 439

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-propanosulfonato (Compuesto No. 2051)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,18-7,05 (2H, m), 6,94-6,83 (1H, m), 3,53 (2H, t, J=7,7 Hz), 2,20-2,00 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,82-1,67 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=7,7 Hz), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 70,5-71,5.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 440

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-propanosulfonato (Compuesto No. 2060)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,18-7,07 (2H, m), 6,93-6,82 (1H, m), 3,75 (1H, septeto, 7,0 Hz), 2,15 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 1,65 (6H, d, J=7,0 Hz), 0,78-0,50 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

10 Ejemplo 441

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-octanosulfonato (Compuesto No. 2066)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,15-7,07 (2H, m), 6,89-6,85 (1H, s), 3,60-3,50 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,15-1,98 (2H, m), 1,83-1,67 (1H, m), 1,58-1,15 (10H, m), 0,95-0,83 (3H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20 Ejemplo 442

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil clorometanosulfonato (Compuesto No. 2072)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,18-7,09 (2H, m), 6,92-6,85 (1H, m), 5,02 (2H, s), 2,16 (3H, s), 1,83-1,68 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30 Ejemplo 443

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,2,2-trifluoroetanosulfonato (Compuesto No. 2136)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,19-7,05 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J=6,6, 2,9 Hz), 4,39 (2H, q, J=8,2 Hz), 2,15 (3H, s), 1,80-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

40 Ejemplo 444

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-clorobencenosulfonato (Compuesto No. 2212)

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,01-7,92 (2H, m), 7,62-7,53 (3H, m), 7,13-7,00 (2H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,58-1,45 (1H, m), 0,70-0,45 (4H, m).

Apariencia: estado gomoso.

50 Ejemplo 445

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-nitrobencenosulfonato (Compuesto No. 2300)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,50-8,39 (2H, m), 8,33-8,20 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,15-7,00 (2H, m), 6,85-6,75 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,65-1,45 (1H, m), 0,75-0,45 (4H, m).

Apariencia: estado gomoso.

60 Ejemplo 446

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metoxibencenosulfonato (Compuesto No. 2309)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,99-7,91 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,11-6,98 (4H, m), 6,80 (1H, dd, J=2,6 Hz, 6,6 Hz), 3,90 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,60-1,45 (1H, m), 0,70-0,45 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 447

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (Compuesto No. 2315)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,13-6,98 (4H, m), 6,85-.75 (1H, m), 2,70 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,65-1,45 (1H, m), 0,78-0,44 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 448

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato (Compuesto No. 2321)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,52 (1H, s), 7,28-7,20 (2H, m), 7,10-6,98 (2H, m), 6,85-6,75 (1H, m), 4,16 (2H, septeto, J=6,6 Hz), 2,93 (1H, septeto, J=6,6 Hz), 1,93 (3H, s), 1,75-1,50 (1H, m), 1,35-1,20 (18H, m), 0,75-0,45 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 449

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il 1,2-benceno-disulfonato (Compuesto No. 2327)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,52-8,40 (1H, m), 8,15-8,07 (1H, m), 8,00-7,82 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,18 (2H, s), 7,15-6,97 (3H, m), 6,79 (1H, dd, J=7,0, 2,6 Hz), 3,84 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,75-1,57 (1H, m), 0,74-0,45 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 450

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-cloro-3-nitrobencenosulfonato (Compuesto No. 3786)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,18 (1H, dd, J=8,8, 2,2 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,13-7,06 (2H, m), 6,84-6,79 (1H, m), 1,98 (3H, s), 1,61-1,48 (1H, m), 0,68-0,52 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 451

6-Cloro-3-[2-(2-cloro-2-fluorociclopropil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2519)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,42-7,15 (4H, m), 6,70 (1H, s), 2,80-2,62 (1H, m), 2,18-1,65 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 175-177.

Ejemplo 452

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,5-diclorobencenosulfonato (Compuesto No. 3780)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,09-8,08 (1H, m), 7,61-7,52 (3H, m), 7,12-7,01 (2H, m), 6,81-6,76 (1H, m), 1,98 (3H, s), 1,67-1,49 (1H, m), 0,82-0,60 (2H, m), 0,58-0,48 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 453

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 10H-fenotiazina-10-carboxilato (Compuesto No. 3720)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,76-7,67 (3H, m), 7,49-7,40 (3H, m), 7,40-7,23 (3H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 6,95-6,83 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,88-1,70 (1H, m), 0,85-0,57 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 454

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 9H-carbazol-9-carboxilato (Compuesto No. 3714)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,40 (2H, d, J=7,4 Hz), 8,02 (2H, d, J=7,0 Hz), 7,99 (1H, s), 7,60-7,35 (4H, m), 7,13-7,03 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,90-1,73 (1H, m), 0,84-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 157-159.

Ejemplo 455

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinacarboxilato (Compuesto No. 3708)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,32-7,02 (6H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 4,86 (1H, s), 4,72 (1H, s), 3,92 (1H, t, J=5,9 Hz), 3,81 (1H, t, J=5,9 Hz), 3,05-2,95 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,86-1,67 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 456

3-[3-(Benciloxi)fenoxi]-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 2547)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,48-7,25 (6H, m), 6,94-6,66 (4H, m), 5,07 (2H, s).

Punto de fusión (°C): 184-185.

Ejemplo 457

3-[4-(Benciloxi)fenoxi]-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 2548)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,48-7,28 (5H, m), 7,12-6,96 (4H, m), 6,58 (1H, s), 5,07 (2H, s).

Punto de fusión (°C): 170-180.

Ejemplo 458

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-tiomorfolinacarboxilato (Compuesto No. 3702)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 4,05-3,78 (4H, m), 2,75-2,64 (4H, m), 2,13 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,80-0,54 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 459

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,6-dimetil-4-morfolinacarboxilato (Compuesto No. 3696)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,54 (1H, s), 7,18-7,05 (2H, m), 6,94-6,80 (1H, m), 4,17-3,97 (2H, m), 3,78-3,55 (2H, m), 2,95-2,60 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,67 (1H, m), 1,35-1,15 (6H, m), 0,80-0,54 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 460

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-morfolinacarboxilato (Compuesto No. 3690)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,13-7,06 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 3,70-3,55 (8H, m), 2,14 (3H, s), 1,83-1,68 (1H, m), 0,80-0,65 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 102,5-103,5.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 461

6-Cloro-3-[(1-metil-1H-indol-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2565)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,17 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,85 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,72 (1H, s), 6,23 (1H, d, J=2,9 Hz), 4,87 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 203-206.

10

Ejemplo 462

6-Cloro-3-[(1-metil-1H-indol-7-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2568)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,42 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,07 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,99 (1H, t, J=7,7 Hz), 6,86 (1H, d, J=6,6 Hz), 6,74 (1H, s), 6,44 (1H, d, J=2,9 Hz), 3,80 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 219-221.

20

Ejemplo 463

1-[4-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil]etanona (Compuesto No. 2570)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,94-7,86 (2H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 6,75 (1H, s), 2,60 (3H, s), 2,25 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 182-184.

30

Ejemplo 464

1-[4-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil]etanona O-metiloxima (Compuesto No. 2571)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,59-7,51 (2H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 6,71 (1H, s), 3,95 (3H, s), 2,20 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 189-192.

40

Ejemplo 465

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-fenil-1-piperazinacarboxilato (Compuesto No. 3684)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60 (1H, s), 7,35-7,23 (2H, m), 7,13-7,04 (2H, m), 7,00-6,80 (4H, m), 3,95-3,84 (2H, m), 3,84-3,72 (2H, m), 3,31-3,18 (4H, m), 2,15 (3H, s), 1,86-1,66 (1H, m), 0,80-0,53 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

50

Ejemplo 466

4-[4-(Benzoiloxi)-6-cloro-3-piridazinil]oxi]-3-metilfenil benzoato (Compuesto No. 3850)

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,21-8,17 (4H, m), 7,72-7,48 (7H, m), 7,22-7,07 (3H, m), 2,21 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 118-120.

Ejemplo 467

Metil 3-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-4-metoxibenzoato (Compuesto No. 2574)

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,95 (1H, dd J=8,6, 2,2 Hz), 7,78 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,71 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,84 (3H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 115-123.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 468

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metil-1-piperazinacarboxilato (Compuesto No. 3678)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 3,80-3,55 (4H, m), 2,54-2,40 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,85-1,67 (1H, m), 0,80-0,52 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 469

6-Cloro-3-(2-isopropenil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2577)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,20-7,10 (3H, m), 6,66 (1H, s), 5,01 (1H, m), 4,95 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,99 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 183-186.

Ejemplo 470

6-Cloro-3-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2585)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,15 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,95 (2H, br.d, J=8,1 Hz), 6,68 (1H, s), 2,89 (2H, t, J=7,3 Hz), 1,96 (2H, t, J=7,3 Hz), 1,27 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 209-212.

Ejemplo 471

3-(3-Bromo-6-ciclopropil-2-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 2587)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,38 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,78 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,72 (1H, s), 2,22 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,85-0,72 (2H, m), 0,65-0,50 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 234-235.

Ejemplo 472

6-Cloro-3-(6-ciclopropil-2-metil-3-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2589)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,80 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,77 (1H, s), 2,32 (3H, s), 1,99-1,88 (1H, m), 0,95-0,88 (2H, m), 0,74-0,70 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 140-143.

Ejemplo 473

6-Cloro-3-[(5-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2592)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,20 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,08 (1H, d, J=7,7 Hz), 5,06 (2H, br.s), 4,88 (2H, br.s), 2,16 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 188-200.

Ejemplo 474

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinacarboxilato (Compuesto No. 3672)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,14-7,03 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,90-1,62 (7H, m), 1,55 (12H, s), 0,80-0,52 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 475

6-Cloro-3-(2-fluoro-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2597)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,92 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 6,73 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,06 (3H, s).

Punto de fusión ($^\circ\text{C}$): 258-260.

10 Ejemplo 476

6-Cloro-3-(2-cloro-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2599)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,11 (1H, s), 6,86 (1H, br.s), 2,29 (3H,s), 2,24 (3H, s), 1,99 (3H, s).

Punto de fusión ($^\circ\text{C}$): 298-300.

20 Ejemplo 477

6-Cloro-3-(2-yodo-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2600)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,06 (1H, s), 6,75 (1H, s) 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,09 (3H, s).

25 Punto de fusión ($^\circ\text{C}$): 235 (descompuesto).

Ejemplo 478

30 6-Cloro-3-(2-etil-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2601)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 6,95 (1H, s), 6,81 (1H, br.s), 2,32 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

35 Punto de fusión ($^\circ\text{C}$): 188-195.

Ejemplo 479

40 6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-carboxilato (Compuesto No. 3666)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 3,99 (4H, s), 3,85-3,62 (4H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,65 (5H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

45 Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 480

50 6-Cloro-3-(2-isopropenil-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2605)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6,91 (1H, s), 6,58 (1H, s), 5,00-4,90 (2H, bm), 2,27 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,96 (3H, s).

55 Apariencia: amorfa.

Ejemplo 481

60 1-[6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] 4-etil 1,4-piperidinadicarboxilato (Compuesto No. 3660)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,56 (1H, s) 7,13-7,04 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,30-4,00 (2H, m), 3,35-3,02 (2H, m), 2,65-2,45 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,10-1,93 (3H, m), 1,93-1,65 (4H, m), 1,25 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,80-0,54 (4H, m).

65 Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 482

1-[2-[(6-Cloro-4-hidroxipiridazinil)oxi]-3,4,6-trimetilfenil]etanona (Compuesto No. 2607)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,55 (1H, s), 6,72 (1H, s), 2,45 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,11 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 483

6-Cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-nitrofenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2608)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,11 (1H, s), 6,65 (1H, s), 2,33 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 172-174.

Ejemplo 484

6-Cloro-3-(2,4-dicloro-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2609)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,91 (1H, s), 2,46 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,10 (3H, s).

Ejemplo 485

6-Cloro-3-(2,3,4,5,6-pentametilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2614)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,69 (1H, s), 2,23 (3H, s), 2,21 (6H, s), 2,02 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 238-240 (descompuesto).

Ejemplo 486

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,3-dimetilbutanoato (Compuesto No. 2662)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (1H, s), 7,13-7,05 (2H, s), 6,88-6,82 (1H, s), 2,55 (2H, s), 2,12 (3H, s), 1,82-1,67 (1H, m), 1,15 (9H, s), 0,80-0,65 (2H, m), 0,63-0,52 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 91-92.

Ejemplo 487

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-adamantanocarboxilato (Compuesto No. 2671)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,37 (1H, s), 7,12-7,05 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,08 (9H, s), 1,76 (7H, br.s), 0,85-0,45 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 488

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilacrilato (Compuesto No. 2677)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,48 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 6,46 (1H, br.s), 5,91 (1H, br.s), 2,13 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,81-1,68 (1H, m), 0,78-0,53 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 98-100.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 489

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-bromo-2-metilpropanoato (Compuesto No. 2697)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,47 (1H, s), 7,11-7,08 (2H, m), 6,89-6,85 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,10 (6H, s), 1,77-1,69 (1H, m), 0,74-0,58 (4H, m).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 69-71.

10 Ejemplo 490

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-cloro-2,2-dimetilpropanoato (Compuesto No. 2703)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,43 (1H, s), 7,13-7,05 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 3,76 (2H, s), 2,13 (3H, s), 1,83-1,65 (1H, m), 1,50 (6H, s), 0,85-0,45 (4H, br.s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 112-115.

20 Ejemplo 491

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-bromopentanoato (Compuesto No. 2709)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,83 (1H, s), 7,11-7,05 (2H, m), 6,86-6,82 (1H, m), 3,43 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 2,73 (2H, d, $J=7,0$ Hz), 2,12 (3H, s), 2,04-1,93 (4H, m), 1,77-1,69 (1H, m), 0,74-0,56 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

30 Ejemplo 492

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil hidratropato (Compuesto No. 2715)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,42-7,20 (5H, m), 7,32 (1H, s), 7,15-7,02 (2H, m), 6,86-6,75 (1H, m), 4,20-4,00 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,66 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,70-1,50 (1H, m), 0,70-0,42 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

40 Ejemplo 493

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil (4-metoxifenil)acetato (Compuesto No. 2721)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,37 (1H, s), 7,27 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,13-7,05 (2H, m), 6,89-6,80 (3H, m), 3,91 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,73-1,60 (1H, m), 0,75-0,50 (4H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 494

50 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil etil succinato* (Compuesto No. 2727)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,08-6,92 (2H, m), 6,85-6,68 (1H, m), 6,55 (1H, s), 4,14 (2H, br.q, $J=7,1$ Hz), 3,00 (1H, t, $J=7,0$ Hz), 2,76 (1H, t, $J=7,0$ Hz), 2,61 (2H, br.s), 1,98 (3H, s), 1,78-1,60 (1H, m), 1,25 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 0,75-0,40 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 495

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metil-1-piperidinacarboxilato (Compuesto No. 3654)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,56 (1H, s), 7,14-7,04 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,35-4,10 (2H, m), 3,15-2,80 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,50 (4H, m), 1,35-1,06 (2H, m), 0,96 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 496

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-bromo-1-piperidinacarboxilato (Compuesto No. 3648)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,54-4,38 (1H, m), 4,00-3,53 (4H, m), 2,30-1,90 (7H, m), 1,85-1,67 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10

Ejemplo 497

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] succinato (Compuesto No. 2733)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,32 (2H, s), 7,14-7,03 (4H, m), 6,88-6,81 (2H, m), 3,17 (4H, s), 2,10 (6H, s), 1,80-1,65 (2H, m), 0,78-0,53 (8H, m).

Apariencia: acaramelada.

20

Ejemplo 498

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metoxiacetato (Compuesto No. 2752)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,43 (1H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 4,41 (2H, s), 3,55 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,82-1,67 (1H, m), 0,80-0,67 (2H, m), 0,64-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30

Ejemplo 499

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil fenoxiacetato (Compuesto No. 2758)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,42 (1H, s), 7,29-7,25 (2H, m), 7,23-6,96 (5H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 5,00 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,73-1,64 (1H, m), 0,71-0,54 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

40

Ejemplo 500

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-fenoxipropanoato (Compuesto No. 2764)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,33 (1H, s), 7,25-7,19 (2H, m), 7,17-7,04 (2H, m), 7,00-6,91 (3H, m), 6,86-6,82 (1H, m), 5,09 (1H, q, J=6,6 Hz), 2,05 (3H, s), 1,84 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,64-1,58 (1H, m), 0,68-0,52 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

50

Ejemplo 501

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metoxi(fenil)acetato (Compuesto No. 2770)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,56-7,51 (2H, m), 7,40-7,30 (4H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 6,83-6,78 (1H, m), 5,10 (1H, s), 3,52 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,67-1,50 (1H, m), 0,70-0,43 (4H, m).

Apariencia: estado pastoso.

60

Ejemplo 502

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-(metilsulfanil)propanoato (Compuesto No. 2776)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,42 (1H, s), 7,10-7,00 (2H, m), 6,90-6,77 (1H, m), 3,07-2,83 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 503

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil oxo(2-thienil)acetato (Compuesto No. 2782)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,07 (1H, dd, $J=1,5$ Hz, 4,1 Hz), 7,77 (1H, dd, $J=1,5$ Hz, 4,1 Hz), 7,58 (1H, s), 7,22 (1H, t, $J=4,0$ Hz), 7,10-7,02 (2H, m), 6,90-6,77 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10

Ejemplo 504

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-fluorobenzoato (Compuesto No. 2788)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,17-8,09 (1H, m), 7,73-7,62 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,36-7,20 (2H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,76-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

20

Ejemplo 505

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-bromobenzoato (Compuesto No. 2805)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,20-8,05 (1H, m), 7,85-7,70 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,55-7,38 (2H, m), 7,15-7,00 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,88-1,70 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

30

Ejemplo 506

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-yodobenzoato (Compuesto No. 2814)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,20-8,05 (2H, m), 7,60-7,44 (2H, m), 7,35-7,20 (1H, m), 7,13-7,00 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,90-1,72 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

40

Ejemplo 507

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-(trifluorometil)benzoato (Compuesto No. 2820)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,13-8,09 (1H, m), 7,91-7,86 (1H, m), 7,76-7,72 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,11-7,06 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,86-1,71 (1H, m), 0,75-0,56 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

50

Ejemplo 508

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-bencilbenzoato (Compuesto No. 2826)

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,22-8,18 (1H, d, $J=7,2$ Hz) 7,62-7,54 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,44-7,06 (10H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 4,46 (1H, s), 2,11 (3H, s), 1,80-1,67 (1H, m), 0,75-0,64 (2H, m), 0,60-0,52 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

60

Ejemplo 509

Bis[6-cloro-3-(2-metilfenoxi)-4-piridazinil] fialato (Compuesto No. 2827)

- 65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,06 (2H, dd, $J=6,0$, 3,4 Hz) 7,57 (2H, s), 7,25-7,15 (8H, m), 7,05-7,01 (2H, m), 2,14 (6H, s).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 157-158.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 510

1-[6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] 2-metil 1,2-piperidinadicarboxilato (Compuesto No. 3642)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,60 (0,5H, s), 7,59 (0,5H, s), 7,14-7,03 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 5,10-4,90 (1H, m), 4,32-4,06 (1H, m), 3,73 (1,5H, s), 3,71 (1,5H, s), 3,40-3,05 (1H, m), 2,43-2,20 (1H, m), 2,15 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 2,00-1,20 (6H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 511

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-nitrobenzoato (Compuesto No. 2850)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,15-8,05 (1H, m), 7,95-7,72 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,78-0,65 (2H, m), 0,65-0,50 (2H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 512

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-fenoxibenzoato (Compuesto No. 2856)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,35 (1H, dd, J=8,2, 1,8 Hz), 8,15 (1H, dd, J=8,0, 1,8 Hz), 7,74 (1H, dt, J=7,0, 1,4 Hz), 7,61-7,21 (5H, m), 7,15-6,98 (4H, m), 6,84-6,79 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,80-1,68 (1H, m), 0,70-0,71 (2H, m), 0,59-0,51 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 513

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-clorobenzoato (Compuesto No. 2868)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,68 (1H, br.d, J=9,2 Hz), 7,57 (1H, s), 7,50 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,07 (1H, d, J=3,7 Hz), 6,85 (1H, dd, J=5,8, 3,7 Hz), 2,15 (3H, s), 1,85-1,66 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 514

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-fluorobenzoato (Compuesto No. 2862)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,02 (1H, dd, J=6,2, 1,5 Hz), 7,89 (1H, br.d, J=8,8 Hz), 7,60-7,34 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,13-7,04 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,68 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 515

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-bromobenzoato (Compuesto No. 2874)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,33 (1H, s), 8,14 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,13-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,68 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 516

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-yodobenzoato (Compuesto No. 2880)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,20-8,15 (1H, m), 8,03 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,56 (1H, s), 7,34-7,26 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,71 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,52 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

10

Ejemplo 517

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-(trifluorometil)benzoato (Compuesto No. 2900)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,47 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,96 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,75-7,67 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,12-7,06 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,84-1,71 (1H, m), 0,80-0,53 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

20

Ejemplo 518

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] isoftalato (Compuesto No. 2906)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,02 (1H, s), 8,53 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,78 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,58 (2H, s), 7,08-7,06 (4H, m), 6,86-6,82 (2H, m), 2,14 (6H, s), 1,83-1,68 (2H, m), 0,78-0,69 (4H, m), 0,60-0,53 (4H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30

Ejemplo 519

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-nitrobenzoato (Compuesto No. 2918)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,05-9,04 (1H, m), 8,59-8,52 (2H, m), 7,79 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,13-7,07 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,72 (1H, m), 0,80-0,54 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

40

Ejemplo 520

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-fenoxibenzoato (Compuesto No. 2924)

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,95-7,90 (1H, m), 7,80-7,78 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,50 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,40-7,30 (3H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 7,09-7,03 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,87-6,82 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,81-1,67 (1H, m), 0,78-0,66 (2H, m), 0,59-0,54 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

50

Ejemplo 521

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-fluorobenzoato (Compuesto No. 2930)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30-8,18 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,30-7,15 (2H, m), 7,15-7,02 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

60

Ejemplo 522

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-etilbenzoato (Compuesto No. 2961)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,13 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,60 (1H, s), 7,36 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,12-7,04 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 2,75 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,04 (3H, s), 1,85-1,71 (1H, m), 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz), 0,79-0,65 (2H, m), 0,61-0,52 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 523

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-propilbenzoato (Compuesto No. 2970)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,34 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12-7,05 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 2,69 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,16 (3H, s), 1,85-1,60 (3H, m), 0,96 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,80-0,68 (2H, m), 0,63-0,52 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

10

Ejemplo 524

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-isopropilbenzoato (Compuesto No. 2976)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,40 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,12-7,05 (2H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 3,01 (1H, septeto, J=7,0 Hz), 2,15 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 1,29 (6H, d, J=7,0 Hz), 0,80-0,65 (2H, m), 0,63-0,52 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20

Ejemplo 525

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-butilbenzoato (Compuesto No. 2982)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,12 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,59 (1H, s), 7,35 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,12-7,03 (2H, m), 6,89-6,81 (1H, m), 2,72 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,16 (3H, s), 1,85-1,57 (3H, m), 1,47-1,22 (2H, m), 0,94 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30

Ejemplo 526

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(trifluorometil)benzoato (Compuesto No. 2988)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,34 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,14-7,07 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,72 (1H, m), 0,79-0,71 (2H, m), 0,63-0,54 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 127-128.

