



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 729**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03789642 .0**
(86) Fecha de presentación : **26.12.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1581535**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

(54) Título: **Derivados de pirrolopiridazina.**

(30) Prioridad: **09.01.2003 AU 2003900189**
14.07.2003 AU 2003903628

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

(72) Inventor/es: **Abe, Yoshito;**
Inoue Makoto;
Mizutani, T.;
Sawada, Kozo;
Ohne, Kazuhiko;
Okumura, M.;
Sawada, Yuki y
Imamura, K.

(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

Derivados de pirrolopiridazina.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a nuevos derivados de pirrolopiridazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben la actividad enzimática de la fosfodiesterasa IV (PDE IV) y la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

10 **Técnica antecedente**

El adenosina monofosfato cíclico (adenosina 3', 5' monofosfato cíclico, "AMPc" o "AMP cíclico") se conoce como un segundo mensajero intracelular, que está mediado por un primer mensajero (hormona, neurotransmisor o autacoide) y las respuestas celulares. El primer mensajero estimula a la enzima responsable de la síntesis de AMPc y después el AMPc interviene en muchas funciones tales como metabólicas, contráctiles o secretoras. El efecto del AMPc finaliza cuando se degrada por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, en particular la fosfodiesterasa 4 (PDE4 o PDE-IV), que es específica de AMPc. La PDE-IV se ha identificado en muchos tejidos incluyendo el sistema de nervioso central, el corazón, músculo liso vascular, músculo liso de las vías respiratorias, líneas mieloides, linfoides y similares. La evaluación del nivel de AMPc usando el inhibidor de PDE-IV podría producir efectos beneficiosos sobre la activación inapropiada del músculo liso de las vías respiratorias y una amplia diversidad de células inflamatorias.

Una preocupación principal en referencia al uso de inhibidores de PDE-IV es el efecto secundario de emesis que se ha observado para varios compuestos candidatos como se describe en el documento de C. Burnouf *et al.*, (Ann. Rep. In Med. Chem., 33: 91-109 (1998)). Burnouf describe la amplia variación de la gravedad de los efectos secundarios no deseables mostrada por diversos compuestos.

Se conocen algunos derivados heterocíclicos condensados que tienen la actividad inhibidora de PDE-IV, por ejemplo en los documentos FR-A-2792938, WO03/016279, WO03/018579, WO03/000679 y similares. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que inhiban a la PDE-IV con efectos secundarios mínimos. Aunque se conocen algunos derivados de pirrolopiridazina que tienen actividad inhibidora de la hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa, por ejemplo en el documento WO 91/18903, todavía no se conocen derivados de pirrolopiridazina que tengan actividad inhibidora de PDE-IV.

Un documento adicional que describe compuestos de pirrolopiridazina es la publicación de Plitsch y Krämer en Tetrahedron letters 1968; 12: 1479-1484. Un compuesto específico contiene un grupo fenilo no sustituido en la posición 4 del núcleo de pirrolopiridazina. No hay referencia a ninguna actividad biológica específica.

40 **Descripción de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos derivados de pirrolopiridazina.

Los compuestos de esta invención inhiben las enzimas AMPc fosfodiesterasa, en particular la enzima fosfodiesterasa-4, y también inhiben la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), una glicoproteína de suero.

Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar los nuevos y útiles derivados de pirrolopiridazina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen una fuerte actividad inhibidora de fosfodiesterasa-4 (PDE IV) y una fuerte actividad inhibidora sobre la producción del factor de necrosis tumoral (TNF).

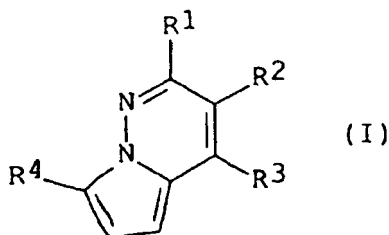
Otro objeto de esta invención es proporcionar procesos para la preparación de los derivados de pirrolopiridazina y sales de los mismos.

Un objeto adicional de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda dichos derivados de pirrolopiridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro objeto más de esta invención es proporcionar un uso de dichos derivados de pirrolopiridazina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como un medicamento para el tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades mediadas por PDE-IV y TNF tales como enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes específicas, lesiones de órganos inducidas por sepsis y similares en seres humanos y animales.

ES 2 291 729 T3

Los derivados de pirrolopiridazina que son objeto de la presente invención son nuevos y pueden representarse por la siguiente fórmula general (I):



en la que

R¹ es (1) mono- o dialquil(inferior)amino,

(2) fenilo,

(3) un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo y piridinilo, o

(4) alquilo inferior opcionalmente sustituido con (i) alcoxi inferior o (ii) un grupo heteromonocíclico de 5 o 6 miembros, saturado, seleccionado del grupo que consiste en piperazinilo y morfolinilo, donde alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con cicloalquilo(inferior) o piridinilo,

R² es R⁷ o -A²-R⁷, donde

A² es -(CH₂)_n- o -(CH=CH)_m- [donde n es un número entero que puede variar de 2 a 6 y m es un número entero de 1 o 2], y

R⁷ es hidrógeno, alquilsulfonilo inferior, carboxi, carboxi esterificado o piridinilo,

R³ es (1) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), alcoxi inferior, halógeno, ciano o carbamoilo; o

(2) quinolinilo; o piridinilo sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), alcoxi inferior, carbamoilo o halógeno, y

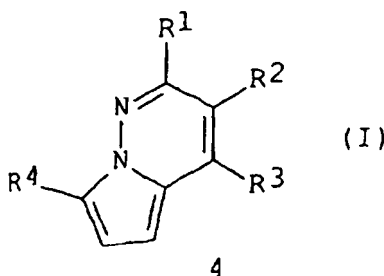
R⁴ es alquilo inferior,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un profármaco de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto objeto (I) son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal con una base o una sal de adición de ácidos tal como una sal con una base inorgánica, por ejemplo, una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal de amonio; una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, etc.); una sal de adición de ácidos inorgánicos (por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, etc.); una sal de adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos (por ejemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.); una sal con un aminoácido básico o ácido (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.).