40

Ejemplo 527

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-cianobenzoato (Compuesto No. 2994)

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,33 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,60 (1H, s), 7,14-7,07 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,14, (3H, s), 1,82-1,68 (1H, m), 0,79-0,53 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

50

Ejemplo 528

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] tereftalato (Compuesto No. 3001)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,39 (4H, s), 7,62 (2H, s), 7,10-7,07 (4H, m), 6,87-6,83 (2H, m), 2,15 (6H, s), 1,81-1,68 (2H, m), 0,78-0,70 (4H, m), 0,61-0,53 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 247-249.

60

Ejemplo 529

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil [1,1'-bifenil]-4-carboxilato (Compuesto No. 3016)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,31-8,23 (2H, m), 7,79-7,74 (2H, m), 7,67-7,62 (3H, m), 7,54-7,42 (3H, m), 7,09-7,06 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,84-1,75 (1H, m), 0,77-0,56 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 135-137.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 530

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(trifluorometoxi)benzoato (Compuesto No. 3022)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,59 (1H, s), 7,38 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,14-7,04 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,69 (1H, m), 0,78-0,65 (2H, m), 0,62-0,53 (2H, m)

Apariencia: estado pastoso.

10 Ejemplo 531

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(benciloxi)benzoato (Compuesto No. 3028)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,16 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,50-7,30 (5H, m), 7,10-7,03 (4H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 5,17 (2H, s), 2,15 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20 Ejemplo 532

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,3-difluorobenzoato (Compuesto No. 3034)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,93-7,85 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,57-7,44 (1H, m), 7,32-7,21 (1H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,81-1,73 (1H, m), 0,76-0,72 (2H, m), 0,60-0,56 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30 Ejemplo 533

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoato (Compuesto No. 3040)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,36-8,28 (1H, m), 7,99-7,92 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,49-7,41 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,84-1,72 (1H, m), 0,80-0,54 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

40 Ejemplo 534

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,3-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3046)

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00-7,96 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,45-7,41 (1H, m), 7,27-7,20 (1H, m), 7,14-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,86-1,72 (1H, m), 0,79-0,69 (2H, m), 0,61-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

50 Ejemplo 535

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-cloro-2-metilbenzoato (Compuesto No. 3052)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,54 (1H, s), 7,33-7,25 (1H, m), 7,13-7,06 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,83-1,71 (1H, m), 0,79-0,68 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 536

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4-difluorobenzoato (Compuesto No. 3058)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,23-8,12 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,10-6,94 (4H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,81-1,73 (1H, m), 0,75-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 537

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-cloro-2-fluorobenzoato (Compuesto No. 3064)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,07 (1H, dd, J=7,4 Hz, 8,5 Hz), 7,55 (1H, s), 7,38-7,22 (2H, m), 7,14-7,03 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,68 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10

Ejemplo 538

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato (Compuesto No. 3070)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30-8,22 (1H, m), 7,61-7,52 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, m), 1,83-1,69 (1H, m), 0,78-0,70 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20

Ejemplo 539

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-cloro-4-fluorobenzoato (Compuesto No. 3076)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,25-8,18 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 7,19-7,05 (3H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, m), 1,84-1,70 (1H, m), 0,79-0,68 (2H, m), 0,64-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30

Ejemplo 540

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-bromo-2-clorobenzoato (Compuesto No. 3082)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,60-7,55 (2H, m), 7,10-7,07 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,71 (1H, m), 0,77-0,71 (2H, m), 0,62-0,56 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

40

Ejemplo 541

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-bromo-2-metilbenzoato (Compuesto No. 3088)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,05 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,56-7,48 (3H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,86-6,82 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,79-0,71 (2H, m), 0,64-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

50

Ejemplo 542

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3094)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,11 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,57 (1H, s), 7,16-7,13 (2H, m), 7,09-7,05 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,85-1,71 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,67-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

60

Ejemplo 543

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,5-diclorobenzoato (Compuesto No. 3100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,10 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,60-7,45 (3H, m), 7,15-7,04 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 128-130.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 544

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-bromo-2-clorobenzoato (Compuesto No. 3106)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,20 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J=2,2$ Hz, 8,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,14-7,03 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,87-1,70 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10 Ejemplo 545

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-bromo-5-metoxibenzoato (Compuesto No. 3112)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,67-7,57 (3H, m), 7,12-7,00 (3H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 3,85 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,87-1,75 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20 Ejemplo 546

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,5-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3129)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,99 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,37-7,30 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,86-1,72 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,62-0,54 (2H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

30 Ejemplo 547

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,6-difluorobenzoato (Compuesto No. 3138)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,68-7,50 (2H, m), 7,15-7,00 (4H, m), 6,90-6,77 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

40 Ejemplo 548

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-cloro-6-fluorobenzoato (Compuesto No. 3144)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,57-7,00 (5H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,90-1,75 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

50 Ejemplo 549

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,6-diclorobenzoato (Compuesto No. 3150)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,43-7,41 (3H, m), 7,11-7,08 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,85-1,77 (1H, m), 0,74-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 550

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,6-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3156)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,48 (1H, s), 7,32 (1H, dd, $J=8,4$, 7,0 Hz), 7,15-7,07 (3H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 2,53 (6H, s), 2,16 (3H, s), 1,84-1,76 (1H, m), 0,75-0,69 (2H, m), 0,62-0,57 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 551

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,6-dimetoxibenzoato (Compuesto No. 3162)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,39 (1H, t, J=8,8 Hz), 7,09-7,07 (2H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 6,62 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,84 (6H, s), 2,17 (3H, s), 1,96-1,81 (1H, m), 0,74-0,55 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 127-128.

10 Ejemplo 552

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,4-difluorobenzoato (Compuesto No. 3168)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,10-7,99 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,43-7,25 (1H, m), 7,15-7,02 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,67 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

20 Ejemplo 553

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-fluoro-4-metilbenzoato (Compuesto No. 3185)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,59 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J=7,3 Hz, 7,7 Hz), 7,15-7,00 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 2,39 (3H, d, 1,5 Hz), 2,15 (3H, s), 1,85-1,67 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

30 Ejemplo 554

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,4-diclorobenzoato (Compuesto No. 3194)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,15-7,02 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,82-1,68 (1H, m), 0,78-0,47 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

40 Ejemplo 555

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-cloro-3-nitrobenzoato (Compuesto No. 3200)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,69 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,33 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,78 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,10-7,05 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,77-1,69 (1H, m), 0,75-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

50 Ejemplo 556

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,5-difluorobenzoato (Compuesto No. 3217)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,80-7,65 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,32-7,00 (3H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 557

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,5-diclorobenzoato (Compuesto No. 3226)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,07 (2H, d, J=2,0 Hz), 7,69 (1H, t, J=2,0 Hz), 7,55 (1H, s), 7,13-7,00 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,60 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,63-0,55 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 168-174.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 558

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,5-dimetilbenzoato (Compuesto No. 3243)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,82 (2H, s), 7,56 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,13-7,04 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,41 (6H, s), 2,16 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,63-0,53 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 117-119.

10 Ejemplo 559

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,5-dimetoxibenzoato (Compuesto No. 3252)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,08-7,06 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 6,78-6,75 (1H, m), 3,86 (6H, s), 2,16 (3H, s), 1,86-1,72 (1H, m), 0,80-0,72 (2H, m), 0,63-0,54 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20 Ejemplo 560

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,4,6-triclorobenzoato (Compuesto No. 3258)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,55 (1H, s), 7,46 (2H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,86-1,72 (1H, m), 0,78-0,67 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30 Ejemplo 561

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3,4,5-trimetoxibenzoato (Compuesto No. 3264)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,45 (2H, s), 7,14-7,04 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,94 (6H, s), 2,16 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 0,80-0,67 (2H, m), 0,63-0,54 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

40 Ejemplo 562

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-naftoato (Compuesto No. 3270)

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,55 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,75-7,54 (4H, m), 7,13-7,00 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,93-1,75 (1H, m), 0,83-0,52 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

50 Ejemplo 563

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-naftoato (Compuesto No. 3276)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,81 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=1,5 Hz, 8,5 Hz), 8,05-7,87 (3H, m), 7,70-7,52 (3H, m), 7,10-7,00 (2H, m), 6,90-6,77 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,90-1,73 (1H, m), 0,83-0,53 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 564

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-metil-1H-pirrole-2-carboxilato (Compuesto No. 3282)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,08-7,06 (2H, m), 6,96 (1H, s), 6,86-6,81 (1H, m), 6,24-6,21 (1H, m), 3,97 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,87-1,72 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,63-0,52 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 143-144.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 565

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-bromo-2-furoato (Compuesto No. 3288)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 6,59 (1H, d, J=3,7 Hz), 2,15 (3H, s), 1,83-1,70 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10 Ejemplo 566

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-furoato (Compuesto No. 3294)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30 (1H, t, J=0,7 Hz), 7,57-7,53 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,13-7,04 (2H, m), 6,92-6,81 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,83-1,69 (1H, s), 0,80-0,53 (4H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20 Ejemplo 567

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-terc-butil-2-metil-3-furoato (Compuesto No. 3300)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,09-7,07 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 6,33 (1H, s), 2,64 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,78-1,73 (1H, m), 1,29 (9H, s), 0,75-0,57 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

30 Ejemplo 568

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-metil-2-(trifluorometil)-3-furoato (Compuesto No. 3306)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,13-7,04 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 6,64 (1H, s), 2,42 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,81-1,67 (1H, m), 0,78-0,68 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

40 Ejemplo 569

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-furoato (Compuesto No. 3312)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,70-7,66 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,47-7,42 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,83-1,69 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

50 Ejemplo 570

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-cloro-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3318)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,58 (1H, s), 7,14 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,11-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

60 Ejemplo 571

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-metil-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3324)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,65-7,55 (2H, m), 7,13-6,95 (3H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 572

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-etoxi-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3330)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,62 (1H, s), 7,59 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,08-7,06 (2H, m), 6,90 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 6,86-6,81 (1H, m), 4,26 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 2,17 (3H, s), 1,86-1,75 (1H, m), 1,46 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,75-0,55 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10

Ejemplo 573

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-cloro-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3336)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,86 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,14-7,03 (3H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, m), 1,83-1,68 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20

Ejemplo 574

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-bromo-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3342)

25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,80 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,10-7,00 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

30

Ejemplo 575

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-metil-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3348)

35 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,87 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,12-7,00 (2H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

40

Ejemplo 576

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-acetil-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3354)

45 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,02 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,10-7,07 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,79-1,71 (1H, m), 0,75-0,56 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

50

Ejemplo 577

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-nitro-3-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3360)

55 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,43 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,13-7,05 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,85-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

60

Ejemplo 578

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4,5-dibromo-2-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3366)

65 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,84 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,14-7,05 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,83-1,69 (1H, m), 0,79-0,68 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 579

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3372)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,42-8,40 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,47-7,41 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,84-1,70 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,64-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 580

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metoxi-3-tiofenocarboxilato (Compuesto No. 3378)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,33 (1H, d, J=3,5 Hz), 7,59 (1H, s), 7,09-7,06 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 6,38 (1H, d, J=3,5 Hz), 3,93 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,82-1,74 (1H, m), 0,75-0,56 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 146-149,

Ejemplo 581

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-bencil-3-terc-butil-1H-pirazol-5-carboxilato (Compuesto No. 3384)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,44 (1H, s), 7,21 (5H, s), 7,09-7,06 (2H, m), 6,98 (1H, s), 6,85-6,80 (1H, m), 5,72 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,76-1,64 (1H, m), 1,36 (9H, s), 0,75-0,64 (2H, m), 0,59-0,50 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 582

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato (Compuesto No. 3390)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,62 (1H, s), 7,09-7,07 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 3,86 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,84-1,77 (1H, m), 0,75-0,67 (2H, m), 0,60-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 583

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxilato (Compuesto No. 3396)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,48-7,42 (2H, m), 7,41-7,30 (2H, m), 7,08-7,06 (2H, m), 6,83-6,78 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,67-1,53 (1H, m), 0,68-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 584

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-metil-1,2,3-tiadizaol-5-carboxilato (Compuesto No. 3402)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,91-6,84 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,80-1,65 (1H, m), 0,80-0,72 (2H, m), 0,64-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 585

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 6-metil-2-piridinacarboxilato (Compuesto No. 3408)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,12 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,82 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,12-7,02 (2H, m), 6,85-6,76 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,87-1,74 (1H, m), 0,82-0,52 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

10

Ejemplo 586

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5-butil-2-piridinacarboxilato (Compuesto No. 3414)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,67 (1H, br.s), 8,22 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,74 (1H, br.d, $J=7,7$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,08-7,05 (2H, m), 6,83-6,78 (1H, m), 2,75 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 2,15 (3H, s), 1,84-1,59 (3H, m), 1,48-1,32 (2H, m), 0,95 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,75-0,54 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

20

Ejemplo 587

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil nicotinato (Compuesto No. 3420)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,42-9,41 (1H, m), 8,91 (1H, dd, $J=4,8$, 0,8 Hz), 8,50-8,44 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,56-7,49 (1H, m), 7,13-7,04 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,81-0,70 (2H, m), 0,63-0,55 (2H, m).

- 30 Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 588

- 35 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-cloronicotinato* (Compuesto No. 3426)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,66 (1H, dd, $J=4,8$, 2,0 Hz), 8,45 (1H, dd, $J=7,7$, 2,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J=7,7$, 4,8 Hz), 7,14-7,06 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,84-1,70 (1H, m), 0,80-0,52 (4H, m).

- 40 Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 589

- 45 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-metilnicotinato* (Compuesto No. 3432)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,74 (1H, dd, $J=4,8$, 1,5 Hz), 8,46 (1H, dd, $J=7,7$, 1,5 Hz), 7,58 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J=7,7$, 4,8 Hz), 7,13-7,05 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,83-1,67 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,65-0,55 (2H, m).

50

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 590

- 55 *6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-fenoxinicotinato* (Compuesto No. 3438)

- 60 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,50 (1H, dd, $J=7,8$, 2,2 Hz), 8,39 (1H, dd, $J=4,8$, 2,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,46-7,38 (2H, m), 7,29-7,20 (1H, m), 7,19-7,04 (5H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,72 (1H, m), 1,36 (9H, s), 0,75-0,65 (2H, m), 0,58-0,52 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

65

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 591

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-(metilsulfanil)nicotinato (Compuesto No. 3444)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,70 (1H, dd, J=4,9, 1,8 Hz), 8,47 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J=7,7, 4,8 Hz), 7,12-7,05 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,84-1,71 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,65-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 592

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-(alilsulfanil)nicotinato (Compuesto No. 3450)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,67 (1H, dd, J=4,8, 1,8 Hz), 8,46 (1H, dd, J=8,2, 1,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J=8,2, 4,8 Hz), 7,09-7,04 (2H, m), 6,89-6,82 (1H, m), 6,10-5,90 (1H, m), 5,33 (1H, dd, J=16,8, 1,6 Hz), 5,12 (1H, dd, J=11,0, 1,2 Hz), 3,91 (1H, dd, J=6,8, 1,2 Hz), 2,15 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 0,78-0,71 (2H, m), 0,60-0,51 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 593

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-(fenilsulfanil)nicotinato (Compuesto No. 3456)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,50 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,59-7,51 (2H, m), 7,48-7,41 (3H, m), 7,17-7,05 (3H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,89-1,74 (1H, m), 0,82-0,70 (2H, m), 0,65-0,54 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 594

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(trifluorometil)nicotinato (Compuesto No. 3462)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,42 (1H, s), 9,08 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,79 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,57 (1H, s), 7,14-7,06 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 2,16 (3H, s), 1,84-1,72 (1H, m), 0,79-0,71 (2H, m), 0,63-0,55 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 92-93,

Ejemplo 595

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 6-cloronicotinato (Compuesto No. 3468)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,19 (1H, d, J=2,0), 8,40 (1H, dd, J=8,4, 2,6), 7,59 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,10-7,08 (1H, m), 7,07 (1H, s), 6,87-6,82 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,79-1,65 (1H, m), 0,79-0,70 (2H, m), 0,62-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

Ejemplo 596

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,6-dicloronicotinato (Compuesto No. 3474)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,46 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,67 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,13-7,02 (2H, m), 6,90-6,75 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,85-1,68 (1H, m), 0,85-0,48 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 597

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-cloro-6-metilnicotinato (Compuesto No. 3480)

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,37 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,27 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,14-7,08 (2H, m), 6,89-6,80 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,83-1,69 (1H, m), 0,80-0,70 (2H, m), 0,68-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

10 Ejemplo 598

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 5,6-dicloronicotinato (Compuesto No. 3486)

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,07 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,57 (1H, s), 7,10-7,07 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,80-1,65 (1H, m), 0,75-0,70 (2H, m), 0,58-0,55 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

20 Ejemplo 599

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2-cloroisonicotinato (Compuesto No. 3492)

25 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,68 (1H, d, J=5,0 Hz), 8,05 (1H, s), 7,95-7,92 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,10-7,07 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,77-1,68 (1H, m), 0,75-0,71 (2H, m), 0,58-0,56 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

30 Ejemplo 600

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-benzofuran-2-carboxilato (Compuesto No. 3498)

35 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,86-7,75 (2H, m), 7,68-7,51 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J=7,7, 7,0 Hz), 7,12-7,05 (2H, m), 6,89-6,80 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,86-1,73 (1H, m), 0,80-0,68 (2H, m), 0,64-0,55 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

40 Ejemplo 601

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-benzotiofeno-2-carboxilato (Compuesto No. 3504)

45 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,34 (1H, s), 7,94 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,59-7,42 (2H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,88-1,72 (1H, m), 0,77-0,71 (2H, m), 0,61-0,53 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 105-107,

50 Ejemplo 602

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1,3-benzotiazol-6-carboxilato (Compuesto No. 3510)

55 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,24 (1H, s), 8,89 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,36 (1H, dd, J=8,4, 1,4 Hz), 8,28 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 7,09-7,06 (2H, m), 6,87-6,82 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,86-1,73 (1H, m), 0,78-0,72 (2H, m), 0,63-0,55 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

60 Ejemplo 603

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1,3-benzodioxol-5-carboxilato (Compuesto No. 3516)

65 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,85 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,60-7,59 (2H, m), 7,09-7,06 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,86-6,82 (1H, m), 6,10 (2H, s), 2,15 (3H, s), 1,86-1,74 (1H, m), 0,79-0,70 (2H, m), 0,62-0,53 (2H, m).

Apariencia: estado pastoso.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 604

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-isoquinolinacarboxilato (Compuesto No. 3522)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,78-7,70 (2H, m), 7,61-7,53 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,12-7,05 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=7,3 Hz), 2,15 (3H, s), 1,81-1,66 (1H, m), 0,79-0,67 (2H, m), 0,63-0,53 (2H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 605

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil terc-butil(metil)carbamato (Compuesto No. 3528)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,51 (1H, s), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 1,47 (9H, S), 0,80-0,50 (4H, m)

Punto de fusión (°C): 113-115,

Ejemplo 606

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil dibutilcarbamato (Compuesto No. 3534)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 3,50-3,26 (4H, m), 2,13 (3H, s), 1,87-1,50 (5H, m), 1,50-1,15 (4H, m), 1,10-0,85 (6H, m), 0,80-0,54 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 607

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bencil(metil)carbamato (Compuesto No. 3540)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (0,5H, s), 7,57 (0,5H, s), 7,40-7,20 (5H, m), 7,15-7,03 (2H, m), 6,92-6,80 (1H, m), 4,68 (1H, s), 4,57 (1H, s), 3,08 (1,5H, s), 3,02 (1,5H, s), 2,15 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,80-0,45 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 608

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil cianometil(metil)carbamato (Compuesto No. 3546)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (0,4H, s), 7,56 (0,6H, s), 7,15-7,04 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,42 (0,8H, s), 4,36 (1,2H, s), 3,30 (1,8H, s), 3,19 (1,2H, s), 2,14 (3H, s), 1,85-1,62 (1H, m), 0,80-0,53 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 609

Etil N-([6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil]oxi)carbonil)-N-metilglicinato (Compuesto No. 3552)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,61 (0,5H, s), 7,60 (0,5H, s), 7,15-7,02 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,28-4,11 (4H, m), 3,23 (1,5H, s), 3,13 (1,5H, s), 2,15 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 1,31-1,18 (3H, m), 0,80-0,50 (4H, m)

Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 610

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metil(2-piridinil)carbamato (Compuesto No. 3558)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,35-8,25 (1H, m), 7,70-7,55 (1H, m), 7,05-6,90 (5H, m), 6,85-6,74 (1H, m), 3,56 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,72-1,55 (1H, m), 0,75-0,45 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 140-147.

10 Ejemplo 611

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-piperidinacarboxilato (Compuesto No. 3636)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,56 (1H, s), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 3,70-3,60 (2H, m), 3,60-3,45 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,86-1,70 (1H, m), 1,70-1,50 (6H, m), 0,80-0,53 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

20 Ejemplo 612

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bis(2-cloroetil)carbamato (Compuesto No. 3570)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,58 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,92-6,82 (1H, m), 3,98-3,70 (8H, m), 2,13 (3H, s), 1,82-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 166-167.