El término "profármaco" se refiere a los derivados del compuesto objeto (I) que tienen un grupo química o metabólicamente degradable, que se vuelve farmacéuticamente activo después de quimio- o biotransformación.

Las realizaciones preferidas del compuesto objeto (I) son como se indican a continuación.



ES 2 291 729 T3

- R^1 es fenilo, un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2 heteroátomo(s) seleccionados entre átomo(s) de nitrógeno, oxígeno o azufre (más preferiblemente, pirrolilo, isooxazolilo, furanilo, tienilo, etc.) o alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno y que también contiene opcionalmente un átomo de oxígeno (más preferiblemente, piperazinilo o morfolinilo), donde el grupo alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (inferior) o un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 5 a 6 miembros, que contiene al menos un átomo de nitrógeno (más preferiblemente, piridinilo),
- R^2 es $-(CH_2)_n-R^7$, donde n es un número entero que puede variar de 2 a 5, y
- R^7 es carboxi o carboxi protegido,
- R^3 es (1) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, halógeno, ciano o carbamoilo; o
- (2) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 5 a 6 miembros, que contiene al menos un átomo de nitrógeno (más preferiblemente, 3-piridinilo y 4-piridinilo) sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, carbamoilo o halógeno, y
- R^4 es alquilo inferior.
- El compuesto concreto preferido de fórmula (I) es:
- (1) 3-[7-Etil-2-metil-3-(4-piridinil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo,
 - (2) 3-[7-Etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo,
 - (3) 4-[7-Etil-2-metil-3-(metilsulfonil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo,
 - (4) 3-[7-Etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzamida,
 - (5) 5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo,
 - (6) 2-{[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metil}-1,3-propanodiol,
 - (7) Ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
 - (8) Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(6-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
 - (9) Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
 - (10) Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
 - (11) Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
 - (12) Ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
 - (13) Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
 - (14) (2E)-3-[7-Cloro-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-propenoato de etilo,
 - (15) Ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico
 - (16) Ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
 - (17) Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,
 - (18) Ácido 5-[2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
 - (19) Ácido 5-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico.
 - (20) Ácido 4-{4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico,
 - (21) Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,
 - (22) Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,

ES 2 291 729 T3

(23) Ácido 5-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico, o

(24) Ácido 5-{4-(3-cianofenil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto concreto más preferido de fórmula (I) es:

(1) 5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo,

(2) Ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,

(3) Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,

(4) Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,

(5) Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,

(6) Ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,

(7) Ácido 5-[4-(5-Bromo-3-piridinil) 7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,

(8) Ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico,

(9) Ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,

(10) Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,

(11) Ácido 5-[2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,

(12) Ácido 5-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico,

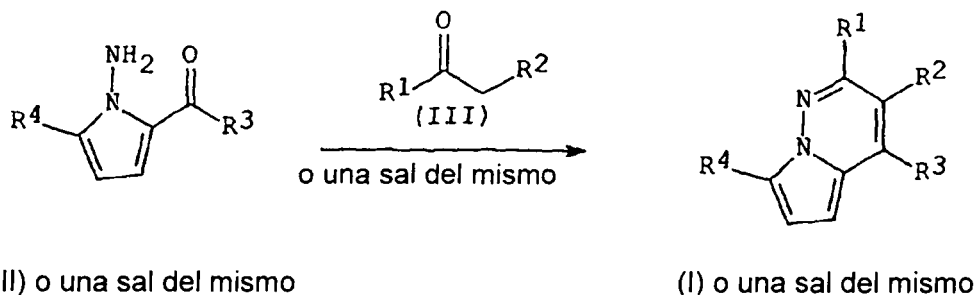
(13) Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico, o

(14) Ácido 5-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,

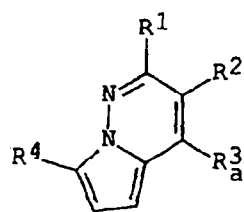
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto objeto (I) de la presente invención puede prepararse por los siguientes procesos.

Proceso 1

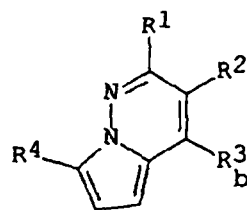


Proceso 2



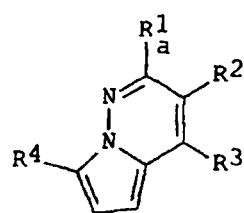
(I-a) o una sal del mismo

Hidrólisis



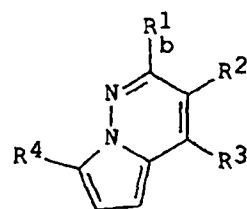
(I-b) o una sal del mismo

Proceso 3



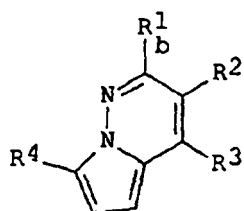
(I-c) o una sal del mismo

Retirada del grupo
protector de
carboxi en R1a



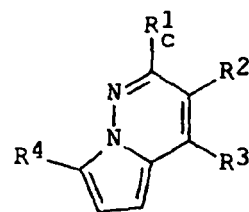
(I-d) o una sal del mismo

Proceso 4



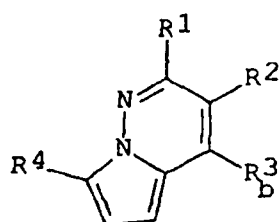
(I-d) o una sal del mismo,
o un derivado reactivo en
el grupo carboxi

Amidación



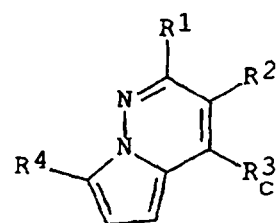
(I-e) o una sal del mismo

Proceso 6



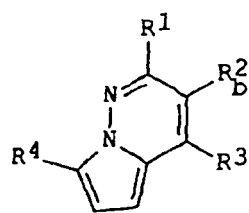
(I-b) o una sal del mismo

Hidrólisis



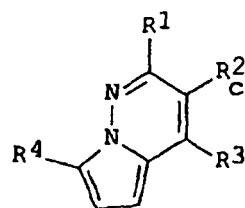
(I-h) o una sal del mismo

Proceso 7



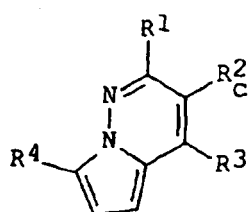
(I-i) o una sal del mismo

Retirada del grupo
protector de carboxi
en R2b



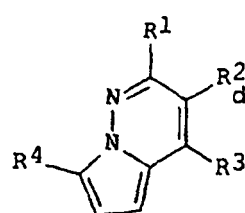
(I-j) o una sal del mismo

Proceso 8



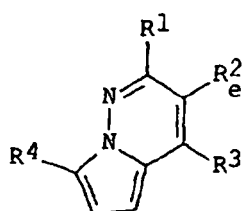
(I-j) o una sal del mismo,
o un derivado reactivo
en el grupo carboxi

Amidación



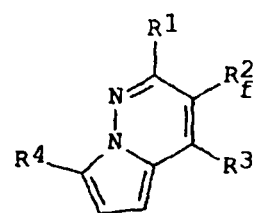
(I-k) o una sal del mismo

Proceso 9



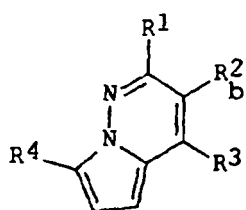
(I-l) o una sal del mismo

Retirada del grupo
protector de hidroxí
en R2e



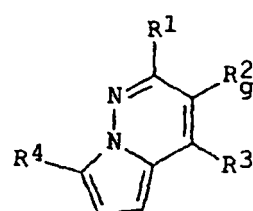
(I-m) o una sal del mismo

Proceso 10



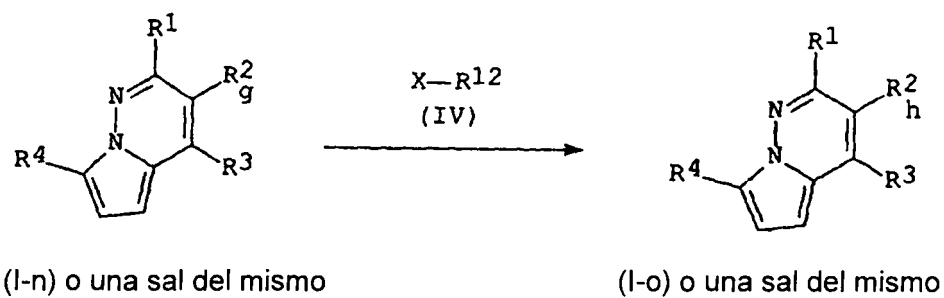
(I-i) o una sal del mismo

Reducción

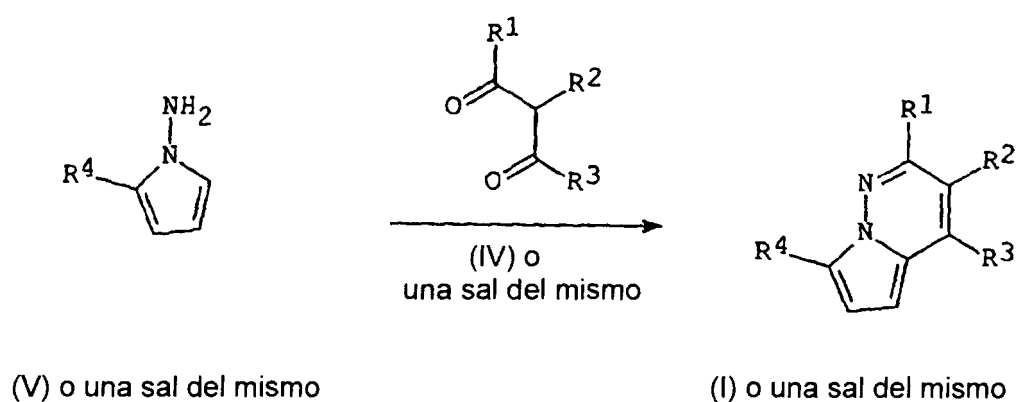


(I-n) o una sal del mismo

Proceso 11



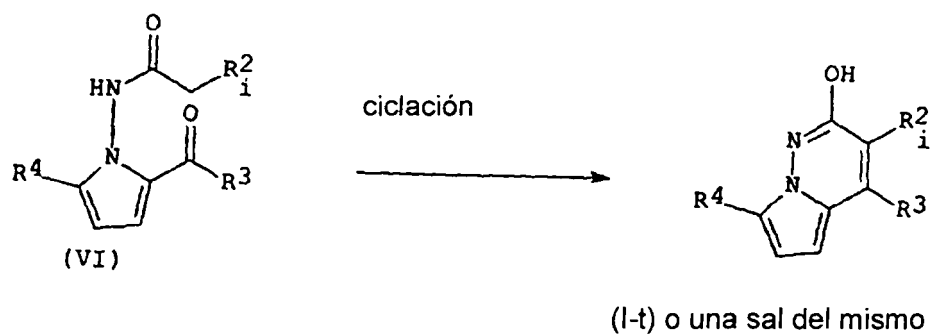
Proceso 12



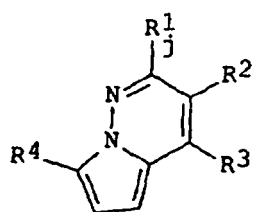
Proceso 14



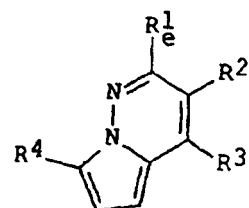
Proceso 15



Proceso 16



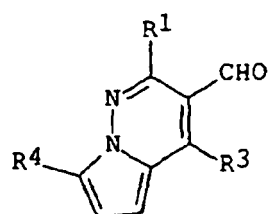
Reacción con
aminas



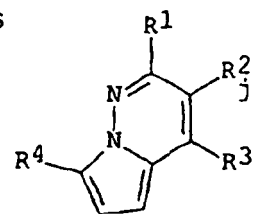
(I-u) o una sal del mismo
o un derivado reactivo en
el grupo hidroxi

(I-v) o una sal del mismo

Proceso 17



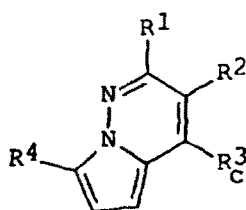
Reacción con compuestos
que tienen un resto
metileno activado