30 Ejemplo 613

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil dialilcarbamato (Compuesto No. 3576)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,56 (1H, s), 7,12-7,04 (2H, m), 6,88-6,80 (1H, m), 6,00-5,70 (2H, m), 5,30-5,15 (4H, m), 4,10-3,93 (4H, m), 2,13 (3H, s), 1,85-1,68 (1H, m), 0,80-0,52 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

40 Ejemplo 614

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bis(cianometil)carbamato (Compuesto No. 3582)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,18-7,05 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,48 (2H, s), 2,13 (3H, s), 1,80-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

50 Ejemplo 615

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bis(2-cianoetil)carbamato (Compuesto No. 3588)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,61 (1H, s), 7,18-7,05 (2H, m), 6,92-6,82 (1H, m), 3,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,77 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,85 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,78 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,13 (3H, s), 1,80-1,63 (1H, m), 0,82-0,53 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 159-161.

60 Ejemplo 616

Etil N-([6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil]oxi)carbonil)-N-(2-etoxi-2-oxoetil)glicinato (Compuesto No. 3594)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,65 (1H, s), 7,13-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,33-4,05 (8H, m), 2,12 (3H, s), 1,83-1,65 (1H, m), 1,28 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,19 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 617

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bis(2-metoxietil)carbamato (Compuesto No. 3600)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,15-7,05 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 3,80-3,50 (8H, m), 3,32 (6H, s), 2,15 (3H, s), 1,86-1,69 (1H, m), 0,80-0,52 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 618

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil bis(2-etoxietil)carbamato (Compuesto No. 3606)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,57 (1H, s), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 3,78-3,55 (8H, m), 3,46 (4H, q, J=6,9 Hz), 2,14 (3H, s), 1,87-1,65 (1H, m), 1,15 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,14 (3H, t, J=6,9 Hz), 0,80-0,53 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 619

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-azetizina-carboxilato (Compuesto No. 3612)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,13-7,02 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 4,38-4,05 (4H, m), 2,45-2,29 (2H, m), 2,15 (3H, s), 1,85-1,67 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 134-136,

Ejemplo 620

1-[6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] 2-metil 1,2-pirrolidinadicarboxilato (Compuesto No. 3618)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,65 (0,5H, s), 7,62 (0,5H, s), 7,15-7,02 (2H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 4,63-4,57 (0,5H, m), 4,51-4,44 (0,5H, m), 3,91-3,55 (2H, m), 3,75 (1,5H, s), 3,65 (1,5H, s), 2,50-1,90 (4H, m), 2,15 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 1,90-1,69 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 621

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 3-hidroxi-1-pirrolidinadicarboxilato (Compuesto No. 3624)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,60 (1H, s), 7,13-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,65-4,52 (1H, m), 3,85-3,55 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,13-2,00 (2H, m), 1,87-1,70 (2H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: acaramelada.

Ejemplo 622

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1126)

(1) 2,3,5-Trimetilfenil acetato

En diclorometano (150 mL), se disolvieron 15,09 g (0,1108 mol) de 2,3,5-trimetilfenol y se agregaron 17,82 mL (0,2204 mol) de piridina a la solución 20,78 mL (0,2202 mol) de anhídrido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 20,08 g (0,1127 mol, rendimiento: cuantitativo) de 2,3,5-trimetilfenil acetato.

(2) *1-(2-Hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona*

Se agregaron 20,69 g (155,2 mmol) de cloruro de aluminio poco a poco en un baño de hielo a 13,83 g (77,60 mmol) de 2,3,5-trimetilfenil acetato, que se obtuvo en (1), agitando. La mezcla se agitó mientras se calentaba a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se agregó poco a poco a agua helada. La mezcla se extrajo con diclorometano, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 12,75 g (71,55 mmol, rendimiento: 92,20%) de 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona.

(3) *1-(2-Metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona*

En acetona (100 mL), se disolvieron 8,00 g (44,9 mmol) de 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona, que se obtuvo en (2), se agregaron a la mezcla 18,6 g (135 mmol) de carbonato de potasio, 8,40 mL (135 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 27 horas y 30 minutos. Además, se agregaron a la mezcla 18,6 g (135 mmol) de carbonato de potasio y 8,40 mL (135 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agregó agua (100 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Daisogel 1001W, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 8,04 g (41,9 mmol, rendimiento: 93,3%) de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona.

(4) *1-(2-Metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanol*

En metanol (100 mL), se disolvieron 5,01 g (26,1 mmol) de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona, que se obtuvo en (3), y se agregaron a la solución en un baño de hielo, 1,00 g (26,5 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 4,35 g (22,4 mmol, rendimiento: 85,8%) de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanol.

(5) *2-(1-Cloroetil)-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno*

Se agregaron por goteo mientras se agitaba 0,150 mL (1,72 mmol) de oxalil cloruro a 0,652 g (3,36 mmol) de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanol, que se obtuvo en (4), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Se agregaron a la mezcla de reacción diclorometano (1 mL) y trietilamina (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 60 ml de agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 0,620 g (2,91 mmol, rendimiento: 86,6%) de 2-(1-cloroetil)-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno.

(6) *3-Metoxi-1,2,5-trimetil-4-vinilbenceno*

En N,N-dimetilformamida (DMF, 6 mL) se disolvieron 0,620 g (2,91 mmol) de 2-(1-cloroetil)-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno, que se obtuvo en (5), a la solución se agregaron 1,20 g (8,70 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua helada y se extrajo con hexano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Daisogel 1001W, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 0,360 g (2,05 mmol, rendimiento: 70,4%) de 3-metoxi-1,2,5-trimetil-4-vinilbenceno.

(7) *2-Ciclopropil-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno*

Se agregaron 3,07 mL (3,04 mmol) de dietil zinc (0,99 mol/L hexano solución) a diclorometano seco (5 mL). Una solución de diclorometano (2,5 mL) que contenía 0,23 mL (3,0 mmol) de ácido trifluoroacético se agregó gradualmente por goteo en agitación en un baño de hielo. Después de completarse la adición por goteo, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y se agregaron por goteo a la mezcla 0,24 mL (3,0 mmol) de diyodometano. Se agregó por goteo una solución de diclorometano (3 mL) que contenía 0,268 g (1,52 mmol) de 3-metoxi-1,2,5-trimetil-4-vinilbenceno, que se obtuvo en (6), y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=25:1) para obtener 0,212 g (1,12 mmol, rendimiento: 73,7%) de 2-ciclopropil-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno.

(8) 2-Ciclopropil-3,5,6-trimetilfenol

En N,N-dimetilformamida seca (5 mL) se suspendieron 134 mg (3,35 mmol) de 60% de hidruro de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregaron gradualmente por goteo la suspensión 0,26 mL (3,5 mmol) de etanotiol. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó por goteo a la mezcla una solución de N,N-dimetilformamida seca (5 mL) que contenía 0,212 g (1,12 mmol) de 2-ciclopropil-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno, que se obtuvo en (7), y la mezcla resultante se agitó a 160°C durante 5 horas. Después de dejar reposar para enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=25:1) para obtener 179 mg (1,02 mmol, rendimiento: 91,1%) de 2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenol.

(9) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 179 mg (1,02 mmol) de 2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenol, 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilsulfóxido (5 mL), se agregaron a la mezcla 125 mg (1,12 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 167 mg (1,01 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 263 mg de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina.

(10) 4,6-Dicloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 263 mg de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (9), y 3,0 mL (32 mmol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron diclorometano y agua a la mezcla de reacción y después de agitar, la mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 198 mg (0,613 mmol, rendimiento a partir de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina: 60,7%) de 4,6-dicloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina. Además, se obtuvieron 43,8 mg (0,144 mmol, rendimiento a partir de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina: 14,2%) de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina.

(11) 6-Cloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazino-1 (Compuesto No. 1126, Etapa-3 y A-4)

En dimetilsulfóxido (10 mL), se disolvieron 198 mg (0,613 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (10), a la solución se agregaron 251 mg (3,06 mmol) de acetato de sodio y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=1:2) para obtener 116 mg (0,380 mmol, rendimiento: 62,0%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazino-1 (Compuesto No. 1126).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,67 (1H, s), 6,62 (1H, s), 2,22 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,85-1,65 (1H, m), 0,75-0,62 (2H, m), 0,60-0,45 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 212-219.

Ejemplo 623

6-Cloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazino-1 (Compuesto No. 1128)

(1) 1-[2-(Benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil]etanona

En N,N-dimetilformamida (8 mL), se disolvieron 2,00 g (11,2 mmol) de 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona, que se obtuvo en el Ejemplo 622 (2). Se agregó en un baño de hielo a la solución 0,488 g (11,2 mmol) de 60% de hidruro de sodio y después de agitar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó gradualmente por goteo 1,92

g (11,2 mmol) de bromuro de bencilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 2,36 g (8,81 mmol, rendimiento: 78,7%) de 1-[2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil]etanona.

(2) 2-(Benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil acetato

En diclorometano (3 mL), se disolvieron 500 mg (1,87 mmol) de 1-[2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil]etanona, que se obtuvo en (1), se agregaron a la solución una solución de diclorometano (6 mL) que contenía 921 mg (pureza de 70-75%, 3,73-3,99 mmol) de ácido m-cloroper-benzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en una solución de sulfito de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 560 mg de 2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil acetato.

(3) 2-(Benciloxi)-3,4,6-trimetilfenol

En etanol (15 mL), se disolvieron 560 mg de 2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil acetato, que se obtuvo en (2), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Se agregó a la mezcla ácido clorhídrico 1N para hacer la mezcla ácida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 290 mg (1,20 mmol, rendimiento a partir de 1-[2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenil]etanona: 64,2%) de 2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenol.

(4) 3-(Benciloxi)-2-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno

En acetona (3 mL), se disolvieron 290 mg (1,20 mmol) de 2-(benciloxi)-3,4,6-trimetilfenol que se obtuvo en (3), a la solución se agregaron 350 mg (2,54 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla 0,180 mL (2,89 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo:hexano=10:1) para obtener 196 mg (0,766 mmol, rendimiento: 63,8%) de 3-(benciloxi)-2-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno.

(5) 2-Metoxi-3,5,6-trimetilfenol

Se disolvieron 180 mg (0,703 mmol) de 3-(benciloxi)-2-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno que se obtuvo en (4), en metanol (3 mL), a la solución se agregaron 0,10 g de 5% de paladio-carbono y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. Se obtuvo 90,7 mg (0,546 mmol, rendimiento: 77,7%) de 2-metoxi-3,5,6-trimetilfenol.

(6) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 90,0 mg (0,542 mmol) de 2-metoxi-3,5,6-trimetilfenol, que se obtuvo en (5), 1,4-dioxano (1,5 mL) y dimetilsulfóxido (1,5 mL), se agregaron a la mezcla 73,5 mg (0,656 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla 93,2 mg (0,565 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 140 mg de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina.

ES 2 330 089 T3

(7) 4,6-Dicloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina (Etapa B-3)

Se mezclaron 140 mg de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina y de 1-
óxido de 3-cloro-6-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (6), y 0,25 mL (2,7 mmol) de oxiclo-
ruro fosforoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua
y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y
se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante
cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolla-
das mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 111 mg (0,355 mmol, rendimiento a partir de 1-óxido de 3,6-
dichloropiridazina: 62,8%) de 4,6-dicloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina. Se obtuvieron 38,3 mg (0,130
mmol, rendimiento a partir de 1-óxido de 3,6-dichloropiridazina: 23,0%) de 1-óxido de 3-cloro-6-(2-metoxi-3,5,6-
trimetilfenoxi)piridazina.

(8) 6-Cloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 1128, Etapa B-4)

Se agregaron 0,3 mL (0,6 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 2 mol/L a una solución de dimetilsul-
fóxido (10 mL) que contenía 111 mg (0,355 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)piridazina, que se
obtuvo en (7), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se
vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 mol/L helada y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la
capa acuosa, se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado en un baño de hielo y se extrajo con
acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre
sulfato de magnesio. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se lavó con éter para obtener 38,9 mg (0,132
mmol, rendimiento: 37,2%) de 6-cloro-3-(2-metoxi-3,5,6-trimetilfenoxi)-4-piridazi-nol (Compuesto No. 1128).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6,73 (1H, s), 6,67 (1H, s), 3,69 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,15 (3H, s), -2,09 (3H,
s).

Punto de fusión (°C): 209-210.

30

Ejemplo 624

6-Cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2529) y 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)
fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2542)

35

(1) 1-[2-(Metoximetoxi)fenil]etanona

Se disolvieron 3,39 g (24,9 mmol) de 1-(2-hidroxifenil)-etanona en N,N-dimetilformamida (25 mL) comercial-
mente disponible, se agregaron a la solución, en un baño de hielo, 1,52 g (38,0 mmol) de 60% de hidruro de sodio y la
mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 20 minutos. Se agregaron gradualmente por goteo a la mezcla
3,00 mL (39,5 mmol) de cloro(metoxi)metano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.
La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con
agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se
purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de
etilo) para obtener 4,33 g (24,1 mmol, rendimiento: 96,8%) de 1-[2-(metoximetoxi)fenil]etanona.

45

(2) 2-[2-(Metoximetoxi)fenil]-3-metil-2-butanol

50

En tetrahydrofurán seco (3 mL), se disolvieron 1,00 g (5,56 mmol) de 1-[2-(metoximetoxi)fenil]etanona, que se
obtuvo en (1), y se agregaron por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno y mientras se enfriaba con hielo, 2,8 mL (5,6
mmol) de una solución de tetrahydrofurán que contenía bromuro de isopropilmagnesio 2 mol/L. Después de comple-
tarse la adición por goteo, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La
mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter. Se combinaron
las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro.
Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice
(Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 0,522 g (2,33 mmol, rendimiento: 41,9%) de
2-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-2-butanol.

60

(3) Mezcla que contenía 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina y 1-óxido de 6-cloro-3-[2-
(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]piridazina, etc.

Se disolvieron 0,522 g (2,33 mmol) de 2-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-2-butanol, que se obtuvo en (2), en
diclorometano (3 mL) y se agregaron a la solución en un baño de hielo, 0,50 mL (3,6 mmol) de trietilamina, luego 0,25
mL (3,2 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.
La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con

65

agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 186 mg de un producto bruto que contenía 2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenol, etc. Se mezclaron 132 mg el producto bruto con 1,4-dioxano (2 mL) y se agregó a la mezcla dimetilsulfóxido (2 mL) y 100 mg (0,893 mmol) de terc-butóxido de potasio. Se agregaron a la mezcla 119 mg (0,721 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 220 mg de una mezcla que contenía 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina y de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]piridazina, etc.

(4) 4,6-Dicloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina y 4,6-dicloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-piridazina (Etapa B-3)

En cloroformo (0,4 mL), se disolvieron 200 mg de una mezcla que contenía 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina y 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]piridazina, etc., que se obtuvo en (3), se mezcló con la mezcla 0,40 mL (4,3 mmol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetona =20:1 tres veces) para obtener 23 mg de 4,6-dicloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina (pureza 86%, que contenía 14% de 4,6-dicloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]piridazina) y 50 mg de 4,6-dicloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]piridazina (pureza 81%, que contenía 19% de 4,6-dicloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina).

(5) 6-Cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2529, Etapa-3 y A-4)

Se disolvieron 23 mg de 4,6-dicloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina (pureza 86%, que contenía 14% de 4,6-dicloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]piridazina), que se obtuvo en (4), en dimetilsulfóxido (1 mL), a la solución se agregaron 80 mg (0,98 mmol) de acetato de sodio y la mezcla se agitó a 60°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=1:1) para obtener 4,5 mg de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2529, pureza 91%, que contenía 9% de 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol). Además, se obtuvieron 11,0 mg de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]-4-piridazinol (que contenía 23% 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol) con una pureza de 77%.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,40-7,05 (4H, m), 6,59 (1H, s), 5,90 (1H, s), 5,04 (1H, s), 2,71 (1H, septeto, J=6,9 Hz), 0,98 (6H, d, J=6,9 Hz).

Apariencia: amorfa.

(6) 6-Cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2542, Etapa-3 y A-4)

Se disolvieron 50 mg de 4,6-dicloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-piridazina (pureza 81%, que contenía 19% de 4,6-dicloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]piridazina), que se obtuvo en (4), en dimetilsulfóxido (2 mL), se agregaron 68 mg (0,83 mmol) de acetato de sodio a la solución y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 40,2 mg de 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2542, pureza 86%, que contenía 14% de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]-4-piridazinol). Además, se obtuvieron 3,7 mg de 6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (que contenía 27% de 6-cloro-3-[2-(1-isopropilvinil)fenoxi]-4-piridazinol) con una pureza de 73%.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,38-7,05 (4H, m), 6,59 (1H, s), 1,78 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,46 (3H, s).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 625

6-Cloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2540)

(1) 1-(2-Metoxifenil)-2-metil-1-propanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno tetrahidrofuran seco (3 mL) se agregaron 1,01 g (7,43 mmol) de 2-metoxibenzaldehído comercialmente disponible y la mezcla se enfrió con hielo. Se agregó por goteo a la mezcla una solución de tetrahidrofuran 3,8 mL (7,6 mmol) que contenía bromuro de isopropil-magnesio 2 mol/L. Después de completarse la adición por goteo, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éter. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 1,00 g (5,56 mmol, rendimiento: 74,8%) de 1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanol.

(2) 1-(1-Cloro-2-metilpropil)-2-metoxibenceno

En diclorometano (3 mL), se disolvieron 630 mg (3,50 mmol) de 1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanol, que se obtuvo en (1), y a la solución se agregaron 0,70 mL (5,0 mmol) de trietilamina, luego 0,35 mL (4,5 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 720 mg de 1-(1-cloro-2-metilpropil)-2-metoxibenceno.

(3) 1-Metoxi-2-(2-metil-1-propenil)benceno

Se disolvieron 410 mg de 1-(1-cloro-2-metilpropil)-2-metoxibenceno, que se obtuvo en (2), en N,N-dimetilformamida seca (8 mL) y a la solución se agregaron 395 mg (3,52 mmol) de terc-butóxido de potasio en un baño de hielo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con hexano, las capas orgánicas que se obtuvieron se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente para obtener 460 mg de 1-metoxi-2-(2-metil-1-propenil)benceno.

(4) 2-(2-Metil-1-propenil)fenol

Se suspendieron 60,0 mg (1,50 mmol) de 60% de hidruro de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno en N,N-dimetilformamida seco (3 mL) y se agregaron gradualmente por goteo a la suspensión 0,11 mL (1,5 mmol) de etanotiol en un baño de hielo. Después de agitar durante 10 minutos, se agregó por goteo a la mezcla una solución de N,N-dimetilformamida seca (0,5 mL) que contenía 200 mg de 1-metoxi-2-(2-metil-1-propenil)benceno, que se obtuvo en (3), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Después de dejar reposar para enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con hexano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 220 mg de 2-(2-metil-1-propenil)fenol.

(5) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]-piridazina 1-óxido y de 3-cloro-6-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 200 mg de 2-(2-metil-1-propenil)fenol, que se obtuvo en (4), 1,4-dioxano (2 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL), se agregaron a la mezcla 151 mg (1,35 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla 207 mg (1,25 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos y, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 90,0 mg (0,325 mmol, rendimiento a partir de 1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanol: 41,2%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]piridazina y de 1-óxido de 3-cloro-6-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]-piridazina.

(6) 4,6-Dicloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]-piridazina (Etapa B-3)

Se disolvieron 90,0 mg (0,325 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (5), en cloroformo (0,2 mL), se mezclaron 0,20 mL (2,2 mmol) de oxícloruro fosforoso con la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a

ES 2 330 089 T3

70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrolladas mediante hexano:acetato de etilo=9:1) para obtener 85,0 mg (0,288 mmol, rendimiento: 88,6%) de 4,6-dicloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]piridazina.

(7) 6-Cloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2540, Etapa-3 y A-4)

En dimetilsulfóxido (3 mL), se disolvieron 85,0 mg (0,288 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (6), a la solución se agregaron 122 mg (1,49 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se hizo ácida con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrolladas mediante acetato de etilo) para obtener 39,6 mg (0,143 mmol, rendimiento: 49,7%) de 6-cloro-3-[2-(2-metil-1-propenil)-fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2540).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,35-7,15 (3H, m), 7,15-7,05 (1H, m), 6,65 (1H, s), 6,05 (1H, s), 1,76 (3H, s), 1,70 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 149-152.

Ejemplo 626

6-Cloro-3-(3-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2544)

(1) Mezcla de 1-{3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil}etanona y 1-{3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil}etanona

Se mezclaron 306 mg (2,25 mmol) de 1-(3-hidroxifenil)etanona, 1,4-dioxano (6 mL) y dimetilsulfóxido (6 mL), se agregaron a la mezcla 297 mg (2,65 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla 342 mg (2,07 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 400 mg (1,51 mmol, rendimiento: 72,9%) de una mezcla de 1-{3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil}etanona y 1-{3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil}etanona.

(2) Mezcla de 3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil acetato y 3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil acetato

Se disolvieron 400 mg (1,51 mmol) de una mezcla de 1-{3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil}etanona y 1-{3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil}etanona, que se obtuvo en (1), en 3 ml de diclorometano. Se agregó a la solución una solución de diclorometano (3 mL) que contenía 1,1 g (pureza 70-75%, 4,5-4,8 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregó una solución de sulfito de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 330 mg de una mezcla del material de partida, 3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil acetato y 3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil acetato. Se disolvieron 280 mg de la mezcla en diclorometano (3 mL), a la solución se agregaron 1,1 g (pureza 70-75%, 4,5-4,8 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 10% de sulfito de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se lavó con hexano para obtener 310 mg de una mezcla de 3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil acetato y 3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil acetato.

(3) 3-[(4,6-Dicloro-3-piridazinil)oxi]fenil acetato (Etapa B-3)

Se mezclaron 310 mg de una mezcla de 3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil acetato y 3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]fenil acetato, que se obtuvo en (2), con cloroformo (0,4 mL), se mezclaron 0,40 mL (4,3 mmol) de oxiclورو fosforoso con la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y después de agitar, la mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas

orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 46,0 mg (0,154 mmol, rendimiento a partir de una mezcla de 1-{3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil}etanona y 1-{3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil}etanona: 9,6%) de 3-[(4,6-dicloro-3-piridazinil)oxi]-fenil acetato.

(4) 6-Cloro-3-(3-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2544, Etapa-3 y A-4)

Se disolvieron 40,0 mg (0,134 mmol) de 3-[(4,6-dicloro-3-piridazinil)oxi]-fenil acetato que se obtuvo en (3), en dimetilsulfóxido (1 mL), a la solución se agregaron 56,0 mg (0,683 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 mol/L y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 4 mol/L y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente para obtener 30 mg (0,126 mmol, rendimiento: 94,0%) de 6-cloro-3-(3-hidroxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2544).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,25-7,10 (1H, m), 6,70-6,57 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 248-251.

Ejemplo 627

6-Cloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2551)

(1) 1-Metoxi-3-(metoximetoxi)benceno

Se disolvieron 3,68 g (29,7 mmol) de 3-metoxifenol en N,N-dimetilformamida (50 mL) comercialmente disponible a la solución se agregaron 1,81 g (45,4 mmol) de 60% de hidruro de sodio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 20 minutos. Se agregó a la mezcla gradualmente por goteo en un baño de hielo 4,05 mL (53,3 mmol) de cloro(metoxi)metano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 4,81 g (28,6 mmol, rendimiento: 96,3%) de 1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno.

(2) 2-yodo-1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno

Se disolvieron 3,70 g (22,0 mmol) de 1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno, que se obtuvo en (1), en éter seco (50 mL). La solución se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y a la solución se agregaron 5,60 mL (37,2 mmol) de tetrametiletenodiamina, luego 22,0 mL (35,2 mmol) de solución de N-butil litio-hexano (1,60 M). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego a 0°C durante 30 minutos y se enfrió a -78°C, se agregaron a la mezcla 9,80 g (38,6 mmol) de yodo. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se agregó a la mezcla de reacción una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 6,59 g de 2-yodo-1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno.

(3) 2-yodo-3-metoxifenol

En metanol (70 mL), se disolvieron 6,59 g de 2-yodo-1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno, que se obtuvo en (2), se agregaron por goteo a la solución ácido clorhídrico concentrado (0,18 mL) y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 1 hora y 15 minutos. Además, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,20 mL) y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 2 horas y 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 4,61 g (18,4 mmol, rendimiento a partir de 1-metoxi-3-(metoximetoxi)benceno: 83,6%) de 2-yodo-3-metoxifenol.

(4) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 298 mg (1,19 mmol) de 2-yodo-3-metoxifenol que se obtuvo en (3), 1,4-dioxano (2,5 mL) y dime-tilsulfóxido (2,5 mL), se agregaron a la mezcla 215 mg (1,92 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla resultante

ES 2 330 089 T3

se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 196 mg (1,19 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó a la mezcla de reacción solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=3:1, luego hexano:acetato de etilo=1:1) para obtener 324 mg (0,855 mmol, rendimiento: 71,8%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina y 1-óxido 3-cloro-6-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina.

(5) 4,6-Dicloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina (Etapa B-3)

Se agregaron 1,0 mL (1,1 mmol) de oxiclورو fosforoso a 324 mg (0,855 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina, que se obtuvo en (4), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=5:1) para obtener 225 mg (0,567 mmol, rendimiento: 66,3%) de 4,6-dicloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)piridazina.

(6) 6-Cloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2551, Etapa-3 y A-4)

En dimetilsulfóxido (2 mL), se disolvieron 105 mg (0,264 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)-piridazina, que se obtuvo en (5), a la solución se agregaron 118 mg (1,44 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico 4 mol/L a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se lavó con isopropil éter para obtener 51,2 mg (0,135 mmol, rendimiento: 51,1%) de 6-cloro-3-(2-yodo-3-metoxifenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2551).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,39 (1H, t, J=8,4 Hz), 6,84 (2H, br.t, J=8,4 Hz), 6,73 (1H, s), 3,90 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 231-234.

Ejemplo 628

6-Cloro-3-[[7-(3-hidroxipropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2555)

(1) Trifluorometanosulfonato de 2-yodo-3-metoxifenilo

Se disolvieron 3,75 g (15,0 mmol) de 2-yodo-3-metoxifenol, que se obtuvo en el Ejemplo 627(3), en diclorometano seco y a la solución se agregaron 7,28 mL (90,0 mmol) de piridina. La mezcla se enfrió a -20°C, se agregaron 5,40 mL (32,2 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano, luego con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 4 mol/L, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=10:1) para obtener 5,52 g (14,5 mmol, rendimiento: 96,7%) de trifluorometanosulfonato de 2-yodo-3-metoxifenilo.

(2) Terc-butil[(8-metoxi-2,3,4,4a-tetrahidro-8bH-benzo-[3,4]ciclobuta[1,2-b]piran-8b-il)oxi]dimetilsilano

Se disolvieron 1,10 g (2,88 mmol) de 2-yodo-3-metoxifenil trifluorometanosulfonato, que se obtuvo en (1), en tetrahidrofuran seco (15 mL) y se agregó a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno 1,00 mL (4,37 mmol) de terc-butil(3,4-dihidro-2H-piran-6-iloxi)dimetilsilano comercialmente disponible. La mezcla se enfrió a -78°C, se agregaron a la mezcla 4,50 mL (7,20 mmol) de solución de N-butil litio-hexano (1,60 M) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en un tampón (preparada mediante la disolución de 9,1 g de KH₂PO₄ y 4,3 g de Na₂HPO₄ en 1 L de agua) con un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=50:1) para obtener 0,897 g (2,79 mmol, rendimiento: 96,9%) de terc-butil[(8-metoxi-2,3,4,4a-tetrahidro-8bH-benzo[3,4]ciclobuta[1,2-b]-piran-8b-il)oxi]dimetilsilano.

ES 2 330 089 T3

(3) 8-(3-Hidroxipropil)-5-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona

En acetonitrilo (12 mL), se disolvieron 897 mg (2,79 mmol) de terc-butil[(8-metoxi-2,3,4,4a-tetrahidro-8bH-benzo [3,4]ciclobuta[1,2-b]-piran-8b-il)oxi]dimetilsilano, que se obtuvo en (2), a la solución se agregaron 0,30 mL (7,96-8,30 mmol) de solución de 46-47% de ácido hidrofúorico acuoso en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=7:3) para obtener 446 mg (2,17 mmol, rendimiento: 77,8%) de 8-(3-hidroxipropil)-5-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona.

(4) 8-(3-Cloropropil)-5-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona

En diclorometano (22 mL), se disolvieron 474 mg (2,30 mmol) de 8-(3-hidroxipropil)-5-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona, que se obtuvo en (3), a la solución se agregaron 467 mg (3,49 mmol) de N-clorosuccinimida y 917 mg (3,5 mmol) de trifenilfosfina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se agregó una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=20:1) para obtener 409 mg (1,82 mmol, rendimiento: 79,1%) de 8-(3-cloropropil)-5-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona.

(5) 7-(3-Cloropropil)-2-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-triena

Se agregó agua (6 mL) a 111 mg (0,408 mmol) de cloruro de mercurio (HgCl_2) para disolverlo, a la solución se agregaron 4,00 g (6,12 mmol) de zinc en polvo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Después de eliminar el sobrenadante, el sólido restante se lavó una vez con agua. Se agregó gradualmente agua (6,0 mL) al material, se agregó ácido clorhídrico concentrado (5,0 mL) y ácido acético adicional (2,4 mL) y finalmente 409 mg (1,82 mmol) de 8-(3-cloropropil)-5-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona, que se obtuvo en (4), disuelto en tolueno (2 mL) y etanol (2 mL). La mezcla se agitó a 115°C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó tolueno (20 mL) a la mezcla, la mezcla resultante se agitó a 30 minutos y se separó la capa orgánica. La capa orgánica que se obtuvo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=20:1) para obtener 304 mg (1,44 mmol, rendimiento: 79,1%) de 7-(3-cloropropil)-2-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-triena.

(6) 7-(3-Cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-ol

Se disolvieron 304 mg (1,44 mmol) de 7-(3-cloropropil)-2-metoxibiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-triena, que se obtuvo en (5), en diclorometano (2,0 mL), se agregó a la solución en agitación 0,50 mL (5,32 mmol) de tribromuro de boro en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=4:1) para obtener 303 mg (1,54 mmol, rendimiento: 100%) de 7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-ol.

(7) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 303 mg (1,54 mmol) de 7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-ol, que se obtuvo en (6), 1,4-dioxano (2,0 mL) y dimetilsulfóxido (2,0 mL), se agregaron a la mezcla 275 mg (2,46 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 254 mg (1,54 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=3:1) para obtener 364 mg (1,12 mmol, rendimiento: 72,7%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina.

(8) 4,6-Dicloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina (Etapla B-3)

Se agregaron 1,0 mL (11 mmol) de oxícloruro fosforoso a 364 mg (1,12 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina, que se obtuvo en (7), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 253 mg (0,735 mmol, rendimiento: 65,6%) de 4,6-dicloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina.

(9) 6-Cloro-3-[[7-(3-hidroxipropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2555, Etapla-3 y A-4)

Se disolvieron 253 mg (0,735 mmol) de 4,6-dicloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]piridazina, que se obtuvo en (8), en dimetilsulfóxido (5,0 mL), a la solución se agregaron 250 mg (3,05 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 4 mol/L y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se destiló y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 48,5 mg (0,158 mmol, rendimiento: 21,5%) de 6-cloro-3-[[7-(3-hidroxipropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2555). Además, se obtuvieron 28,2 mg de una mezcla de 6-cloro-3-[[7-(3-cloropropil)biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]-4-piridazinol y 3-{2-[(6-cloro-4-hidroxil-3-piridazinil)oxi]biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-il}propil acetato.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,22-7,18 (1H, m), 6,98-6,94 (2H, m), 6,70 (1H, s), 3,62-3,56 (2H, m), 3,46 (1H, br.s), 3,34 (1H, br.s), 3,18 (1H, dd, J=13,9, 5,5 Hz), 2,62 (1H, dd, J=13,9, 2,2 Hz), 1,81-1,62 (4H, m).

Apariencia: producto aceitoso.

Ejemplo 629

6-Cloro-3-[(7,7-dimetilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2556)

(1) 5-Metoxi-8,8-dimetilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ona

Se disolvieron en tetrahidrofurano seco (10 mL) 723 mg (1,89 mmol) de 2-yodo-3-metoxifenil trifluorometanosulfonato que puede obtenerse mediante el Método del Ejemplo 628(1) y a la solución se agregaron 0,50 mL (2,47 mmol) de [(1-metoxi-2-metil-1-propinil)oxi](trimetil)silano comercialmente disponible bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C, se agregaron 2,70 mL (4,32 mmol) de solución de N-butil litio-hexano (1,60M) y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en un tampón (preparado mediante disolución de 9,1 g de KH₂PO₄ y 4,3 g de Na₂HPO₄ en 1 L de agua) con un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y al residuo se agregó tetrahidrofurano (2,0 mL), agua (0,2 mL) y ácido acético (2,0 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó éter a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 182 mg (1,03 mmol, rendimiento: 54,5%) de 5-metoxi-8,8-dimetilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ona.

(2) 2-Metoxi-7,7-dimetilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno

Se agregó agua (6 mL) a 109 mg (0,401 mmol) de cloruro de mercurio (HgCl₂) para realizar la destilación, se agregaron 3,98 g (6,09 mmol) de polvo de zinc y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el sobrenadante y el producto sólido remanente se lavó una vez con agua. Al material se agregaron gradualmente agua (6,0 mL), luego ácido clorhídrico concentrado (5,0 mL) y ácido acético adicional (2,4 mL) y finalmente 182 mg (1,03 mmol) de 5-metoxi-8,8-dimetilbiciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-ona obtenida en (1) disuelta en tolueno (2 mL) y etanol (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 115°C durante toda la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó tolueno (20 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 20 minutos y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=25:1) para obtener 85,1 mg (0,525 mmol, rendimiento: 51,0%) de 2-metoxi-7,7-dimetilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno.

(3) 7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-ol

Se disolvieron en diclorometano (5,0 mL) 85,1 mg (0,525 mmol) de 2-metoxi-7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno que se obtuvo en (2), se agregaron 0,20 mL (2,12 mmol) de tribromuro de boro a la solución en un baño de hielo en agitación y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 97,6 mg de 7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-ol.

(4) 1-Óxido de 6-cloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina (Etapa B-2)

Se mezclaron 97,6 mg de 7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-ol que se obtuvo en (3), 1,4-dioxano (1,5 mL) y dimetilsulfóxido (1,5 mL), a la solución se agregaron 97,8 mg (0,873 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 90,2 mg (0,547 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=3:1 dos veces) para obtener 61,7 mg (0,223 mmol, rendimiento a partir de 2-metoxi-7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno: 42,5%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina.

(5) 4,6-Dicloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina (Etapa B-3)

Se agregaron 0,50 mL (5,4 mmol) de oxícloruro fosforoso a 61,7 mg (0,223 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina que se obtuvo en (4) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 43,7 mg (0,148 mmol, rendimiento: 66,4%) de 4,6-dicloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina.

(6) 6-Cloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2556, Etapa A-3 y Etapa A-4)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (2,0 mL) 43,7 mg (0,148 mmol) de 4,6-dicloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]piridazina, que se obtuvo en (5), a la solución se agregaron 63,1 mg (0,770 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron ácido clorhídrico 4 mol/L a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se lavó con éter isopropílico para obtener 31,6 mg (0,114 mmol, rendimiento: 77,0%) de 6-cloro-3-[(7,7-dimetilbíciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il)oxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2556).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,26-7,19 (1H, m), 6,97-6,89 (2H, m), 6,71 (1H, s), 2,81 (2H, s), 1,41 (6H, s).

Punto de fusión (°C): 197-199.

Ejemplo 630

4-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato (Compuesto No. 2572)

(1) Mezcla de 1-{4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil}etanona y 1-{4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil}etanona (Etapa B-2)

Se mezclaron 784 mg (5,23 mmol) de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona comercialmente disponible, 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilsulfóxido (5 mL), se agregaron 938 mg (8,38 mmol) de terc-butoxido de potasio a la mezcla y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 861 mg (5,22 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato

de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=5:1) para obtener 758 mg (2,74 mmol, rendimiento: 52,5%) de una mezcla de 1-{4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil}etanona y 1-{4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil}etanona.

(2) Mezcla de 4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato y 4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato

Se disolvieron en 1,2-dicloroetano (13 mL) 758 mg (2,74 mmol) de una mezcla de 1-{4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil}etanona y 1-{4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil}etanona que se obtuvo en (1), se agregó a la solución una solución de diclorometano (3 mL) que contenía 1,1 g (pureza 70-75%, 4,5-4,8 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 45 minutos. Además, se agregaron a la mezcla 1,20 g (pureza 70-75%, 4,86-5,20 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en de solución de sulfito de 10% de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con un carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=5:1) para obtener el material de partida y 330 mg de una mezcla de 3-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil acetato y 3-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-fenil acetato. Se disolvieron en diclorometano (3 mL) 280 mg de la mezcla, a la solución se agregaron 2,62 g (pureza 70-75%, 10,6-11,4 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 45 minutos. Además, se agregaron a la mezcla 1,20 g (pureza 70-75%, 4,86-5,20 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución de sulfito de 10% de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con un carbonato de sodio acuoso saturado y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo=5:1) para obtener el material de partida y 622 mg de una mezcla de 4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato y 4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato. Se mezclaron 0,5 mL (4,85 mmol) de solución de 30% de peróxido de hidrógeno acuosa con 1,2-dicloroetano (2,2 mL), se agregaron 3,2 mL (22,7 mmol) de anhídrido trifluoroacético por goteo en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Esta mezcla se agregó en un baño de hielo a la mezcla del material de partida, 4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato y 4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato, que se obtuvo previamente y se disolvió en 1,2-dicloroetano (2,2 mL), y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 10% de solución de sulfito de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 413 mg (1,40 mmol, rendimiento: 51,1%) de una mezcla de 4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato y 4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato.

(3) 4-[(4,6-Dicloro-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato (Etapa B-3)

Se disolvieron en cloroformo (2 mL) 413 mg (1,40 mmol) de una mezcla de 4-[(6-cloro-1-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato y 4-[(6-cloro-2-óxido-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato obtenidos en (2), se mezclaron 2,0 mL (22 mmol) de oxicloruro fosforoso con la solución y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y luego con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano-acetato de etilo, hexano-acetato de etilo=6:1) para obtener 336 mg (1,07 mmol, rendimiento: 76,4%) de 4-[(4,6-dicloro-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato.

(4) 4-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato (Compuesto No. 2572, Etapa A-3 y Etapa A-4)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (1,5 mL) 160 mg (0,511 mmol) de 4-[(4,6-dicloro-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato obtenido en (3), a la solución se agregaron 136 mg (1,66 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico 4 mol/L a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se lavó con éter isopropílico para obtener 37,3 mg (0,126 mmol, rendimiento: 24,7%) de 4-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato (Compuesto No. 2572).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,13-6,94 (3H, m), 6,70 (1H, s), 2,27 (3H, s), 2,17 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 255 (dec.).

Ejemplo 631

6-Cloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2576)

(1) 2-(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (50 mL) 4,96 g (36,5 mmol) de 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído, a la solución se agregaron 2,19 g (54,6 mmol) de 60% de hidruro de sodio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 3,59 mL (47,3 mmol) de cloro(metoxi)metano en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Daisogel 1001W, hexano:acetato de etilo=50:1) para obtener 6,60 g (36,6 mmol, rendimiento: 100%) de 2-(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído.

(2) 1-(Difluorometil)-2-(metoximetoxi)-3-metilbenceno

Se disolvieron en diclorometano (10 mL) 589 mg (3,27 mmol) de 2-(metoximetoxi)-3-metilbenzaldehído que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 0,863 mL (6,52 mmol) de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Daisogel 1001W, hexano:acetato de etilo=10:1) para obtener 229 mg (1,13 mmol, rendimiento: 34,6%) de 1-(difluorometil)-2-(metoximetoxi)-3-metilbenceno.

(3) 2-(Difluorometil)-6-metilfenol

Se disolvieron en metanol (5 mL) 229 mg (1,13 mmol) de 1-(difluorometil)-2-(metoximetoxi)-3-metilbenceno que se obtuvo en (2), a la solución se agregaron dos gotas de ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 135 mg (0,854 mmol, rendimiento: 75,6%) de 2-(difluorometil)-6-metilfenol.

(4) 1-Óxido de 6-cloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina (Etapa B-1)

Se disolvieron en 1,4-dioxano (1,5 mL) y dimetilsulfóxido (1,5 mL) 135 mg (0,854 mmol) de 2-(difluorometil)-6-metilfenol que se obtuvo en (3), se agregaron 115 mg (1,03 mmol) de terc-butóxido de potasio a la mezcla en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregaron a la mezcla 141 mg (0,855 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (se eluyó mediante hexano:acetato de etilo=2:1) y mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 28,6 mg (0,0997 mmol, rendimiento: 11,7%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina.

(5) 4,6-Dicloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina (Etapa B-3)

Se disolvieron en cloroformo (0,5 mL) 28,6 mg (0,0997 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina que se obtuvo en (4), a la solución se agregaron 76,5 mg (0,50 mmol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 8 horas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron agua y diclorometano a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=4:1) para obtener 19,1 mg (0,0626 mmol, rendimiento: 62,8%) de 4,6-dicloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina.

(6) 6-Cloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2576)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (0,5 mL) 19,1 mg (0,0626 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]piridazina, que se obtuvo en (5), a la solución se agregaron 25,7 mg (0,313 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se destiló y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, desarrollada mediante acetato de etilo) para obtener 17,8 mg (0,0620 mmol, rendimiento: 99,0%) de 6-cloro-3-[2-(difluorometil)-6-metilfenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2576).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,55-7,25 (3H, m), 6,83 (1H, t, J=55,1 Hz), 2,15 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 204-205.

Ejemplo 632

6-Cloro-3-[2,4-dibromo-5-(etilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2596)

(1) 4,6-Dicloro-3-[2,4-dibromo-5-(etilsulfanil)fenoxi]piridazina

Se mezclaron 2,05 g (8,84 mmol) de 1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenceno comercialmente disponible y agua (200 mL) y 11,4 g (213 mmol) de cloruro de amonio, se agregaron a la mezcla 4,78 g (73,2 mmol) de polvo de zinc. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 1,78 g del residuo.

El residuo se mezcló con agua (9 mL) y una solución de 47% de ácido bromhídrico acuosa (3 mL). Una solución acuosa (3,6 mL de agua) que contenía 655 mg (9,49 mmol) de nitrito de sodio se agregó por goteo a la mezcla en un baño de hielo, agitando. Después de completar la adición por goteo, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregaron a la mezcla por goteo 973 mg (6,80 mmol) de bromuro cuproso disuelto en una solución de 47% ácido bromhídrico acuosa (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas y 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano:acetato de etilo=10:1) y mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05717, desarrollada de forma múltiple mediante hexano:acetato de etilo=4:1) para obtener 751 mg de un producto bruto.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en N,N-dimetilformamida seca (5 mL), se suspendieron 339 mg (8,46 mmol) de 60% de hidruro de sodio y a la suspensión se agregaron gradualmente por goteo 0,65 mL (8,78 mmol) de etanotiol. Después de agitar durante 30 minutos, se agregaron a la mezcla 751 mg del producto bruto previamente obtenido disuelto en N,N-dimetilformamida (8 mL) y la mezcla resultante se agitó a 160°C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua, se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrollada de forma múltiple mediante hexano:acetato de etilo=4:1) para obtener 109 mg de un producto fenólico bruto.

Se mezclaron 109 mg del producto fenólico bruto obtenido con 1,4-dioxano (3 mL) y dimetilsulfóxido (3 mL), se agregaron a la mezcla 53,5 mg (0,478 mmol) de terc-butoxido de potasio y la mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla 71,2 mg (0,432 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 3 bandejas, desarrollada de forma múltiple mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 71,5 mg de un producto etérico bruto.