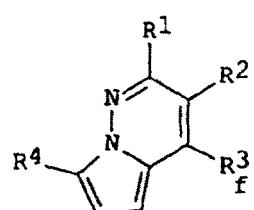
(I-w) o una sal del mismo

(I-x) o una sal del mismo

Proceso 18



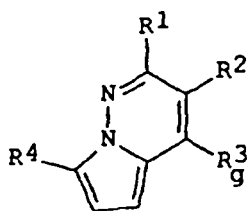
amidación



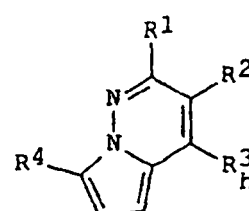
(I-h) o una sal del mismo

(I-y) o una sal del mismo

Proceso 19



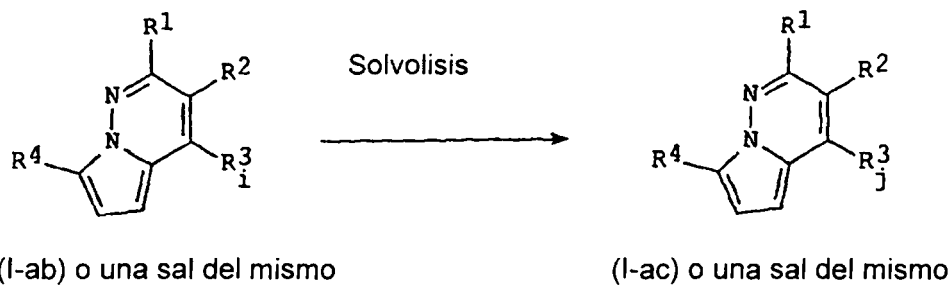
alcohol o tioalcohol
o una sal del mismo