Se disolvieron en oxícloruro fosforoso (3 mL) 44,8 mg del producto etérico bruto y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 21 horas. Se agregaron agua y diclorometano a la mezcla de reacción y después de agitarse, la mezcla se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 14,4 mg (0,0314 mmol, rendimiento: 0,567%) de 4,6-dicloro-3-[2,4-dibromo-5-(etilsulfanil)fenoxi]piridazina.

ES 2 330 089 T3

(2) 6-Cloro-3-[2,4-dibromo-5-(etilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2596, Etapa A-3 y A-4)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (3 mL) 33,4 mg (0,0728 mmol) de 4,6-dicloro-3-[2,4-dibromo-5-(etilsulfanil)fenoxi]piridazina, que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 29,8 mg (0,363 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 4 horas y 30 minutos. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua a la mezcla de reacción, la mezcla se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se destiló y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, desarrollada de forma múltiple mediante acetato de etilo) para obtener 13,1 mg (0,0297 mmol, rendimiento: 40,8%) de 6-cloro-3-[2,4-dibromo-5-(etilsulfanil)fenoxi]-4-piridazinol (Compuesto No. 2596).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,84 (1H, s), 7,21 (1H, s), 6,72 (1H, s), 2,97 (2H, q, J=7,3 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,3 Hz).

Punto de fusión (°C): 225-228.

Ejemplo 633

6-Cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2603)

(1) 1-(2-Metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona

Se disolvieron en acetona (30 mL) 2,00 g (11,2 mmol) de 1-(2-hidroxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona que se puede producir mediante el Método descrito en Chemical Research in Toxicology, 1997, vol. 10, No. 3, págs. 335-343, a la solución se agregaron 3,10 g (22,4 mmol) de carbonato de potasio, luego 1,40 mL (22,5 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 1,90 g (9,90 mmol, rendimiento: 88,4%) de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona.

(2) 1-(2-Metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanol

Se disolvieron en metanol (8 mL) 1,00 g (5,21 mmol) de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona, que se obtuvo en (1) y a la solución se agregaron de a poco 170 mg (4,50 mmol) de borohidruro de sodio, agitando. Después de confirmar la desaparición de los materiales de partida mediante cromatografía de capa fina (TLC) para análisis, la mezcla de reacción se vertió en agua y se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con hexano, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 1,0 g de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanol.

(3) 2-(1-Cloroetil)-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno

Se disolvieron en diclorometano (10 mL) 1,0 g de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanol que se obtuvo en (2) y 1,10 mL (7,91 mmol) de trietilamina, a la solución se agregaron 0,56 mL (7,21 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en un baño de hielo, agitando. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 1,2 g de 2-(1-cloroetil)-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno.

(4) 3-Metoxi-1,2,5-trimetil-4-vinilbenceno

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida seca (12 mL) 1,2 g de 2-(1-cloroetil)-3-metoxi-1,4,5-trimetilbenceno que se obtuvo en (3) y a la solución se agregaron 1,14 g (10,2 mmol) de terc-butoxido de potasio en un baño de hielo, agitando. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego bajo reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con hexano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente para obtener 870 mg de 3-metoxi-1,2,5-trimetil-4-vinilbenceno.

ES 2 330 089 T3

(5) 2,3,5-Trimetil-6-vinilfenol y 2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en N,N-dimetilformamida seca (8 mL) se suspendieron 270 mg (6,75 mmol) de 60% de hidruro de sodio y a la suspensión se agregaron gradualmente por goteo 0,60 mL (8,10 mmol) de etanotiol. Después de agitar durante 15 minutos, se agregaron a la mezcla 400 mg (2,27 mmol) de 3-metoxi-1,2,5-trimetil-4-vinilbenceno que se obtuvo en (4), se disolvió en N,N-dimetilformamida seca (1,5 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico y se extrajo con hexano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano:acetato de etilo=20:1) y mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=8:1) para obtener 63,0 mg (0,389 mmol, rendimiento a partir de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona: 16,2%) de 2,3,5-trimetil-6-vinilfenol y 330 mg (1,47 mmol, rendimiento a partir de 1-(2-metoxi-3,4,6-trimetilfenil)etanona: 61,4%) de 2-[1-(etilsulfaniletil)]-3,5,6-trimetilfenol.

(6) Mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina (Etapa B-2)

Se disolvieron en 1,4-dioxano (0,4 mL) y dimetilsulfóxido (0,4 mL) 43,0 mg (0,265 mmol) de 2,3,5-trimetil-6-vinilfenol que se obtuvo en (5), se agregaron a la mezcla 36,0 mg (0,321 mmol) de terc-butoxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 47,6 mg (0,288 mmol) de 1-óxido de 3,6-dicloropiridazina en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 27,6 mg (0,0949 mmol, rendimiento: 35,8%) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina.

(7) 4,6-Dicloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina (Etapa B-3)

Se agregaron 0,02 mL (0,22 mmol) de oxícloruro fosforoso a 27,6 mg (0,0949 mmol) de una mezcla de 1-óxido de 6-cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina y 1-óxido de 3-cloro-6-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina que se obtuvo en (6) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron a la mezcla 0,4 mL de cloroformo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron al residuo 0,2 mL (2,2 mmol) de oxícloruro fosforoso y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 5,0 mg (0,016 mmol, rendimiento: 17%) de 4,6-dicloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina.

(8) 6-Cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2603, Etapa A-3 y Etapa A-4)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 mL) 5,0 mg (0,016 mmol) de 4,6-dicloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)piridazina, que se obtuvo en (7), a la solución se agregaron 10,3 mg (0,126 mmol) de acetato de sodio y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua, se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se destiló y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usó 1 bandeja, desarrollada mediante acetato de etilo) para obtener 1,5 mg (0,0052 mmol, rendimiento: 33%) de 6-cloro-3-(2,3,5-trimetil-6-vinilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 2603).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,25 (1H, s), 6,67 (1H, dd, J=11,0 Hz, 17,6 Hz), 6,56 (1H, s), 5,66 (1H, dd, J=1,5 Hz, 17,6 Hz), 5,10 (1H, dd, J=1,5 Hz, 11,0 Hz), 2,29 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,04 (3H, s).

Apariencia: amorfo.

Ejemplo 634

6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 2606)

5 (1) 6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-metoxipiridazina(Etapa D-1)

Se disolvieron 150 mg (0,670 mmol) de 2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenol, que se obtuvo en el Ejemplo 633(5), en un solvente mixto de 1,4-dioxano (2 mL) y dimetilsulfóxido (2 mL). a la solución se agregaron 93 mg (0,83 mmol) de terc-butoxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente en un baño de hielo, se agregaron a la mezcla 120 mg (0,670 mmol) de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) y mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 26,7 mg (0,0728 mmol, rendimiento: 10,9%) de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-metoxipiridazina. Además, se obtuvieron 60,0 mg (0,163 mmol, rendimiento: 24,3%) de 3-cloro-6-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-metoxipiridazina.

20 (2) 6-Cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 2606, Etapa D-2)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (1 mL) 34,0 mg (0,358 mmol) de 2-hidroxipiridina, a la solución se agregaron 41,0 mg (0,366 mmol) de terc-butoxido de potasio a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregaron a la mezcla una solución de dimetilsulfóxido (1 mL) que contenía 26,7 mg (0,0728 mmol) de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-metoxipiridazina, que se obtuvo en (1) y la mezcla resultante se agitó a 60°C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se dejó reposar para que se enfriara y se vertió en agua. Después de hacer la mezcla se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, desarrollada mediante acetato de etilo) para obtener 6,6 mg (0,019 mmol, rendimiento: 26%) de 6-cloro-3-{2-[1-(etilsulfanil)etil]-3,5,6-trimetilfenoxi}-4-piridazinol (Compuesto No. 2606).

35 ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,20 (2H, s), 6,64 (1H, s), 2,40-2,15 (8H, m), 2,03 (3H, s), 1,40 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,24 (1H, m), 1,03 (3H, t, J=7,3 Hz).

Apariencia: amorfo.

40 Ejemplo 635

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il ftalato (Compuesto No. 1625) y bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] ftalato (Compuesto No. 2838, Etapa I)

Se suspendieron en acetonitrilo (3 mL) 207 mg (0,726 mmol) de (2,4-diclorofenil)(5-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona, se agregaron a la suspensión 81,6 mg (0,729 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano y la mezcla resultante se agitó. Se agregaron a la mezcla 105 µL (0,729 mmol) de dicloruro de ftaloilo y después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron 200 mg (0,722 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Daisogel 1001W, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 28,0 mg (0,0405 mmol, rendimiento: 5,61%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il ftalato (Compuesto No. 1625) y 163 mg (0,238 mmol, rendimiento: 33,0%) de bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] ftalato (Compuesto No. 2838).

60 6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il ftalato (Compuesto No. 1625)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,01-7,96 (1H, m), 7,89-7,68 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,29-7,06 (5H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 3,71 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,82-1,68 (1H, m), 0,77-0,53 (4H, m).

65 Apariencia: amorfa.

ES 2 330 089 T3

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] ftalato (Compuesto No. 2838)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,13-8,06 (2H, m), 7,84-7,78 (2H, m), 7,58 (2H, s), 7,15-7,06 (4H, m), 6,90-6,83 (2H, m), 2,13 (6H, s), 1,82-1,68 (2H, m), 0,73-0,52 (8H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 636

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il 1,3-bencenodisulfonato (Compuesto No. 2333) y bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] 1,3-bencenodisulfonato (Compuesto No. 3755, Etapa I)

Se suspendieron en acetonitrilo (4 mL) 122 mg (0,428 mmol) de (2,4-diclorofenil)(5-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona, se agregaron a la suspensión 72,0 mg (0,643 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, luego 117 mg (0,425 mmol) de dicloruro de 1,3-bencenodisulfonilo en un baño de hielo, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se agregaron a la mezcla 100 mg adicionales (0,361 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, gradiente de hexano:acetato de etilo) para obtener 135 mg (0,177 mmol, rendimiento: 49,0%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il 1,3-bencenodisulfonato (Compuesto No. 2333) y 38,0 mg (0,0503 mmol, rendimiento: 13,9%) de bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] 1,3-bencenodisulfonato (Compuesto No. 3755).

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il 1,3-bencenodisulfonato (Compuesto No. 2333)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,67 (1H, t, J=1,9 Hz), 8,40-8,34 (1H, m), 8,31-8,24 (1H, m), 7,86 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,37 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,29-7,23 (1H, m), 7,15-7,00 (3H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,70-1,52 (1H, m), 0,73-0,45 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] 1,3-bencenodisulfonato (Compuesto No. 3755)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,77 (1H, dd, J=1,8 Hz, 1,8 Hz), 8,41 (2H, dd, J=7,7 Hz, 1,8 Hz), 7,88 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,48 (2H, s), 7,15-6,95 (4H, m), 6,90-6,75 (2H, m), 1,97 (6H, s), 1,67-1,46 (2H, m), 0,75-0,44 (8H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 637

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] pentanodioato (Compuesto No. 2746) y 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il pentanodioato (Compuesto No. 2739)

Se suspendieron en acetonitrilo (8 mL) 241 mg (0,870 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol, se agregaron a la suspensión en un baño de hielo 139 mg (1,23 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, luego 146 mg (0,864 mmol) de dicloruro de pentanodioilo y 244 mg adicionales de (0,856 mmol) de (2,4-diclorofenil)(5-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanona y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano: acetato de etilo, gradiente) y mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1 o 1:1) para obtener 42,0 mg (0,0646 mmol, rendimiento: 7,48%) de bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] pentanodioato (Compuesto No. 2746) y 35,0 mg (0,0532 mmol, rendimiento: 6,21%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il pentanodioato (Compuesto No. 2739).

ES 2 330 089 T3

Bis[6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil] pentanodioato (Compuesto No. 2746)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,23 (2H, s), 7,14-7,02 (4H, m), 6,83 (2H, dd, J=6,6, 2,9 Hz), 2,89 (4H, t, J=7,0 Hz), 2,25 (2H, quinteto, J=7,0 Hz), 2,10 (6H, s), 1,80-1,65 (2H, m), 0,78-0,52 (8H, m).

Apariencia: acaramelada.

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il pentanodioato (Compuesto No. 2739)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,45-7,17 (4H, m), 7,14-7,00 (2H, m), 6,90-6,75 (1H, m), 3,53 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,57 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,20-2,00 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,80-1,65 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Apariencia: amorfa.

Ejemplo 638

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-pirrolidinacarboxilato (Compuesto No. 1937)

Se mezclaron 200 mg (0,722 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol con tolueno (3 mL) y la mezcla se enfrió con hielo. Se agregaron a la mezcla 60 µL (0,742 mmol) de piridina, luego 0,67 mL (0,724 mmol) de una solución de fosgeno-tolueno 1,08 mol/L bajo una atmósfera de nitrógeno en agitación y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregaron 60 µL (0,722 mmol) de piridina, luego 60 µL (0,719 mmol) de pirrolidina a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 4 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 190 mg (0,508 mmol, rendimiento: 70,7%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 1-pirrolidinacarboxilato (Compuesto No. 1937).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,59 (1H, s), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 3,62 (2H, dd, J=6,6 Hz, 6,9 Hz), 3,51 (2H, dd, J=6,9 Hz, 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 2,05-1,90 (4H, m), 1,88-1,68 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 115-118.

Ejemplo 639

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metoxi(metil)carbamato (Compuesto No. 3564)

Se mezclaron 200 mg (0,722 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol con tolueno (3 mL) y la mezcla se enfrió con hielo. Se agregaron a la mezcla 60 µL (0,742 mmol) de piridina, luego 0,67 mL (0,724 mmol) de una solución de fosgeno-tolueno 1,08 mol/L bajo una atmósfera de nitrógeno en agitación y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se agregaron a la mezcla 120 µL (1,48 mmol) de piridina, luego 70,4 mg (0,722 mmol) de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Gel Wako C-100, hexano: acetato de etilo, gradiente) para obtener 100 mg (0,275 mmol, rendimiento: 38,1%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil metoxi(metil)carbamato (Compuesto No. 3564).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,53 (1H, s), 7,15-7,03 (2H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,87-1,67 (1H, m), 0,80-0,52 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 63-64,5.

Ejemplo 640

6-Cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-carboxilato (Compuesto No. 3630)

Se mezclaron 37,4 mg (0,393 mmol) de 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-carboxilato con tolueno (1 mL), se agregaron a la mezcla 40,0 µL (0,407 mmol) de piridina, luego 0,34 mL (0,367 mmol) de 1,08 mol/L de solución de fosgeno-tolueno en un

ES 2 330 089 T3

baño de hielo en agitación y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se agregaron a la mezcla 40,0 μ L (0,407 mmol) de piridina, luego 100 mg (0,361 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 24,0 mg (0,0603 mmol, rendimiento: 16,7%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinil 2,5-dimetil-1H-pirrolol-1-carboxilato (Compuesto No. 3630).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,20-8,03 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,13-7,00 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 6,36 (1H, d, J=2,9 Hz), 2,55 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,90-1,70 (1H, m), 0,80-0,50 (4H, m).

Punto de fusión (°C): 208-210.

Ejemplo 641

4-[[4-(benzoiloxi)-6-cloro-3-piridazinil]oxi]-3-metilfenil benzoato (Compuesto No. 3850)

(1) 6-Cloro-3-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-4-piridazinol

Se disolvieron en 1,4-dioxano (1,4 mL) 173 mg (0,553 mmol) de 4-[(4,6-dicloro-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato obtenido en el Ejemplo 630(3), a la solución se agregaron 0,7 mL (2,1 mmol) de 3 mol/L de solución de hidróxido de sodio y dimetilsulfóxido (2,8 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 4 mol/L y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante diclorometano:metanol=36:1) para obtener 66,8 mg de 6-cloro-3-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-4-piridazinol.

(2) 4-[[4-(Benzoiloxi)-6-cloro-3-piridazinil]oxi]-3-metilfenil benzoato (Compuesto No. 3850)

Se disolvieron en acetonitrilo (1,0 mL) 66,8 mg de 6-cloro-3-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-4-piridazinol que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron 60,0 mg (0,536 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano, luego 61 μ L (0,523 mmol) de cloruro de benzoilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente. El residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=5:1) para obtener 36,9 mg (0,0800 mmol, rendimiento a partir de 4-[(4,6-dicloro-3-piridazinil)oxi]-3-metilfenil acetato: 14,5%) de 4-[[4-(benzoiloxi)-6-cloro-3-piridazinil]oxi]-3-metilfenil benzoato (Compuesto No. 3850).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,21-8,17 (4H, m), 7,72-7,48 (7H, m), 7,22-7,07 (3H, m), 2,21 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 118-120.

Ejemplo 642

3-(2-Aminofenoxi)-3-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 377)

(1) 2-[(6-cloro-4-metoxi-3-piridazinil)oxi]anilina(Etapa D-1)

Se disolvieron 670 mg (6,15 mmol) de 2-aminofenol en un solvente mixto de 1,4-dioxano (7 mL) y dimetilsulfóxido (7 mL), a la solución se agregaron 690 mg (6,16 mmol) de terc-butóxido de potasio en un baño de hielo y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregaron a la mezcla 1000 mg (5,59 mmol) de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y después de agregar salmuera, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Wakogel C-100, gradiente de hexano-acetato de etilo) para obtener 328 mg (1,30 mmol, rendimiento: 23,3%) de 2-[(6-cloro-4-metoxi-3-piridazinil)oxi]anilina y 100 mg de una mezcla de 2-[(6-cloro-4-metoxi-3-piridazinil)oxi]anilina y 2-[(6-cloro-5-metoxi-3-piridazinil)oxi]anilina.

ES 2 330 089 T3

(2) 3-(2-Aminofenoxi)-3-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 377, Etapa D-2)

Se disolvieron en dimetilsulfóxido (0,4 mL) 50,0 mg (0,198 mmol) de 2-[(6-cloro-4-metoxi-3-piridazinil)oxi] anilina, que se obtuvo en (1), a la solución se agregaron (0,2 mL, 0,4 mmol) 2 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuosa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con tetrahidrofuran. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05744, se usaron 2 bandejas, desarrollada mediante diclorometano:metanol=10:1) para obtener 17,0 mg (0,0714 mmol, rendimiento: 36,1%) de 3-(2-aminofenoxi)-3-cloro-4-piridazinol (Compuesto No. 377).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,50-6,94 (2H, m), 6,90-6,82 (1H, m), 6,85-6,63 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 249-250.

15

Ejemplo 643

N-{2-[(6-Cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil}acetamida (Compuesto No. 380)

20

Se mezclaron 18,0 mg (0,0756 mmol) de 3-(2-aminofenoxi)-3-cloro-4-piridazinol, que se obtuvo en el Ejemplo 641 con diclorometano (0,8 mL), se agregaron a la mezcla 0,050 mL (0,36 mmol) de trietilamina y luego 0,010 mL (0,14 mmol) de cloruro de acetilo en un baño de hielo en agitación y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con tetrahidrofuran. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO., 1.05715, desarrollada mediante diclorometano:metanol=10:1) para obtener 3,6 mg (0,0129 mmol, rendimiento: 17,1%) de N-{2-[(6-cloro-4-hidroxi-3-piridazinil)oxi]fenil}acetamida (Compuesto No. 380).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,10-8,00 (1H, m), 7,25-7,08 (3H, m), 6,60 (1H, s), 2,12 (3H, s).

Punto de fusión (°C): 135.

Ejemplo 644

N,N,N-Tributil-1-butanaminio 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinolato (Compuesto No. 3798)

A una solución de etanol (2 mL) que contenía 105 mg (0,379 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol se agregaron 0,19 mL (0,38 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 mol/L y luego 106 mg (0,381 mmol) de cloruro de tetrabutilamonio y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y el producto sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para obtener N,N,N-tributil-1-butanaminio 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinolato (Compuesto No. 3798).

45

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,05-6,95 (2H, m), 6,80-6,73 (1H, m), 6,43 (1H, s), 3,30-3,15 (8H, m), 2,14 (3H, s), 2,00-1,85 (1H, m), 1,76-1,53 (8H, m), 1,50-1,30 (8H, m), 1,02 (9H, t, J=7,1 Hz), 0,78-0,63 (2H, m), 0,63-0,48 (2H, m).

Punto de fusión (°C): 113-114.

50

Ejemplo 645

6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinolato de sodio (Compuesto No. 3805)

55

Se agregaron 0,18 mL (0,36 mmol) de 2 mol/L de solución de hidróxido de sodio acuosa a una solución de etanol (2 mL) que contenía 100 mg (0,361 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción para obtener 108 mg (0,361 mmol, rendimiento: 100%) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinolato de sodio (Compuesto No. 3805).

60

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,05-6,95 (2H, m), 6,77 (1H, dd, J=6,4, 3,1 Hz), 6,43 (1H, s), 2,14 (3H, s), 2,00-1,82 (1H, m), 0,78-0,63 (2H, m), 0,63-0,48 (2H, m).

Punto de fusión (°C): >260.

65

ES 2 330 089 T3

Ejemplo 646

5-Bromo-6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 3843)

- 5 Se agregaron 108 mg (0,607 mmol) de N-bromosuccinimida a una solución de N,N-dimetilformamida (2 mL) que contenía 157 mg (0,567 mmol) de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se agregaron a la mezcla de reacción agua y ácido clorhídrico 4 mol/L y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se destiló el solvente y el residuo
- 10 se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (comercializada por MERCK CO. 1.05744, desarrollada mediante hexano:acetato de etilo=2:1) para obtener 123 mg (0,346 mmol, rendimiento: 61,0%) de 5-bromo-6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol (Compuesto No. 3843).

- ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,08-7,05 (2H, m), 6,85-6,80 (1H, m), 2,14 (3H, s), 1,88-1,76 (1H, m), 0,82-0,72 (2H, m), 0,60-0,56 (2H, m).
- 15

Apariencia: amorfa.

Los compuestos Nos. 1 y 6 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 2.

- 20 Los compuestos Nos. 123-127, 130-138, 144, 145, 151, 163, 173, 184, 202, 217, 226, 249, 264, 265, 266, 267, 269-275, 279, 280, 284, 287, 288, 292, 293, 300, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 311, 315, 324, 325, 329, 330, 334, 336, 339, 344, 348, 349, 355, 356, 359, 361, 362, 364-370, 375, 376, 379, 383, 385-387, 390, 391, 396, 399-401, 403, 410, 412, 413, 415-425, 426, 427, 430, 432-438, 441, 443, 446, 450, 453, 454, 456, 458-460, 472, 491, 498, 503, 505, 506,
- 25 507, 510, 513, 514, 520, 521, 527-529, 531, 532, 534-536, 538-541, 544, 547, 549, 552, 556, 557, 558, 559, 562, 566, 567, 571, 614, 618, 621, 623, 626-629, 635, 640, 642, 650, 653, 658, 659, 662-664, 667, 679, 680, 692, 700, 701, 702, 707-712, 716, 717, 719, 731-733, 734, 735-737, 740, 746, 754, 756, 758, 759, 762, 775, 778, 780-782, 802-804, 834, 844-846, 850, 890, 894, 896, 911, 914, 931, 964, 965, 979, 982, 987, 998, 1000, 1007, 1009, 1013, 1016, 1020, 1023, 1027, 1040, 1050, 1052, 1053, 1055, 1058, 1060, 1061, 1063, 1064, 1066, 1069, 1073, 1080, 1083, 1086, 1088, 1089,
- 30 1091, 1096, 1099, 1100, 1102, 1115, 1118-1120, 1122-1125, 1129, 1133, 2519, 2547, 2548, 2565, 2568, 2570, 2571, 2574, 2577, 2585, 2587, 2589, 2592, 2597, 2599, 2600, 2601, 2605, 2607, 2608, 2609 y 2614 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 1, Ejemplo 6, Ejemplo 13, Ejemplo 16, Ejemplo 21, Ejemplo 22 o Ejemplo 23.

- Los compuestos No. 1140, 1151, 1160, 1172, 1178, 1184, 1207, 1251, 1260, 1266, 1286, 1298, 1334, 1340, 1358,
- 35 1364, 1382, 1387, 1391, 1396, 1417, 1441, 1446, 1448, 1450, 1455-1459, 1461, 1481, 1509, 1522, 1531, 1537, 1543, 1549, 1553, 1554, 1566, 1575, 1593, 1599, 1603, 1616, 1643, 1649, 1658, 1706, 1710, 1757, 1770, 1789, 1811, 1840, 1877, 1879, 1881, 1898, 1924, 1981, 1985, 2010, 2034, 2038, 2040, 2042, 2051, 2060, 2066, 2072, 2106, 2136, 2147, 2151, 2176, 2198-2200, 2212, 2220-2224, 2230-2232, 2234-2238, 2240, 2245-2249, 2263, 2265, 2287, 2289, 2300, 2309, 2315, 2321, 2351, 2662, 2671, 2677, 2697, 2703, 2709, 2715, 2721, 2727, 2752, 2758, 2764, 2770, 2776, 2782,
- 40 2788, 2805, 2814, 2820, 2826, 2850, 2856, 2862, 2868, 2874, 2880, 2900, 2906, 2918, 2924, 2930, 2961, 2970, 2976, 2982, 2988, 2994, 3016, 3022, 3028, 3034, 3040, 3046, 3052, 3058, 3064, 3070, 3076, 3082, 3088, 3094, 3100, 3106, 3112, 3129, 3138, 3144, 3150, 3156, 3162, 3168, 3185, 3194, 3200, 3217, 3226, 3243, 3252, 3258, 3264, 3270, 3276, 3282, 3288, 3294, 3300, 3306, 3312, 3318, 3324, 3330, 3336, 3342, 3348, 3354, 3360, 3366, 3372, 3378, 3384, 3390, 3396, 3402, 3408, 3414, 3420, 3426, 3432, 3438, 3444, 3450, 3456, 3462, 3468, 3474, 3480, 3486, 3492, 3498, 3504,
- 45 3510, 3516, 3780, 3786, 3792 y 3856 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 26, Ejemplo 27 o Ejemplo 28.

El Compuesto No. 2402 puede prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 33.

- 50 Los Compuestos No. 2418 y 2431 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 1, Ejemplo 6 o Ejemplo 22.

El Compuesto No. 2478 puede prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 35, Ejemplo 36, Ejemplo 37, Ejemplo 39 o Ejemplo 40.

- 55 El Compuesto No. 2492 puede prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 41.

Los Compuestos No. 1620, 1631, 2827 y 3001 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 635.

- 60 Los Compuestos No. 1891, 1911, 1920, 1946, 1952, 1958, 3522, 3528, 3534, 3540, 3546, 3552, 3558, 3570, 3576, 3582, 3588, 3594, 3600, 3606, 3612, 3618, 3624, 3636, 3642, 3648, 3654, 3660, 3666, 3672, 3678, 3684, 3690, 3696, 3702, 3708, 3714 y 3720 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 26, Ejemplo 27, Ejemplo 28, Ejemplo 638, Ejemplo 639 o Ejemplo 640.

- 65 El Compuesto No. 2327 puede prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 636.

El Compuesto No. 2733 puede prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 637.

ES 2 330 089 T3

El Compuesto No. 3811 puede prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 645.

Los Compuestos No. 3837 y 3849 pueden prepararse de acuerdo con el Método del Ejemplo 646.

5 En el siguiente ejemplo de Preparación, todos los “%” son % en peso.

Ejemplo de preparación 1

10 *Polvo humectable*

Se mezcló un compuesto (10 partes en peso) del Ejemplo 1 (Compuesto No. 128), Carplex #80D (comercializado por Shionogi & Co. Ltd., 10 partes en peso), GOHSENOLO GLO5 (comercializado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., 2 partes en peso), Newcol 291PG (sal dioctilsulfosuccinato de sodio, comercializado por Nippon Nyukazai Co., Ltd., 0,5 partes en peso), Neogen (comercializado por DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTD., 5 partes en peso), Radiolite #200 (comercializado por SHOWA CHEMICAL CO., LTD., 10 partes en peso) y H Bifun (fino, comercializado por Keiwa Rozai Co., Ltd., 62,5 partes en peso) y se pulverizó usando un Ecksample Mill tipo KII-1 (comercializado por Fuji Paudal Co., Ltd.) para obtener un polvo humectable.

20 Ejemplo de preparación 2

Gránulos

25 Se mezcló un compuesto (5 partes en peso) del Ejemplo 61 (Compuesto No. 136), trifosfato de sodio (comercializado por Mitsui Chemicals, Inc., 2 partes en peso), Amycol No.1 (dextrina, comercializado por NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD., 1,5 partes en peso), bentonita (comercializado por Hojun Co., Ltd., 25 partes en peso) y Calfin 600 (carbonato de calcio, comercializado por Ashidachi Sekkai K.K., 66,5 partes en peso) en un amasador (comercializado por Fujisangyo Co., Ltd., Type FM-NW-5), se agregó agua (13 partes en peso) para mezclar mejor y después se sometió la mezcla a una granulación por extrusión usando un Dom Gran (comercializado por Fuji Paudal Co., Ltd., malla de 1,0 mm). Los gránulos obtenidos se secaron usando un secador de bandeja (comercializado por Tabai K.K., PERFECT OVEN tipo PS-222, 60°C) y se pasaron por un tamiz de 600 a 1190 mm para obtener gránulos.

35 Ejemplo de preparación 3

Gránulos dispersables en agua

40 Se mezcla un compuesto (80 partes en peso) del Ejemplo 7 (Compuesto No. 140), Geropon SC/213 (surfactante de tipo ácido policarboxílico, comercializado por Rohdia K.K., 7 partes en peso), Neopelex No. 6F (sulfonato de dodecibenceno, KAO CORPORATION, 3 partes en peso), Amycol No.1 (5 partes en peso) y óxido de titanio (SAKAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD., 5 partes en peso), se pulverizan en un molino de aire (SK-JET 0 MIZER modelo 0101, comercializado por SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.), luego se coloca la mezcla en un mezclador rotatorio y se granula pulverizando con agua. Cuando casi todas las partículas adquieren un tamaño entre 1,00 mm y 0,15 mm, se retiran los gránulos y después de secarlos en un secador de bandeja, se tamizan para obtener un polvo humectable granulado con un tamaño entre 1,00 mm y 0,15 mm.

50 Ejemplo de preparación 4

Suspensión concentrada

55 Se mezcló un compuesto (10 partes en peso) del Ejemplo 171 (Compuesto No. 506), Newcol 291PG (1 parte en peso), Pearlrex CP (sal cálcica de ácido ligninsulfónico, comercializado por NIPPON PAPER INDUSTRIES CO., LTD., 10 partes en peso), propilenglicol (comercializado por Nippon Nyukazai Co., Ltd., 10 partes en peso) y agua (69 partes en peso) y se pulverizó en un molino de bolas (MISUI MINING CO., LTD.) hasta que el diámetro de las partículas sólidas fue 5 μ m o menor. A la solución acuosa pulverizada (90 partes en peso) se le agregó una solución acuosa de goma de xantano 0,05% (P/P) (10 partes en peso) y se mezcló para obtener una suspensión acuosa.

60 Ejemplo de preparación 5

Polvo humectable

65 Se mezcló un compuesto (10 partes en peso) del Ejemplo 6 (Compuesto No. 139), el compuesto A (10 partes en peso), Carplex #80D (comercializado por Shionogi & Co. Ltd., 10 partes en peso), GOHSENOLO GLO5-S (comercializado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., 2 partes en peso), Newcol 291PG (sal dioctilsulfosuccinato de sodio, comercializado por Nippon Nyukazai Co., Ltd., 0,5 partes en peso), Neogen (comercializado por DAI-ICHI

ES 2 330 089 T3

KOGYO SEIYAKU CO., LTD., 5 partes en peso), Radiolite #200 (comercializado por SHOWA CHEMICAL CO., LTD., 10 partes en peso) y H Bifun (fino, comercializado por Keiwa Rozai Co.,Ltd, 52,5 partes en peso). Luego, la mezcla se pulverizó utilizando un molino de aire (SK-JET 0 MIZER modelo 0101, comercializado por SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.) para obtener un polvo humectable mixto del compuesto (10%) del Ejemplo 6 y el compuesto A (10%).

Ejemplo de preparación 6

Polvo humectable

Se mezcló un compuesto (10 partes en peso) del Ejemplo 23 (Compuesto No. 806), compuesto B (10 partes en peso), Carplex #80D (comercializado por Shionogi & Co. Ltd., 10 partes en peso), GOHSENOL GLO5-S (comercializado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd., 2 partes en peso), Newcol 291PG (sal dioctilsulfosuccinato de sodio, comercializado por Nippon Nyukazai Co.,Ltd., 0,5 partes en peso), Neogen (comercializado por DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTD., 5 partes en peso), Radiolite #200 (comercializado por SHOWA CHEMICAL CO., LTD., 10 partes en peso) y H Bifun (fino, comercializado por Keiwa Rozai Co.,Ltd, 52,5 partes en peso). La mezcla se pulverizó utilizando un molino de aire (SK-JET 0 MIZER Model 0101, comercializado por SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.) para obtener un polvo humectable mixto del compuesto (10%) del Ejemplo 23 y el Compuesto B (10%).

Ejemplo de preparación 7

Gránulos

Se mezcló el Compuesto A (61,22 partes en peso), Newcol 291PG (0,85 partes en peso) y agua (37,93 partes en peso), y se pulverizó utilizando un molino de bolas (comercializado por MISUI MINING CO., LTD.) hasta que el tamaño promedio de las partículas fue aproximadamente $2\text{ }\mu\text{m}$, para obtener una solución acuosa. Se agregó Toxanone (comercializado por Sanyo Chemical Industries, Ltd., 2 partes en peso) a la solución (98 partes en peso) y después se mezcló para obtener una solución acuosa 2. Se mezcló un compuesto (5 partes en peso) del Ejemplo 171 (Compuesto No. 506), tripolifosfato de sodio (comercializado por Mitsui Chemicals, Inc., 2 partes en peso), Amycol No.1 (dextrina, comercializado por NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD., 1,5 partes en peso), bentonita (comercializado por Hojun Co.,Ltd., 25 partes en peso) y Calfin 600 (carbonato de calcio, comercializado por Ashidachi Sekkai K.K., 61,27 partes en peso) en un amasador (comercializado por Fujisangyo Co.,Ltd., tipo FM-NW-5), se agregó más Solución acuosa 2 (8,33 partes en peso) y se mezcló. El material amasado se sometió a granulación por extrusión utilizando un Dom Gran (comercializado por Fuji Paudal Co.,Ltd., malla 1,0 mm), y los gránulos obtenidos se secaron utilizando un secador de bandeja (comercializado por Tabai K.K., PERFECT OVEN tipo PS-222, 60°C), luego se tamizó hasta un tamaño entre 600 y 1190 μm para obtener gránulos del compuesto (5%) del Ejemplo 171 y del Compuesto A (5%).

Ejemplo de preparación 8

Suspensión concentrada

Se mezcló un compuesto (11,11 partes en peso) del Ejemplo 1 (Compuesto No. 128), el Compuesto C (11,11 partes en peso), Newcol 291PG (1 parte en peso), sal cálcica de ácido ligninsulfónico (Pearlrex CP, comercializado por NIPPON PAPER INDUSTRIES CO., LTD., 10 partes en peso), propilenglicol (comercializado por Nippon Nyukazai Co.,Ltd., 10 partes en peso) y agua (56,78 partes en peso) y se pulverizó en un molino de bolas (MISUI MINING CO., LTD.) hasta que el diámetro de las partículas sólidas fue $5\text{ }\mu\text{m}$ o menos para obtener una solución acuosa. A la solución acuosa (90 partes) se le agregó una solución acuosa de goma de xantano 0,05% (10 partes en peso) y se mezcló para obtener una solución acuosa mixta del compuesto (10%) del Ejemplo 1 y el Compuesto C (10%).

Ejemplo de preparación 9

Polvo humectable

Se mezcló un compuesto (10 partes en peso) del Ejemplo 23 (Compuesto No. 806), el Compuesto D (2 partes en peso), Carplex #80D (comercializado por Shionogi & Co. Ltd., 10 partes en peso), GOHSENOL GLO5-S (comercializado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co.,Ltd., 2 partes en peso), Newcol 291PG (sal dioctilsulfosuccinato de sodio, comercializado por Nippon Nyukazai Co.,Ltd., 0,5 partes en peso), Neogen (comercializado por DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTD., 5 partes en peso), Radiolite #200 (comercializado por SHOWA CHEMICAL CO., LTD., 10 partes en peso) y H Bifun (fino, comercializado por Keiwa Rozai Co.,Ltd, 60,5 partes en peso). La mezcla se pulverizó utilizando un molino de aire (SK-JET 0 MIZER Modelo 0101, comercializado por SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.) para obtener un polvo humectable mixto del compuesto (10%) del Ejemplo 23 y el Compuesto D (2%).

ES 2 330 089 T3

Ejemplo de preparación 10

Polvo humectable

5 Se mezcló un compuesto (10 partes en peso) del Ejemplo 23 (Compuesto No. 806), el Compuesto E (8 partes en peso), Carplex #80D (comercializado por Shionogi & Co. Ltd., 10 partes en peso), GOHSENOL GLO5-S (comercializado por The Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., 2 partes en peso), Newcol 291PG (sal dioctilsulfosuccinato de sodio, comercializado por Nippon Nyukazai Co., Ltd., 0,5 partes en peso), Neogen (comercializado por DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTD., 5 partes en peso), Radiolite #200 (comercializado por SHOWA CHEMICAL CO., LTD., 10 partes en peso) y H Bifun (fino, comercializado por Keiwa Rozai Co., Ltd, 54,5 partes en peso). La mezcla se pulverizó utilizando un molino de aire (SK-JET 0 MIZER Modelo 0101, comercializado por SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.) para obtener un polvo humectable mixto del compuesto (10%) del Ejemplo 23 y el Compuesto E (8%).

15 Ejemplo de preparación 11

Polvo humectable

20 Se obtuvo un polvo humectable mixto del compuesto (10%) del Ejemplo 23 y el Compuesto F (8%) de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 10 excepto que se usó el Compuesto F en vez del Compuesto E.

Ejemplo de ensayo 1

25 *Análisis de los efectos herbicidas y de daños sufridos por los cultivos en comparación con el arroz de arrozal*

Se colocó tierra de arrozal en tiestos de 1/10,000 de área y en la capa superficial de 1 cm se mezclaron semillas de césped colorado (*Echinochloa oryzicola*, Vasing), *Scirpus joncoides* y malezas anuales de hoja ancha (*Lindernia* spp., *Rotala indica*) cuya germinación se había promovido antes. También se plantó un tubérculo de *Cyperus serotinus* germinado, se trasplantaron plántulas de arroz de arrozal en la etapa de foliación 2,2 y todo se cultivó en condiciones de cultivo inundado en un invernadero. A los 3 días del trasplante, se diluyó en agua una dosis química previamente determinada del polvo humectable preparado según el Ejemplo de preparación 1 y se aplicó la solución a los tiestos; luego de 25 días del tratamiento, se estudiaron los efectos herbicidas y el daño sufrido por los cultivos en comparación con el arroz de arrozal trasplantado. También, se usó 3-(2-alilfenoxi)-6-cloro-4-metoxipiridazina, descrita en el Boletín de Química Farmacéutica, 1972, vol. 20, No. 10, págs. 2191-2203 como compuesto de comparación. En la Tabla 2 se muestra los resultados. Accesoriamente, se evaluaron los efectos herbicidas y el daño sufrido por el cultivo en comparación con el arroz de arrozal trasplantado con el siguiente estándar de evaluación y, en la tabla, “-” significa que el ensayo no se llevó a cabo.

40 *Estándar de evaluación*

0: Índice de inhibición de crecimiento; 0 a 10%

45 1: Índice de inhibición de crecimiento; 11 a 30%

2: Índice de inhibición de crecimiento; 31 a 50%

50 3: Índice de inhibición de crecimiento; 51 a 70%

4: Índice de inhibición de crecimiento; 71 a 90%

55 5: Índice de inhibición de crecimiento; 91 a 100%.

60

65

TABLA 2

Compuesto de ensayo	Dosis química (kg/a)	Efectos herbicidas				Daño del cultivo en comparación
		Césped	colorado	Hoja ancha	Scirpus ioncoides	
Compuesto del Ejemplo 1 (Compuesto No. 128)	25	5	5	5	5	0
	12,5	4	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 6 (Compuesto No. 139)	20	3	5	5	5	0
	10	2	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 14 (Compuesto No. 515)	10	0	5	4	5	0
Compuesto del Ejemplo 15 (Compuesto No. 516)	10	1	5	-	5	0
Compuesto del Ejemplo 16 (Compuesto No. 704)	20	1	5	5	5	0
	10	0	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 18 (Compuesto No. 738)	25	1	5	4	5	2
	12,5	0	5	3	5	1
Compuesto del Ejemplo 19 (Compuesto No. 760)	25	1	5	4	5	1
	12,5	0	5	4	5	1
Compuesto del Ejemplo 21 (Compuesto No. 801)	10	2	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 22 (Compuesto No. 805)	25	2	5	4	4	2
	12,5	1	5	2	3	1
Compuesto del Ejemplo 23 (Compuesto No. 806)	20	4	5	5	5	2
	10	3	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 26 (Compuesto No. 2081)	20	4	5	5	5	0
	10	4	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 27 (Compuesto No. 2225)	20	4	5	5	5	0
	10	2	5	4	5	0
Compuesto del Ejemplo 34 (Compuesto No. 2411)	20	2	4	4	5	0
	10	1	2	2	5	0
Compuesto del Ejemplo 49 (Compuesto No. 124)	25	2	5	4	5	0
	12,5	1	3	3	5	0
Compuesto del Ejemplo 50	25	3	5	4	5	0

ES 2 330 089 T3

	(Compuesto No. 125)	12,5	2	5	3	5	0
5	Compuesto del Ejemplo 51	25	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 126)	12,5	2	4	3	5	0
10	Compuesto del Ejemplo 52	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 127)	10	3	5	5	5	0
15	Compuesto del Ejemplo 55	25	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 130)	12,5	2	5	3	5	0
20	Compuesto del Ejemplo 56	25	0	5	3	4	0
	(Compuesto No. 131)	12,5	0	4	2	4	0
25	Compuesto del Ejemplo 57	25	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 132)	12,5	2	5	3	5	0
30	Compuesto del Ejemplo 61	25	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 136)	12,5	1	5	5	5	0
35	Compuesto del Ejemplo 72	2	3	5	5	5	0
	(Compuesto No. 217)	10	3	5	5	4	0
40	Compuesto del Ejemplo 85	10	2	4	3	5	0
	(Compuesto No. 284)						
45	Compuesto del Ejemplo 88	25	0	5	5	5	0
	(Compuesto No. 292)	12,5	0	4	4	5	0
50	Compuesto del Ejemplo 121	25	3	5	4	5	0
	(Compuesto No. 385)	12,5	2	5	3	5	0
55	Compuesto del Ejemplo 122	20	0	5	5	5	0
	(Compuesto No. 386)	10	0	5	4	5	0
60	Compuesto del Ejemplo 123	20	1	5	4	5	0
	(Compuesto No. 387)	10	0	5	3	4	0
65	Compuesto del Ejemplo 125	20	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 391)	10	1	5	3	4	0
	Compuesto del Ejemplo 129	25	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 401)	12,5	1	5	3	4	0
	Compuesto del Ejemplo 154	20	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 437)	10	1	5	3	5	0
	Compuesto del Ejemplo 166	20	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 472)	10	0	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 171	20	4	5	5	5	0

ES 2 330 089 T3

	(Compuesto No. 506)	10	3	5	5	5	0
5	Compuesto del Ejemplo 172	20	5	5	5	5	0
	(Compuesto No. 507)	10	5	5	5	4	0
10	Compuesto del Ejemplo 179	20	1	4	4	5	0
	(Compuesto No. 521)	10	0	4	3	5	0
15	Compuesto del Ejemplo 180	25	0	5	3	5	0
	(Compuesto No. 527)	12,5	0	5	2	5	0
20	Compuesto del Ejemplo 181	20	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 528)	10	1	5	3	4	0
25	Compuesto del Ejemplo 182	20	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 529)						
30	Compuesto del Ejemplo 183	20	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 531)	10	1	5	5	5	0
35	Compuesto del Ejemplo 184	20	0	5	4	5	0
	(Compuesto No. 532)						
40	Compuesto del Ejemplo 185	5	1	3	2	3	0
	(Compuesto No. 534)						
45	Compuesto del Ejemplo 189	10	3	5	5	5	3
	(Compuesto No. 539)	5	2	5	4	5	0
50	Compuesto del Ejemplo 191	20	5	5	5	5	5
	(Compuesto No. 541)	10	4	5	5	5	2
55	Compuesto del Ejemplo 192	20	5	3	5	5	1
	(Compuesto No. 544)	10	2	2	5	5	0
60	Compuesto del Ejemplo 202	10	2	5	-	4	0
	(Compuesto No. 571)						
65	Compuesto del Ejemplo 203	25	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 614)	12,5	1	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 204	25	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 618)	12,5	2	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 205	25	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 621)	12,5	1	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 212	25	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 640)	12,5	1	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 216	20	4	5	5	5	2