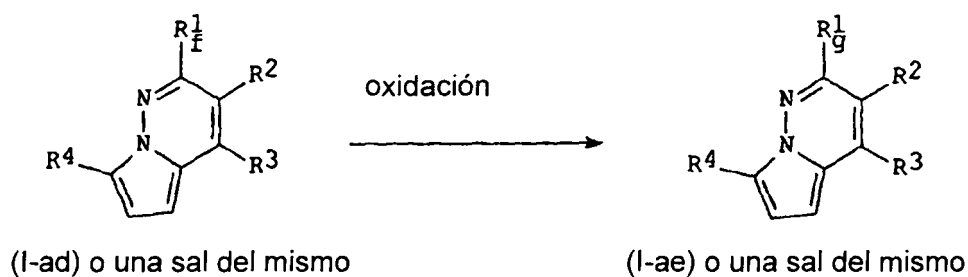
(I-z) o una sal del mismo

(I-aa) o una sal del mismo

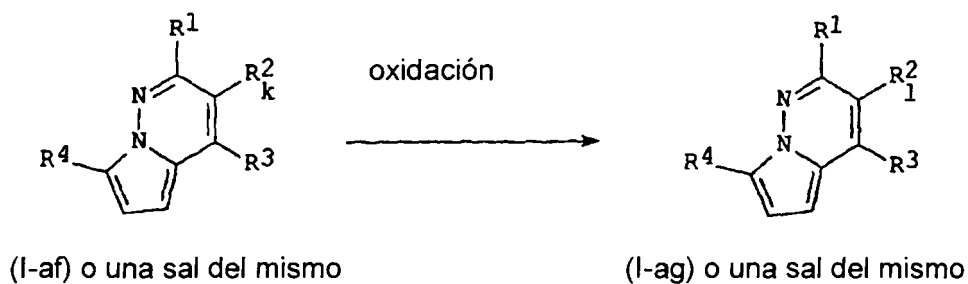
Proceso 20



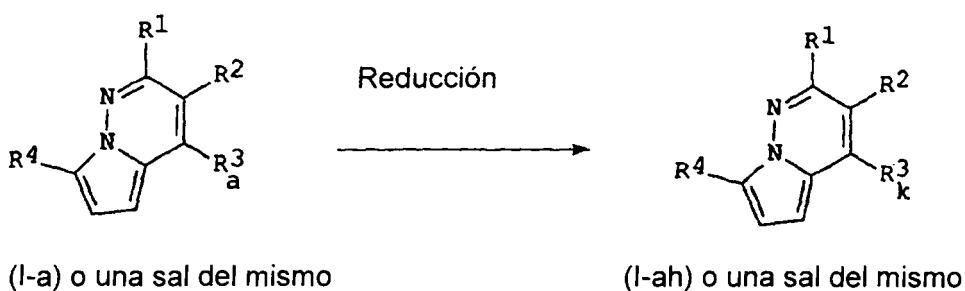
Proceso 21



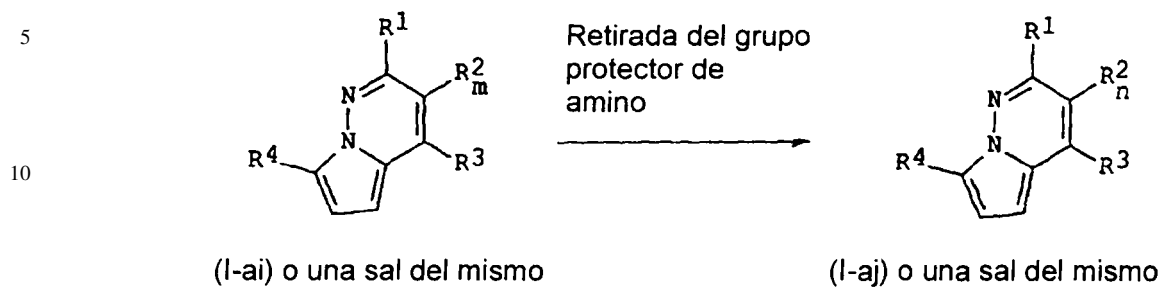
Proceso 22



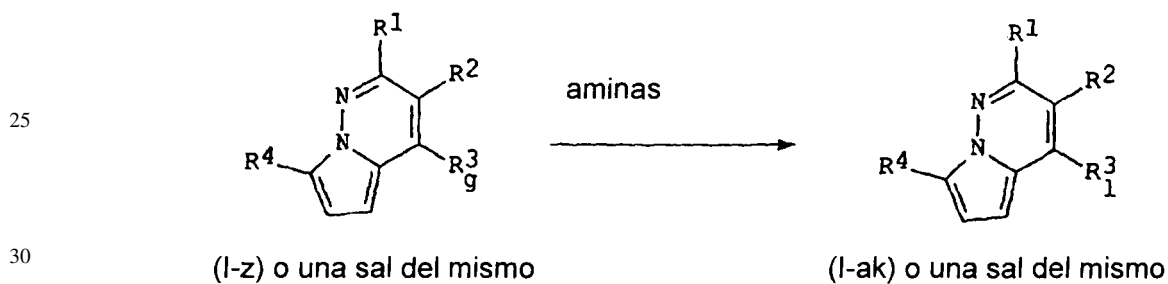
Proceso 23



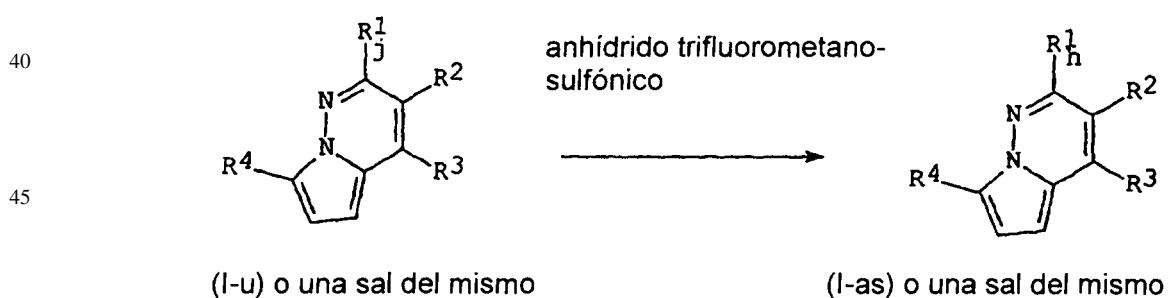
Proceso 24



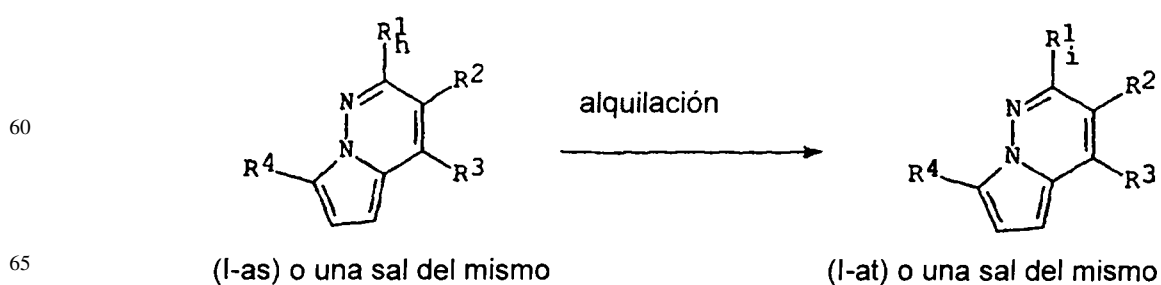
Proceso 25



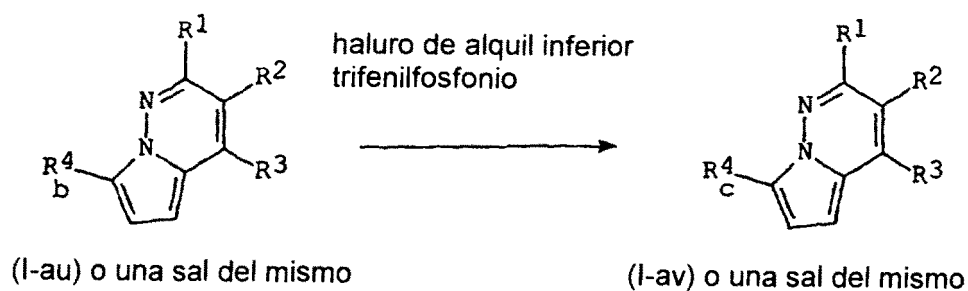
Proceso 31



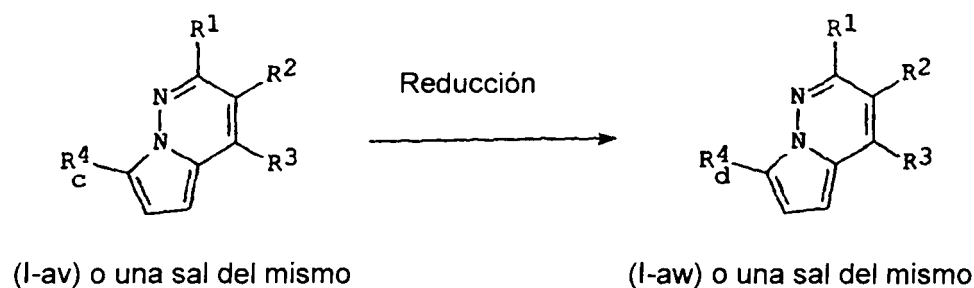
Proceso 32



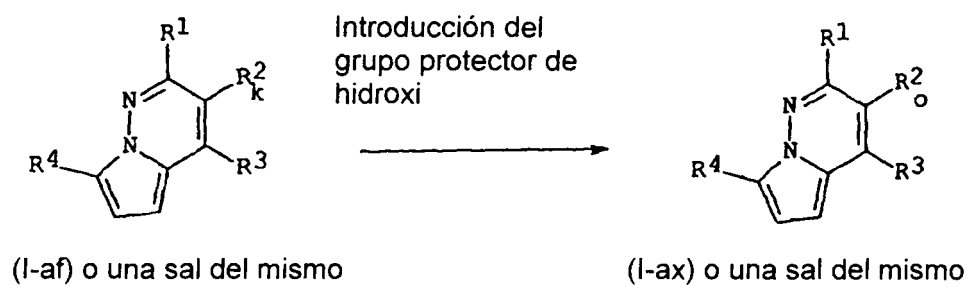
Proceso 33



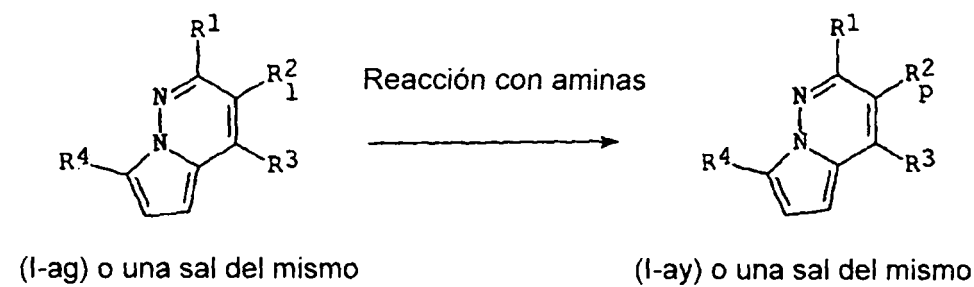
Proceso 34



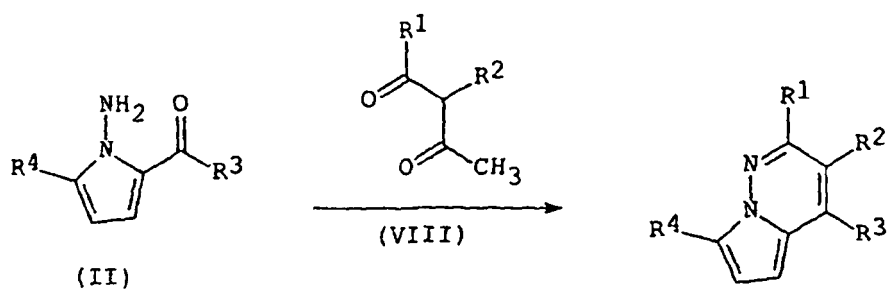
Proceso 35



Proceso 36

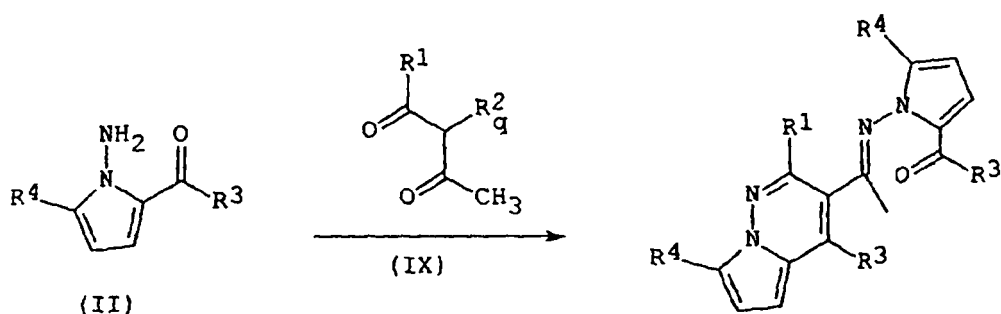


Proceso 37



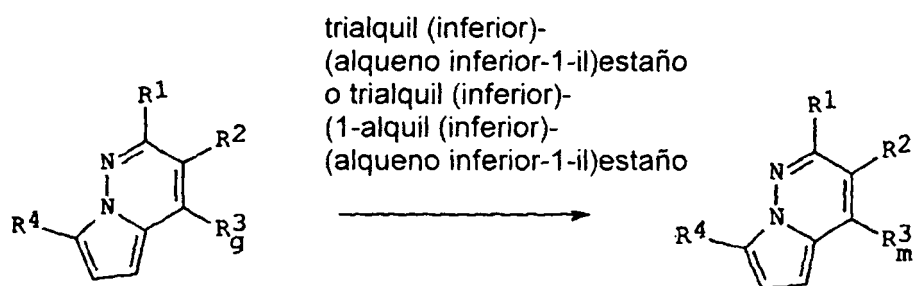
(I) o una sal del mismo

Proceso 38

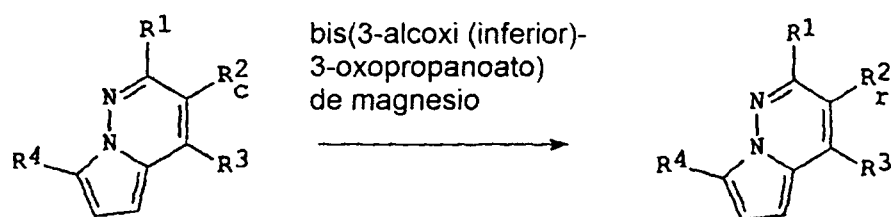


(I-az) o una sal del mismo

Proceso 39



Proceso 40



ES 2 291 729 T3

donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es como se ha definido anteriormente,

R^1_a es el mismo que el grupo R^1 anterior que tiene un resto carboxi protegido,

R^1_b es el mismo que el grupo R^1 anterior que tiene un resto carboxi,

R^1_c es $-\text{CONR}^5\text{R}^6$,

R^1_e es amino, mono- o dialquilamino (inferior)-, alcoxi inferior-alkuilamino (inferior), un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, aminoalquilo (inferior), mono- o dialquilamino (inferior)-alquilo (inferior), alcoxi inferior-alkuilamino (inferior)-alquilo (inferior), un grupo alquilo (inferior) heterocíclico que contiene nitrógeno,

R^1_f es alkultio inferior-alkuilo (inferior),

R^1_g es alkilsulfonil inferior-alkuilo (inferior),

R^1_h es trifluorometanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxialquilo (inferior),

R^1_i es alcoxi inferior o alcoxi inferior-alkuilo (inferior),

R^1_j es hidroxil o hidroxialquilo (inferior),

R^2_b es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto carboxi protegido,

R^2_c es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto carboxi,

R^2_d es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto carbamoilo,

R^2_e es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto hidroxil protegido,

R^2_f es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto hidroxil,

R^2_g es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto hidroximetil,

R^2_h es $-\text{OR}^{12}$,

R^2_i es alcocarbonil inferior o alkilsulfonil inferior,

R^2_j es alqueno inferior sustituido o sin sustituir como se ha mencionado en el grupo R^2 anterior, donde dicho alqueno inferior es 1-alqueno-1-ilo inferior,

R^2_k es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto hidroxialquilo (inferior),

R^2_l es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto oxoalquilo (inferior),

R^2_m es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto amino protegido,

R^2_n es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto amino,

R^2_o es el mismo que el grupo anterior R que tiene un resto hidroxil protegido,

R^2_p es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto hidroxialquilamino (inferior)-alquilo (inferior),

R^2_q es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto alcocarbonil inferior-alkuilo (inferior),

R^2_r es el mismo que el grupo R^2 anterior que tiene un resto alcocarbonilmetilcarbonil inferior,

R^3_a es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto ciano,

R^3_b es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto carbamoilo,

R^3_c es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto carboxi,

R^3_d es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto sulfamoilo protegido,

R^3_e es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto sulfamoilo,

R^3_f es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$,

R^3_g es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto haloheterocíclico,

R^3_h es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto alcoxiheterocíclico, tioalcoxiheterocíclico o hidroxil,

R^3_i es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto 1-alcoxi (inferior)-alquen (inferior)-1-ilheterocíclico,

R^3_j es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto alcanoilheterocíclico inferior,

R^3_k es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto aminometilheterocíclico,

R^3_l es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un resto mono- o dialquilaminoheterocíclico (inferior),

R^3_m es el mismo que el grupo R^3 anterior que tiene un grupo alquen (inferior)-1-ilheterocíclico o un resto 1-alcoxi (inferior)-1-alquen (inferior)-1-ilheterocíclico,

R^4_b es formilo,

R^4_c es 1-alquen-1-ilo inferior,

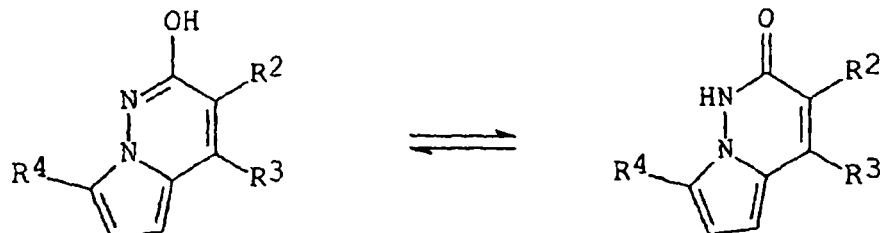
R^4_d es alquilo inferior,

R^{12} es alquilo inferior o un grupo obtenido a partir de un azúcar protegido o sin proteger mediante la retirada del grupo hidroxil del mismo, y

X es un grupo saliente.

El compuesto de partida (II) de la presente invención puede prepararse de acuerdo con una forma convencional o de una forma similar a la que se describe en las siguientes Preparaciones y/o Ejemplos.

Otro punto que debe apreciarse es que el resto pirrolopiridazina del compuesto (i) también puede existir en la forma tautomérica, y tal equilibrio tautomérico puede representarse, por ejemplo, por la siguiente fórmula.



en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es como se ha definido anteriormente.

Los dos isómeros tautoméricos anteriores se incluyen dentro del alcance de la presente invención, y sin embargo, en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el compuesto objeto (I) se representa por conveniencia mediante la expresión de las formas tautoméricas posibles del anillo de pirrolopiridazina.

En las descripciones anteriores y siguientes de la presente memoria descriptiva, los ejemplos y la ilustración adecuada de las diversas definiciones que la presente invención pretende incluir dentro de su alcance se explican con detalle a continuación.

El término “inferior” se usa para indicar un grupo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos(s) de carbono, a menos que se indique otra cosa.

Los grupos “alquilo inferior” y “resto alquilo inferior” adecuados pueden incluir grupos lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos(s) de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, hexilo y similares, y en los que el ejemplo más preferible puede ser alquilo C_1 - C_4 .

Los grupos “alqueno inferior” adecuados pueden incluir vinil(etenilo), 1-(o 2-)propenilo, 1-(o 2- o 3-)butenilo, 1-(o 2- o 3- o 4-)pentenilo, 1-(o 2- o 3- o 4- o 5-)hexenilo, 1-metilvinilo, 1-etilvinilo, 1-(o 2-)metil-1-(o 2-)propenilo, 1-(o 2-)etil-1-(o 2-)propenilo, 1-(o 2- o 3-)metil-1-(o 2- o 3-)butenilo y similares, donde el ejemplo más preferible puede ser alqueno C_2 - C_4 .

Los grupos “alquino inferior” adecuados pueden incluir etinilo, 1-propinilo, propargilo, 1-metilpropargilo, 1 ó 2 ó 3-butinilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4-pentinilo, 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5-hexenilo y similares.

Los grupos “alquileo inferior” adecuados pueden incluir grupos lineales o ramificados tales como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etiletileno, propileno y similares, en los que el ejemplo más preferible puede ser alquileo C_1-C_4 y el ejemplo aún más preferible puede ser metileno.

5 Un ejemplo de hidroxialquileo (C_1-C_2) es hidroximetileno, (hidroximetil)metileno o 1-(o 2-)hidroxietileno.

Los grupos “alcoxi inferior” adecuados pueden incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, t-pentiloxi, hexiloxi y similares.

10 Los grupos “halógeno” y “resto halógeno” adecuados pueden incluir flúor, bromo, cloro y yodo.

Los grupos “trihaloalquilo (inferior)” adecuados pueden incluir triclorometilo, trifluorometilo, tricloroetilo, tribromoetilo y similares.

15 Los grupos “mono- o dialquilamino (inferior)” adecuados pueden incluir un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior tales como metilamino, etilamino, dimetilamino y similares.

Un ejemplo de grupo “mono- o dialquilamino (inferior) sustituido con alcoxi inferior” puede ser metoximetilamino, metoxietilamino, metoxietil(metil)amino, metoxietil(etil)amino, di(metoxietil)amino, etoximetilamino, etoxietilamino y similares.