ES 2 330 089 T3

	(Compuesto No. 658)	10	4	5	5	5	0
5	Compuesto del Ejemplo 217	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 659)	10	2	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 218	20	1	5	5	5	0
10	(Compuesto No. 662)	10	0	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 219	20	4	5	5	-	0
15	(Compuesto No. 663)	10	3	5	5	-	0
	Compuesto del Ejemplo 232	20	4	5	4	5	0
	(Compuesto No. 711)	10	4	5	3	4	0
20	Compuesto del Ejemplo 233	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 712)	10	3	4	3	4	0
	Compuesto del Ejemplo 234	25	0	5	4	5	0
25	(Compuesto No. 716)	12,5	0	5	3	5	0
	Compuesto del Ejemplo 235	20	3	5	5	5	0
30	(Compuesto No. 717)	10	3	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 236	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 719)	10	3	5	5	5	0
35	Compuesto del Ejemplo 239	20	0	5	5	4	0
	(Compuesto No. 732)						
	Compuesto del Ejemplo 240	25	3	5	4	5	0
40	(Compuesto No. 733)	12,5	2	5	3	5	0
	Compuesto del Ejemplo 241	20	3	5	4	5	0
45	(Compuesto No. 735)	10	1	5	3	5	0
	Compuesto del Ejemplo 242	25	4	5	4	5	0
	(Compuesto No. 736)	12,5	3	5	3	5	0
50	Compuesto del Ejemplo 243	25	2	5	4	5	0
	(Compuesto No. 737)	12,5	1	5	4	5	0
	Compuesto del Ejemplo 245	20	4	5	5	5	0
55	(Compuesto No. 740)	10	4	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 248	10	3	5	-	5	0
60	(Compuesto No. 756)	5	1	5	-	5	0
	Compuesto del Ejemplo 249	20	3	5	5	5	3
	(Compuesto No. 758)	10	2	5	5	5	0
65	Compuesto del Ejemplo 250	20	4	5	5	5	0

ES 2 330 089 T3

	(Compuesto No. 759)	10	3	5	5	5	0
5	Compuesto del Ejemplo 253	20	4	5	5	5	5
	(Compuesto No. 762)	10	3	5	5	5	5
10	Compuesto del Ejemplo 255	20	5	5	4	5	2
	(Compuesto No. 778)	10	5	5	4	5	0
15	Compuesto del Ejemplo 256	20	4	5	5	5	3
	(Compuesto No. 780)	10	3	5	5	5	2
20	Compuesto del Ejemplo 258	10	3	5	-	-	0
	(Compuesto No. 782)						
25	Compuesto del Ejemplo 260	20	3	5	5	5	0
	(Compuesto No. 802)	10	2	5	5	5	0
30	Compuesto del Ejemplo 261	20	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 803)	10	2	5	4	5	0
35	Compuesto del Ejemplo 267	20	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 854)	10	1	5	4	5	0
40	Compuesto del Ejemplo 268	25	1	5	5	5	1
	(Compuesto No. 846)	12,5	0	5	5	5	1
45	Compuesto del Ejemplo 269	20	3	5	5	5	5
	(Compuesto No. 850)	10	2	5	5	5	3
50	Compuesto del Ejemplo 271	25	2	5	4	4	1
	(Compuesto No. 894)	12,5	1	5	2	3	0
55	Compuesto del Ejemplo 272	20	0	5	5	4	0
	(Compuesto No. 896)	10	0	5	4	4	0
60	Compuesto del Ejemplo 274	20	3	5	4	4	0
	(Compuesto No. 914)	10	3	5	3	4	0
65	Compuesto del Ejemplo 275	20	4	5	5	5	3
	(Compuesto No. 931)	10	4	5	5	5	1
	Compuesto del Ejemplo 276	20	4	5	4	5	0
	(Compuesto No. 964)	10	3	5	3	5	0
	Compuesto del Ejemplo 277	20	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 965)	10	0	5	-	5	0
	Compuesto del Ejemplo 281	25	0	5	3	5	0
	(Compuesto No. 998)	12,5	0	5	2	5	0
	Compuesto del Ejemplo 282	25	0	5	4	5	0

ES 2 330 089 T3

	(Compuesto No. 1000)	12,5	0	5	3	4	0
5	Compuesto del Ejemplo 285	20	0	5	5	3	0
	(Compuesto No. 1013)	10	0	5	4	2	0
10	Compuesto del Ejemplo 286	25	0	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1016)	12,5	0	5	5	5	0
15	Compuesto del Ejemplo 287	25	0	5	5	3	0
	(Compuesto No. 1020)	12,5	0	5	5	1	0
20	Compuesto del Ejemplo 288	20	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1023)	10	0	5	5	5	0
25	Compuesto del Ejemplo 289	25	0	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1027)	12,5	0	4	4	4	0
30	Compuesto del Ejemplo 290	10	0	5	4	5	0
	(Compuesto No. 1040)						
35	Compuesto del Ejemplo 294	20	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1058)	10	1	5	5	5	0
40	Compuesto del Ejemplo 295	25	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1060)	12,5	0	5	5	5	0
45	Compuesto del Ejemplo 296	20	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1061)	10	1	5	5	5	0
50	Compuesto del Ejemplo 303	25	1	4	4	5	0
	(Compuesto No. 1083)	12,5	0	3	3	5	0
55	Compuesto del Ejemplo 304	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1086)	10	4	5	4	4	0
60	Compuesto del Ejemplo 305	10	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1088)						
65	Compuesto del Ejemplo 306	10	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1089)						
	Compuesto del Ejemplo 307	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1091)	10	3	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 308	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1096)	10	2	5	4	5	0
	Compuesto del Ejemplo 309	20	5	5	5	5	5
	(Compuesto No. 1099)	10	4	5	5	5	2
	Compuesto del Ejemplo 310	20	5	5	5	5	0

ES 2 330 089 T3

	(Compuesto No. 1100)	10	4	5	5	5	0
5	Compuesto del Ejemplo 311	20	3	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1102)	10	1	5	4	4	0
10	Compuesto del Ejemplo 313	20	1	5	-	-	0
	(Compuesto No. 1115)						
15	Compuesto del Ejemplo 315	20	4	5	-	5	0
	(Compuesto No. 1119)						
20	Compuesto del Ejemplo 316	20	3	5	-	-	0
	(Compuesto No. 1020)	10	2	5	-	-	0
25	Compuesto del Ejemplo 317	25	0	5	3	5	1
	(Compuesto No. 1122)	12,5	0	4	2	5	0
30	Compuesto del Ejemplo 318	20	1	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1123)	10	0	5	5	5	0
35	Compuesto del Ejemplo 319	20	3	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1124)	10	2	5	5	5	0
40	Compuesto del Ejemplo 320	25	2	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1125)	12,5	1	5	5	5	0
45	Compuesto del Ejemplo 323	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1140)	10	3	5	5	5	0
50	Compuesto del Ejemplo 327	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1266)	10	4	5	5	5	0
55	Compuesto del Ejemplo 328	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1387)	10	3	3	3	5	0
60	Compuesto del Ejemplo 329	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1391)	10	2	5	5	5	0
65	Compuesto del Ejemplo 345	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1658)	10	3	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 347	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1710)	10	3	5	5	5	0
	Compuesto del Ejemplo 349	20	4	5	5	5	0
	(Compuesto No. 1789)	10	3	4	4	5	0
	Compuesto del Ejemplo 352	20	4	5	5	-	0
	(Compuesto No. 1879)						
	Compuesto del Ejemplo 356	20	3	5	5	5	0

ES 2 330 089 T3

(Compuesto No. 1981)	10	2	4	3	5	0
Compuesto del Ejemplo 357	20	3	5	5	5	0
(Compuesto No. 1985)	10	2	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 359	20	5	5	4	5	0
(Compuesto No. 2038)	10	4	3	3	5	0
Compuesto del Ejemplo 360	20	4	5	5	5	0
(Compuesto No. 2040)	10	3	5	5	5	0
Compuesto del Ejemplo 361	20	3	5	5	5	0
(Compuesto No. 2042)	10	2	5	5	4	0
Compuesto del Ejemplo 365	20	3	5	5	5	0
(Compuesto No. 2151)	10	2	5	4	5	0
Compuesto del Ejemplo 394	20	3	5	5	5	0
(Compuesto No. 2289)	10	2	5	4	5	0
Comportivo Compuesto	25	0	1	0	0	0

Ejemplo de ensayo 2

Ensayos de efectos herbicidas (tratamiento del suelo)

Se colocó tierra de tierra altas en tiestos de 150 cm², se sembraron semillas de césped colorado y mostaza india (*Brassica juncea* (L.) Czern. et Coss) y se cultivó en invernadero. Al día siguiente del sembrado, se diluyó en agua una dosis química previamente determinada del polvo humectable preparado según el Ejemplo de preparación 1 y se lo aplicó sobre la superficie de la tierra. A los 21 días del tratamiento, se evaluaron los efectos herbicidas de acuerdo con el estándar de evaluación del Ejemplo de ensayo 1. En la tabla 3 se muestran los resultados.

TABLA 3

Ensayo del efecto herbicida

Compuesto de ensayo	Dosis (kg/a)	Efecto herbicida	
		Césped colorado	Mostaza india
Ejemplo 23	2	4	5
(Compuesto No. 806)			
Ejemplo 171	5	5	5
(Compuesto No. 506)			
Ejemplo 236	5	3	5

(Compuesto No. 719)			
Ejemplo 254	5	3	5
(Compuesto No. 740)			
Ejemplo 249	5	4	5
(Compuesto No. 758)			
Ejemplo 256	5	3	5
(Compuesto No. 780)			
Ejemplo 309	5	5	5
(Compuesto No. 1099)			
Ejemplo 310	5	5	5
(Compuesto No. 1100)			

Ejemplo de ensayo 3

Ensayos de efectos herbicidas (tratamiento foliar)

Se colocó tierra de tierras altas en tiestos de 150 cm², se sembraron semillas de oreja de ratón, bejuco, mostaza india, hierba mora y yuyo colorado, y se cultivó en invernadero. Cuando las malezas alcanzaron 10 a 15 cm de alto, aproximadamente, una dosis química previamente determinada del polvo humectable preparado según el Ejemplo de preparación 1 se diluyó en agua que contenía 0,05% de GRAMIN-S y se aplicó sobre las hojas. A los 14 días del tratamiento, se evaluaron los efectos herbicidas de acuerdo con el estándar de evaluación del Ejemplo de ensayo 1. En la tabla 4 se muestran los resultados. En la tabla, “-” significa que no se realizó el ensayo.

TABLA 4

Ensayo del efecto herbicida

Compuesto de ensayo	Dosis química (kg/a)	Efecto herbicida				
		Oreja de ratón	Bejuco	Mostaza india	Hierba mora	Yuyo colorado
Ejemplo 22 (Compuesto No. 806)	2	4	5	5	5	4
Ejemplo 236 (Compuesto No. 719)	0.5	-	4	3	-	3

Ejemplo de ensayo 4

Ensayos de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con el arroz de arrozal trasplantado

5 Se colocó tierra de arrozal en tiestos Wagner de 1/5000 de área, y se mezclaron semillas de césped colorado (*Echinochloa oryzicola*, Vasing), *Scirpus joncoides* y malezas anuales de hoja ancha (*Lindernia spp.*, *Rotala indica*) cuya germinación se había promovido antes, en la capa superficial de 1 cm. También se plantaron tubérculos de *Cyperus serotinus*, *Sagittaria pygmaea* y *Eleocharis kuroguwai* cuya germinación se había promovido antes, y se
10 trasplantaron plántulas de arroz de arrozal en etapa de foliación 2,2, y se cultivó en condiciones de cultivo inundado en invernadero. A los 3 días del trasplante, una dosis química previamente determinada del polvo humectable preparado según el Ejemplo de preparación 5 se diluyó en agua y se aplicó a los tiestos. Luego de 25 días, se evaluaron los efectos herbicidas y los daños sufridos por el cultivo en comparación con el arroz de arrozal trasplantado según el siguiente estándar de evaluación. La Tabla 5 muestra los resultados. En la tabla, “-” significa una composición que no contenía
15 ingredientes activos.

Estándar de evaluación

- 20 0: Índice de inhibición de crecimiento; 0 a 15%
- 1: Índice de inhibición de crecimiento; 16 a 35%
- 25 2: Índice de inhibición de crecimiento; 36 a 55%
- 3: Índice de inhibición de crecimiento; 56 a 75%
- 30 4: Índice de inhibición de crecimiento; 76 a 95%
- 5: Índice de inhibición de crecimiento; 96 a 100%.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 330 089 T3

TABLA 5

Ensayos de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con el arroz de arrozal trasplantado

Ensayo No	Derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol (g/a)	Segundo compuesto con actividad herbicida (g/a)	Efecto herbicida						Daño del cultivo en comparación con arroz
			Césped	Hoja ancha	Scizpus	Sagittaria	nyamaea	Cyperus	
1	Ejemplo 1 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
2	Ejemplo 1 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	4	0
3	Ejemplo 1 (10)	B(5)	5	5	5	5	5	4	0
4	Ejemplo 1 (5)	B(5)	5	5	5	5	5	4	0
5	Ejemplo 1 (10)	C(5)	5	5	5	5	5	4	0
6	Ejemplo 1 (5)	C(5)	5	5	5	5	5	4	0
7	Ejemplo 1 (10)	-	4	4	4	4	5	0	0
8	Ejemplo 1 (5)	-	2	3	2	4	4	0	0
9	Ejemplo 6 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
10	Ejemplo 6 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
11	Ejemplo 6 (10)	C(5)	5	5	5	5	5	5	0
12	Ejemplo 6 (5)	C(5)	5	5	5	5	5	5	0
13	Ejemplo 6 (10)	-	2	5	5	5	5	3	0
14	Ejemplo 6 (5)	-	1	5	5	5	5	2	0
15	Ejemplo 16 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	2	0
16	Ejemplo 16 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	2	0
17	Ejemplo 16 (10)	B(5)	5	5	5	5	5	3	0
18	Ejemplo 16 (5)	B(5)	5	5	5	5	5	2	0
19	Ejemplo 16 (10)	-	0	5	5	4	5	1	0
20	Ejemplo 16 (5)	-	0	5	3	3	4	0	0
21	Ejemplo 23 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
22	Ejemplo 23 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	3	0
23	Ejemplo 23 (10)	B(5)	5	5	5	5	5	5	0
24	Ejemplo 23 (5)	B(5)	5	5	5	5	5	3	0
25	Ejemplo 23 (10)	C(5)	5	5	5	5	5	5	0
26	Ejemplo 23 (5)	C(5)	5	5	5	5	5	2	0
27	Ejemplo 23 (10)	-	3	5	5	5	5	3	0
28	Ejemplo 23 (5)	-	2	5	5	5	5	2	0
29	Ejemplo 47 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
30	Ejemplo 47 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
31	Ejemplo 47 (10)	-	3	5	5	5	5	2	0
32	Ejemplo 47 (5)	-	3	5	4	5	5	1	0

ES 2 330 089 T3

33	Ejemplo 171 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	4	0
34	Ejemplo 171 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	4	0
35	Ejemplo 171 (10)	B(5)	5	5	5	5	5	4	0
36	Ejemplo 171 (5)	B(5)	5	5	5	5	5	4	0
37	Ejemplo 171 (10)	C(5)	5	5	5	5	5	4	0
38	Ejemplo 171 (5)	C(5)	5	5	5	5	5	3	0
39	Ejemplo 171 (10)	-	3	5	5	5	5	3	0
40	Ejemplo 171 (5)	-	2	5	5	5	5	2	0
41	Ejemplo 191 (2,5)	A(5)	5	5	5	5	5	3	0
42	Ejemplo 191 (2,5)	B(5)	5	5	5	5	5	3	0
43	Ejemplo 191 (2,5)	C(5)	5	5	5	5	5	3	0
44	Ejemplo 191 (2,5)	-	1	3	3	2	5	1	0
45	Ejemplo 245 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	3	0
46	Ejemplo 245 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	2	0
47	Ejemplo 245 (10)	C(5)	5	5	5	5	5	3	0
48	Ejemplo 245 (5)	C(5)	5	5	5	5	5	2	0
49	Ejemplo 245 (10)	-	4	5	5	5	5	1	0
50	Ejemplo 245 (5)	-	3	5	5	4	4	0	0
51	Ejemplo 249 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	3	0
52	Ejemplo 249 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	3	0
53	Ejemplo 249 (10)	-	2	5	5	5	5	2	0
54	Ejemplo 249 (5)	-	1	5	3	5	5	1	0
55	Ejemplo 288 (10)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
56	Ejemplo 288 (5)	A(5)	5	5	5	5	5	5	0
57	Ejemplo 288 (10)	-	0	5	5	5	5	3	0
58	Ejemplo 288 (5)	-	0	5	5	5	4	2	0
59	-	A(30)	5	5	4	5	4	2	0
60	-	A(5)	3	4	3	4	2	0	0
61	-	B(30)	5	5	4	5	4	2	0
62	-	B(5)	3	4	3	4	2	0	0
63	-	C(30)	5	5	4	5	4	2	0
64	-	C(5)	3	5	2	4	1	0	0

ES 2 330 089 T3

Ejemplo de ensayo 5

Ensayos de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con cultivos de tierras altas (tratamiento del suelo)

Se colocó tierra de tierras altas en tiestos de 150 cm², se sembraron semillas de césped colorado, *Cyperus esculentus* L., oreja de ratón, hierba mora, bejuco y maíz, y se cultivó en invernadero. Al día siguiente del sembrado, se diluyó en agua una dosis química previamente determinada del polvo humectable preparado según el Ejemplo de preparación 5 y se lo aplicó sobre la superficie de la tierra. A los 21 días del tratamiento, se evaluaron los efectos herbicidas y los daños sufridos por el cultivo en comparación con el maíz según el siguiente estándar de evaluación. Las Tablas 6 a 8 muestran los resultados. En la tabla, “-” significa una composición que no contiene determinado ingrediente activo.

Estándar de evaluación

0: Índice de inhibición de crecimiento; 0 a 9%

1: Índice de inhibición de crecimiento; 10 a 19%

2: Índice de inhibición de crecimiento; 20 a 29%

3: Índice de inhibición de crecimiento; 30 a 39%

4: Índice de inhibición de crecimiento; 40 a 49%

5: Índice de inhibición de crecimiento; 50 a 59%

6: Índice de inhibición de crecimiento; 60 a 69%

7: Índice de inhibición de crecimiento; 70 a 79%

8: Índice de inhibición de crecimiento; 80 a 89%

9: Índice de inhibición de crecimiento; 90 a 98%

10: Índice de inhibición de crecimiento; 99 a 100%.

TABLA 6

Ensayos de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con el maíz (Ejemplo 23 + compuesto D)

Ensayo No	Derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol (g/a)	Segundo compuest o con actividad herbicida (g/a)	Efecto herbicida				Daño del cultivo en comparación con arroz
			Césped colorado	Oreja de ratón	Bejuco	Hierba mora	
1	Ejemplo 23	D(25)	10	1	9	10	0
2	(250)	D(25)	10	0	7	10	0
3	Ejemplo 23	D(25)	10	1	8	10	0

ES 2 330 089 T3

	(125) Ejemplo 23 (63)			0 1 0			
4		D(25)	10	9	5	9	0
5	Ejemplo 23	D(12,5)	10	1	9	10	0
6	(250)	D(12,5)	10	0	5	9	0
7	Ejemplo 23 (125) Ejemplo 23 (63)	D(12,5)	10	1 0 9	3	9	0
8	-	D(12,5)	10	7	0	9	0
9	Ejemplo 23	D(6,3)	10	1	6	9	0
10	(250)	D(6,3)	9	0	5	10	0
11	Ejemplo 23 (125) Ejemplo 23 (63)	D(6,3)	5	1 0 9	1	9	0
12	-	D(6,3)	3	6	2	5	0

TABLA 7

*Ensayo de los efectos herbicidas y daño químico en comparación con el maíz
(Ejemplo 23 + compuesto E)*

En sa yo No	Derivados de 3- fenoxi-4- piridazinol (g/a)	Segundo compuest o con actividad herbicida (g/a)	Efecto herbicida					Daño del cultivo en compa ración con arroz
			Césped colorado	Cyperus esculentus	Oreja de ratón	Bejuco	Hierba mora	
1	Ejemplo 23	E(200)	10	9	10	10	10	0
2	(125) Ejemplo 23 (63)	E(200)	10	9	10	10	10	0
3	-	E(200)	10	8	10	10	9	0

4	Ejemplo 23	E(100)	10	9	10	10	10	0
5	(125)	E(100)	10	8	10	10	9	0
	Ejemplo 23 (63)							
6	-	E(100)	9	8	7	7	6	0
7	Ejemplo 23	E(50)	9	8	10	8	10	0
8	(125)	E(50)	10	9	9	7	9	0
	Ejemplo 23 (63)							
9	-	E(50)	7	8	7	6	7	0

TABLA 8

*Ensayo de los efectos herbicidas y daño químico en comparación con el maíz
(Ejemplo 23 + compuesto F)*

Ensayo No	Derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol (g/a)	Segundo compuesto o con actividad herbicida (g/a)	Efecto herbicida					Daño del cultivo en comparación con arroz
			Césped colorado	Cyperus esculentus	Oreja de ratón	Bejuco	Hierba mora	
1	Ejemplo 23	F(100)	10	9	10	10	10	0
2	(125)	F(100)	10	9	10	10	10	0
	Ejemplo 23 (63)							
3	-	F(100)	9	9	10	8	8	0
4	Ejemplo 23	F(50)	10	9	10	7	10	0
5	(125)	F(50)	9	9	10	7	10	0
	Ejemplo 23 (63)							
6	-	F(50)	8	9	10	5	3	0
7	Ejemplo 23	F(25)	9	9	10	7	9	0
8	(125)	F(25)	7	8	9	5	10	0
	Ejemplo 23 (63)							
9	-	F(25)	4	8	9	2	6	0

ES 2 330 089 T3

Ejemplo de ensayo 6

Ensayos de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con cultivos de tierras altas (tratamiento foliar)

Se colocó tierra de tierras altas en tiestos de 150 cm², se sembraron semillas de césped colorado, *Cyperus esculentus* L., oreja de ratón, hierba mora, bejuco y maíz, y se cultivó en invernadero. Cuando las malezas alcanzaron 10 a 15 cm de alto, aproximadamente, una dosis química previamente determinada del polvo humectable preparado según el Ejemplo de preparación 5 se diluyó en agua que contenía 0,05% de GRAMIN-S y se aplicó este preparado a las hojas. A los 14 días del tratamiento, se evaluaron los efectos herbicidas y el daño al cultivo de acuerdo con el estándar de evaluación del Ejemplo de ensayo 5. En las tablas 9 y 10 se muestran los resultados. En la tabla, “-” significa que no contenía ingredientes efectivos.

TABLA 9

Ensayo de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con el maíz (Ejemplo 23 + compuesto E)

Ensayo No	Derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol (g/a)	Segundo compuesto o con actividad herbicida (g/a)	Efecto herbicida					Daño del cultivo en comparación con arroz
			Césped colorado	Cyperus esculentus	Oreja de ratón	Bejuco	Hierba mora	
1	Ejemplo 23	E(200)	9	8	10	9	10	0
2	(250)	E(200)	9	9	10	9	10	0
3	Ejemplo 23 (125)	E(200)	9	9	10	8	10	0
	Ejemplo 23 (63)							
4	-	E(200)	7	8	10	9	10	0
5	Ejemplo 23	E(100)	9	9	10	9	10	0
6	(250)	E(100)	9	8	10	9	10	0
7	Ejemplo 23 (125)	E(100)	8	9	10	8	9	0
	Ejemplo 23 (63)							
8	-	E(100)	2	7	10	7	10	0
9	Ejemplo 23	E(50)	8	9	10	7	10	0
10	(250)	E(50)	5	8	10	9	10	0
11	Ejemplo 23 (125)	E(50)	2	8	10	8	10	0
	Ejemplo 23 (63)							
12	-	E(50)	1	6	9	6	9	0

TABLA 10

Ensayo de los efectos herbicidas y daños sufridos por los cultivos en comparación con el maíz
(Ejemplo 23 + compuesto F)

Ensayo No	Derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol (g/a)	Segundo compuesto o con actividad herbicida (g/a)	Efecto herbicida					Daño del cultivo en comparación con arroz
			Césped colorado	Cyperus esculentus	Oreja de ratón	Bejuco	Hierba mora	
1	Ejemplo 23	F(100)	8	7	10	9	10	0
2	(250)	F(100)	6	7	9	9	10	0
	Ejemplo 23 (125)							
3	-	F(100)	2	6	10	9	9	0
4	Ejemplo 23	F(50)	4	7	10	9	10	0
5	(250)	F(50)	2	7	10	9	10	0
	Ejemplo 23 (125)							
6	-	F(50)	0	0	10	5	10	0
7	Ejemplo 23	F(25)	1	7	10	6	10	0
8	(250)	F(25)	1	6	10	5	10	0
	Ejemplo 23 (125)							
9	-	F(25)	0	4	9	2	7	0

Utilidad industrial

Los compuestos de la presente invención tienen actividad herbicida y pueden usarse como una composición herbicida para arrozales, tierras altas, huertos, tepes, bosques o tierras no cultivadas.

Los compuestos de la presente invención muestran actividades herbicidas contra numerosas malezas problemáticas en los arrozales, por ejemplo, malezas anuales de hojas anchas como *Lindernia spp.*, *Vandellia angustifolia Benth.*, *Rotala indica*, *Elatine triandra*, *Monochoria vaginaria*, *Murdannia keisak*, *Dopatirum junceum (Roxb.) Hamilt*, *Ammannia multiflora*, etc.; malezas sagitarias perennes como *Sagittaria pygmaea Miq.*, *sagitaria (Sagittaria trifolia L.)*, *Alisma canaliculatum*, etc.; malezas Cyperaceous anuales como coquito, juncia de agua, etc.; malezas Cyperaceous perennes como césped de agua, *Scirpus joncoides*, *Cyperus serotinus*, *Scirpus Nipponicus Makino*, etc.; o gramíneas perennes anuales como césped colorado, *Leersia oryzoides (L.) Swartz.*, y similares, y no muestran daños a los cultivos en comparación con el arroz, lo que no causa problemas.

ES 2 330 089 T3

Además, los compuestos de la presente invención muestran actividades herbicidas tanto en la aplicación foliar como al terreno contra varios tipos de malezas problemáticas en las tierras altas.

5 No solo se les puede utilizar en arrozales y tierras altas sino también en huertos, campos de moráceas y tierras no cultivadas.

Asimismo, el espectro herbicida de la composición herbicida de la presente invención puede aumentarse utilizando una mezcla de derivados del 3-fenoxi-4-piridazinol y un segundo compuesto con actividad herbicida, que es más efectiva en su espectro de aplicación que los agentes aplicados por separado. El espectro herbicida de la composición según la presente invención cubre malezas gramíneas como sagitaria, Cyperaceous, etc. Asimismo, la composición de la presente invención es muy segura para los cultivos de arrozales o tierras altas y posee una ventana de aplicación amplia. La composición de la presente invención también muestra efectos sinérgicos en los efectos herbicidas y muestra efectos suficientes con una mezcla de compuestos en dosis químicas bastante menores que las usadas cuando cada elemento se usa como agente único. Por lo tanto, la composición de la presente invención posee una actividad herbicida potenciada tal que es suficiente como agente de tratamiento de una sola aplicación y sus efectos perduran por un período de tiempo prolongado. Además, la composición de la presente invención no muestra daños a los cultivos de arroz y se puede aplicar antes de trasplantar o inmediatamente después de trasplantar.

20

25

30

35

40

45

50

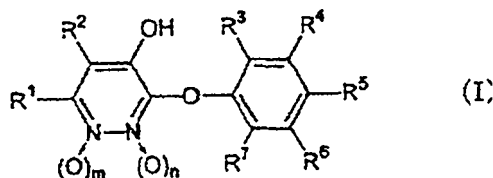
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



en donde

R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo haloalquilo C1 a C6, un grupo cicloalquilo C3 a C6, un grupo alquenilo C2 a C6, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C2 a C7, un grupo di(alquil C1 a C6)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente), un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más), un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente) o un grupo heterociciloxi de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más, y el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente) y un grupo alquilo C1 a C6),

R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo (alcoxi C1 a C6)alquilo C1 a C6, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente), un grupo alcoxycarbonilo C2 a C7, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente), un grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente) o un grupo tri(alquil C1 a C6)sililo,

R3, R4, R5, R6 y R7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo B sustituyente), un grupo alquenilo C2 a C6 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo ciano o un grupo nitro), un grupo alquinilo C2 a C6, un grupo cicloalquilo C3 a C6 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo C sustituyente), un grupo bicicloalquilo C4 a C10, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo C2 a C7, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente), un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C2 a C7, un grupo carbamoilo, un grupo di(alquil C1 a C6)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente), un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más, y puede estar fusionado con un anillo benceno, y el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo E sustituyente), un grupo amino que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo D sustituyente), un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo haloalcoxi C1 a C6, un grupo (alcoxi C1 a C6)alcoxi C1 a C6, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo hidroxilo o un grupo piridaziniloxi sustituido por un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C1 a C6), un grupo heterociciloxi de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más, y el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo E sustituyente), un grupo fenilsulfoniloxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo A sustituyente), un grupo alquiltio C1 a C6, un grupo alquilsulfonilo C1 a C6, un grupo alquilsulfonilo C1 a C6 o un grupo tri(alquil C1 a C6)sililo, o dos adyacentes de R3, R4, R5, R6 y R7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos los respectivos sustituyentes, pueden formar un grupo hidrocarburo cíclico de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el hidrocarburo cíclico puede estar interrumpido por los mismos o diferentes 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo hidroxilo C1 a C6 alquilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo oxo, un grupo hidroxiimino o un grupo alcoxiiimino C1 a C6, y cuando el grupo alquilo C1 a C6 es un sustituyente, puede formar un anillo de 3 miembros combinándose con un átomo de carbono en el hidrocarburo cíclico),

m y n representan cada uno independientemente 0 o 1,

ES 2 330 089 T3

el Grupo A sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo haloalquilo C1 a C6, un grupo cicloalquilo C3 a C6, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C1 a C6)sililo,

5 el Grupo B sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C3 a C6, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C2 a C7, un grupo alcoxycarbonilo C2 a C7, un grupo fenilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo alquiltio C1 a C6, un grupo alquilsulfinilo C1 a C6, un grupo alquilsulfonilo C1 a C6, un grupo alquilendioxi C1 a C4, un grupo hidroximinio y un grupo alcoximinio C1 a C6,

10 el Grupo C sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del Grupo B sustituyente mencionado anteriormente), un grupo cicloalquilo C3 a C6, un grupo alqueno C2 a C6, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C2 a C7, un grupo benzoilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C2 a C7, un grupo carbamoilo, un grupo di(alquil C1 a C6)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del Grupo A sustituyente mencionado anteriormente), un grupo heterocíclico de 5 o 15 6 miembros (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más), un grupo amino que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del siguiente Grupo D sustituyente), un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo haloalcoxi C1 a C6, un grupo fenoxi, un grupo alquiltio C1 a C6, un grupo feniltio, un grupo alquilsulfinilo C1 a C6 y un grupo alquilsulfonilo C1 a C6,

20 el Grupo D sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C2 a C6, un grupo alquilcarbonilo C2 a C7, un grupo alcoxycarbonilo C2 a C7, un grupo di(alquil C1 a C6)carbamoilo y un grupo alquilsulfonilo C1 a C6,

25 el Grupo E sustituyente se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1 a C6, un grupo haloalquilo C1 a C6, un grupo hidroxilo, un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un sustituyente que se selecciona del Grupo A sustituyente mencionado anteriormente) y un grupo di(alquil C1 a C6)sulfamoilo,

30 una sal o un derivado éster de este.

2. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde el átomo de halógeno es de 1 a 3 átomos de flúor), un grupo ciclopropilo, un grupo alqueno C2 a C3, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C2 a C4, un grupo di(alquil C1 a C3)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C1 a C3)sililo), un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo alcoxi C1 a C3, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde el átomo de halógeno es de 1 a 3 átomos de flúor), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C1 a C3)sililo) o el grupo pirazoliloxi sustituido (en donde 45 los sustituyentes son un grupo benzoilo que está sustituido por dos átomos de cloro y dos grupos alquilo C1 a C3).

3. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluormetilo o un grupo ciano.

50 4. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es un átomo de cloro o un átomo de bromo.

5. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es un átomo de cloro.

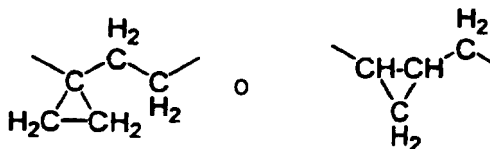
55 6. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo (alcoxi C1 a C3) alquilo C1 a C3, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C1 a C3)sililo), un grupo alcoxycarbonilo C2 a C4, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C1 a C3)sililo), un grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son

los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C1 a C3)sililo) o un grupo tri(alquil C1 a C3)sililo.

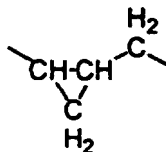
7. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etoxi carbonilo o un grupo trimetilsililo.

8. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R2 es un átomo de hidrógeno.

9. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R3, R4, R5, R6 y R7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C1 a C4 que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo cicloalquilo C3 a C4, un grupo alquiltio C1 a C3 o un grupo alcoxiimino C1 a C3), un grupo alquenilo C2 a C3, un grupo alquinilo C2 a C3, un grupo cicloalquilo C3 a C5 que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3, un grupo cicloalquilo C3 a C4, un grupo ciano, un grupo alcoxi C1 a C3 y un grupo alquiltio C1 a C3), un grupo bicicloalquilo C6 a C7, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C2 a C4, un grupo alcocarbonilo C2 a C4, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3 o un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más, y los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C3 y un grupo haloalquilo C1 a C3 (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo nitro, un grupo alcoxi C1 a C3, un grupo haloalcoxi C1 a C3 (en donde los átomos de halógeno son los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo piridaziniloxi sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo alcoxi C1 a C3) o un grupo alquiltio C1 a C3, o dos adyacentes de R3, R4, R5, R6 y R7 forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH-, -OCH=C(CH₃)-, -SCH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-,



10. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R3, R4, R5, R6 y R7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C1 a C4 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es de 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C3 a C4 que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C1 a C2, un grupo ciclopropilo y un grupo alcoxi C1 a C2), un grupo ciano, un grupo alcocarbonilo C2 a C3, un grupo nitro, un grupo alcoxi C1 a C3 o un grupo trifluorometoxi, o dos adyacentes de R3, R4, R5, R6 y R7 forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH=CH- o



siempre que R3 no sea un átomo de hidrógeno.

11. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R3, R4, R5, R6 y R7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo

de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de cloro y un grupo alquilo C₁ a C₂), un grupo ciano o un grupo alcoxi C₁ a C₂, o dos adyacentes de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂-o-OCH=CH-, siempre que R₃ no sea un átomo de hidrógeno.

12. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son dos átomos de cloro) o un grupo metoxi, o dos adyacentes de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ forman juntos un grupo representado por -CH₂CH₂CH₂-, siempre que R₃ no sea un átomo de hidrógeno.

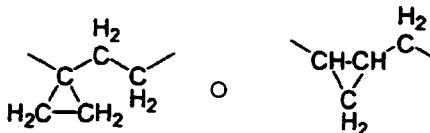
13. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde m y n son ambos 0.

14. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es 1 a 3 átomos de flúor)), un grupo ciclopropilo, un grupo alqueno C₂ a C₃, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo di(alquilo C₂ a C₃)carbamoilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes es los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (donde el átomo de halógeno es 1 a 3 átomos de flúor, un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo) o un grupo pirazoliloxi sustituido (en donde los sustituyentes son un grupo benzoilo, que está sustituido por dos átomos de cloro, y dos grupos alquilo C₁ a C₃).

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo (alcoxi C₁ a C₃)alquilo C₁ a C₃, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo alcocixarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (donde el átomo de halógeno es el mismo o diferente 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo) un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo), un grupo feniltio que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo ciclopropilo, un grupo ciano y un grupo tri(alquil C₁ a C₃)sililo) o un tri(alquil C₁ a C₃)sililo,

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C₁ a C₄ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo alquiltio C₁ a C₃ o un grupo alcoxiimino C₁ a C₃), un grupo alqueno C₂ a C₃, un grupo alquinilo C₂ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₅ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₄, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁ a C₃ y un grupo alquiltio C₁ a C₃), un grupo bicicloalquilo C₆ a C₇, un grupo ciano, un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo alcocixarbonilo C₂ a C₄, un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales, y los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃ y un grupo haloalquilo C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo)), un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo haloalcoxi C₁ a C₃ (en donde el átomo de halógeno es los mismos o diferentes 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en

donde el sustituyente es un grupo piridaziniloxi sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un grupo alcoxi C_1 a C_3) o un grupo alquiltio C_1 a C_3 , o dos adyacentes de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 forman juntos un grupo representado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{SCH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, o



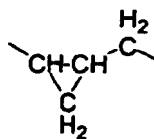
y

m y n son ambos 0.

15. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo un grupo trifluorometilo o un grupo ciano,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etoxycarbonilo o un grupo trimetilsililo,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C_1 a C_4 que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son 1 a 3 átomos de flúor, o un grupo ciclopropilo), un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C_1 a C_2 , un grupo ciclopropilo y un grupo alcoxi C_1 a C_2), un grupo ciano, un grupo alcóxycarbonilo C_2 a C_3 , un grupo nitro, un grupo alcoxi C_1 a C_3 o un grupo trifluormetoxi o dos adyacentes de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 forman juntos un grupo representado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}=\text{CH}-$ o



siempre que R^3 no sea un átomo de hidrógeno, y m y n sean ambos 0.

16. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un átomo de cloro o un átomo de bromo,

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C_1 a C_3 , un grupo cicloalquilo C_3 a C_4 que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de cloro y un grupo alquilo C_1 a C_2), un grupo ciano o un grupo alcoxi C_1 a C_2 , o dos adyacentes de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 forman juntos un grupo representado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{OCH}=\text{CH}-$, siempre que R^3 no sea un átomo de hidrógeno, y

m y n sean ambos 0.

17. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es un átomo de cloro,

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son dos átomos de cloro) o un grupo metoxi, o dos adyacentes de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 forman juntos un grupo representado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, siempre que R^3 no sea un átomo de hidrógeno, y

m y n sean ambos 0.

18. El compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 17, en donde el compuesto se selecciona entre 6-cloro-3-(2-yodofenoxi)-4-piridazinol, 6-cloro-3-2-metilfenoxi-4-piridazinol, 6-cloro-3-(2-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol, 6-cloro-3-(2,3-dihidro-1H-inden-4-iloxi)-4-piridazinol, 3-(1-benzofuran-7-iloxi)-6-cloro-4-piridazinol, 6-cloro-3-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-4-piridazinol, 6-cloro-3-(2-cloro-6-ciclopropilfenoxi)-4-piridazinol, 3-(2-bromo-6-metilfenoxi)-6-cloro-4-piridazinol, 6-cloro-3-(2-cicloproil-6-metilfenoxi)-4-piridazinol y 6-cloro-3-(2-ciclopropil-3,5-dimetilfenoxi)-4-piridazinol.

19. Un derivado éster del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el derivado éster es un compuesto en el que un grupo unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de piridazina es un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₁₅) que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo alqueniloxicarbonilo C₂ a C₆ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo ciano y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo cicloalqueniloxi-carbonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)) un grupo heterocicliciloxicarbonilo de 5 o 6-miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre en el anillo, y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales, y el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo 2,3-dihidro-1H-indeniloxi y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo fenilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo fenoxi y un grupo alquiltio C₁ a C₆); un grupo cicloalquilcarbonilo C₄ a C₇; un grupo adamantilcarbonilo; un grupo alquenilcarbonilo C₃ a C₇ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo fenilo); un grupo alquilcarbonilo C₃ a C₇; un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₅ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo fenilo), un grupo ciano, a grupo alquilcarbonilo C₂ a C₇, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo alqueniloxicarbonilo C₃ a C₇ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo ciano y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo cicloalqueniloxicarbonilo C₄ a C₇ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)), un grupo fenilo, un grupo nitro, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo fenilo), un grupo fenoxi, un grupo heterocicliciloxicarbonilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno adicionales, y el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo 2,3-dihidro-1H-indeniloxi y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃)) y un grupo heterocicliciloxisulfonilo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido (en donde el heterociclo contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el anillo y puede contener 1 ó 2 átomos de nitrógeno más, y los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo fenoxi que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ y un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇), un grupo 2,3-dihidro-1H-indeniloxi y un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que

[illegible]

grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₇, un grupo nitro y un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃); un grupo dialquil(C₁ a C₆)sulfamoilo; un grupo alcoxi C₁ a C₆sulfonilo; un grupo di(alquil C₁ a C₆)fosforilo; un grupo tri(alquil C₁ a C₆)sililo; o un grupo trifenilsililo.

20. Un derivado éster del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el derivado éster es un compuesto en el que un grupo unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de piridazina es un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₁₀, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, o un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃ o un grupo 4-(2,4-diclorobenzoilo)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxicarbonilo), un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo azetidiniilcarbonilo, un grupo morfolinil carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₅, que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo), un grupo di(alquil C₁ a C₃) carbamoilo, un grupo (alquil C₁ a C₃) (alcoxi C₁ a C₃) carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃ que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo) o un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde los sustituyentes son los mismos o diferentes 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxisulfonil y un grupo nitro).

21. Un derivado éster del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el derivado éster es un compuesto en el que un grupo unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo de piridazina es un grupo alquilcarbonilo C₂ a C₄, un grupo benzoilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un grupo metilo o un grupo 4-(2,4-diclorobenzoilo)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxicarbonilo), un grupo acetidinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinil carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C₂ a C₃, que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es 1 a 3 átomos de cloro, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metoxi(metil)carbamoilo, un grupo alquilsulfonil C₁ a C₃ que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es 1 a 3 átomos de flúor o un grupo fenilsulfonilo que puede estar sustituido (en donde el sustituyente es un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-iloxisulfonil o un grupo nitro).

22. El compuesto y una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-metilbenzoato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo.

23. El compuesto y una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es dimetilcarbamato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo.

24. El compuesto y una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-propanosulfonato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo.

25. El compuesto y una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-metilbencenosulfonato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo.

26. El compuesto y una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-morfolinacarbóxilato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-5-metilfenoxi)-4-piridazinilo.

27. El compuesto y una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-azetizina-carboxilato de 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metilfenoxi)-4-piridazinilo.

28. Un agroquímico que comprende el compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 como un ingrediente activo.

29. Una composición herbicida que comprende uno, dos o más derivados de 3-fenoxi-4-piridazinol seleccionados del grupo que consiste en el compuesto, una sal del mismo o un derivado éster del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y uno o dos más compuestos herbicidas activos secundarios seleccionados del grupo que consiste en p-toluenosulfonato de 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-5-pirazolilo, 2-[4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-pirazol-5-iloxi]acetofenona, 2-[4-(2,4-dicloro-m-toluoil)-1,3-dimetilpirazol-5-iloxi]-4'-metilacetofenona, 5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il α,α,α -trifluoro-2-metil-p-tolil cetona, 2-(2-cloro-4-metilbenzoil)ciclohexan-1,3-diona, 2-(4-metil-2-nitrobenzoil)ciclohexan-1,3-diona y 4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil 5-ciclopropil-4-isoxazolil cetona como ingredientes activos.

30. La composición herbicida de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto herbicida activo secundario es p-toluenosulfonato de 4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-5-pirazolilo.