Los grupos “alquiltio inferior” adecuados pueden incluir grupos convencionales tales como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares.

25 Los grupos “alquilsulfinilo inferior” adecuados pueden incluir grupos convencionales tales como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo y similares.

Los grupos “alquilsulfonilo inferior” adecuados pueden incluir grupos convencionales tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

30 Los grupos “trihaloalquilsulfonilo (inferior)” adecuados pueden incluir un grupo sulfonilo sustituido con trihaloalquilo (inferior) tal como trifluorometilsulfonilo, trifluoroetilsulfonilo, triclorometilsulfonilo y similares.

Los grupos “carboxi protegido” y “resto carboxi protegido” adecuados pueden incluir carboxi esterificado y similares.

Y ejemplos adecuados de dicho éster pueden ser grupos tales como éster de alquilo inferior (por ejemplo, éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster t-pentílico, éster hexílico, etc.); éster de alqueno inferior (por ejemplo, éster vinílico, éster alílico, etc.); éster de alquino inferior (por ejemplo, éster etínico, éster propínico, etc.); éster de alcoxi inferior-alquilo (inferior) (por ejemplo, metoximetil éster, etoximetil éster, isopropoximetil éster, 1-metoxietil éster, 1-etoxietil éster, etc.); éster de alquiltio inferior-alquilo (inferior) (por ejemplo, metiltiometil éster, etiltiometil éster, etiltioetil éster, isopropoxietiometil éster, etc.); éster de mono(o di o tri)haloalquilo (inferior) (por ejemplo, 2-yodoetil éster, 2,2,2-tricloroetil éster, etc.); éster de alcanilo inferior-alquilo (inferior) (por ejemplo, acetoximetil éster, propioniloximetil éster, butiriloximetil éster, valeriloximetil éster, pivaloiloximetil éster, hexanoiloximetil éster, 1-acetoxietil éster, 2-acetoxietil éster, 2-propioniloxietil éster, etc.); éster de alcocarbonil inferior-alquilo (inferior) (por ejemplo, metoxycarboniloximetil éster, etoxycarboniloximetil éster, propoxycarboniloximetil éster, 1-(o 2-)-[metoxycarboniloxi]etil éster, 1-(o 2-)-[etoxycarboniloxi]etil éster, 1-(o 2-)-[propoxycarboniloxi]etil éster, 1-(o 2-)-[isopropoxycarboniloxi]etil éster, etc.); éster de alcanosulfonil inferior-alquilo (inferior) (por ejemplo, mesilmetil éster, 2-mesiletil éster, etc.); éster de alcocarbonilo inferior-alquilo (inferior) (por ejemplo, metoxycarboniloximetil éster, etoxycarboniloximetil éster, propoxycarboniloximetil éster, t-butoxycarboniloximetil éster, 1-(o 2-)metoxycarboniloxietil éster, 1-(o 2-)etoxycarboniloxietil éster, 1-(o 2-)isopropoxycarboniloxietil éster, etc.); éster de ftalidilidenoalquilo (inferior); (5-alquil inferior-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)alquil éster (inferior) [por ejemplo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil éster, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil éster, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)etil éster, etc.]; mono(o di o tri)arilalquil éster (inferior), por ejemplo, mono(o di o tri)fenilalquil éster (inferior) que puede tener uno o más sustituyentes adecuados (por ejemplo, éster bencílico, 4-metoxibencilo éster, 4-nitrobencilo éster, fenetil éster, tritil éster, benzhidril éster, bis(metoxifenil)metil éster, 3,4-dimetoxibencilo éster, 4-hidroxi-3,5-di-t-butilbencil éster, etc.); éster arílico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados tal como éster fenílico sin sustituir (por ejemplo, éster fenílico, éster toílico, t-butilfenil éster, éster silílico, mesitil éster, cumenil éster, 4-clorofenil éster, 4-metoxifenil éster, etc.); trialquilsilil éster (inferior) (por ejemplo, trimetilsilil éster, trietilsilil éster, etc.); trialquilsilil (inferior)-alquil éster (inferior) (por ejemplo, 2-trimetilsililetil éster, etc.); y similares, en los que el ejemplo más preferible puede ser éster de alquilo inferior, es decir, alcocarbonilo inferior (por ejemplo, etoxycarbonilo, etc.).

La expresión “amino protegido” se refiere a un grupo amino unido al grupo protector de amino. Los ejemplos de tal grupo protector de amino incluyen alcocarbonilo inferior (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, etc.); alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, etc.); aril-alcocarbonilo (inferior) opcionalmente sustituido (por ejemplo, benciloxycarbonilo, etc.); ftalimida; y similares. Otros ejemplos de grupos protectores de amino son bien conocidos en la síntesis orgánica y se describen por T. W. Greene y

ES 2 291 729 T3

P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edición, John Wiley y Sons, New York, N.Y., que se incorporan en este documento como referencia.

La expresión "sulfamoilo protegido" se refiere a un grupo sulfamoilo que tiene el grupo protector de amino mencionado anteriormente en el átomo de nitrógeno. Un grupo protector de amino preferido es arilalcóxicarbonilo (inferior) (por ejemplo, bencilóxicarbonilo, etc.); y similares.

Los grupos "acilo" y "resto acilo" adecuados pueden incluir un grupo acilo alifático y un grupo acilo que contiene un anillo aromático, que se denomina acilo aromático, o un anillo heterocíclico, que se denomina acilo heterocíclico.

Un ejemplo adecuado de dicho acilo puede ilustrarse como se indica a continuación:

Acilo alifático tal como

alcanoilo inferior o superior (por ejemplo, formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo, etc.); donde el grupo "alcanoilo inferior" preferible puede incluir un grupo lineal o ramificado tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares,

alquenoilo inferior o superior (por ejemplo, acrilóilo, 2-(o 3-)-butenoilo, 2-(o 3- o 4-)pentenoilo, 2-(o 3- o 4- o 5-)hexenoilo, etc.);

alcadienoilo inferior (por ejemplo, heptadienoilo, hexadienoilo, etc.);

cicloalquilcarbonilo (inferior) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.);

alquilglioxiloilo inferior (por ejemplo, metilglioxiloilo, etilglioxiloilo, propilglioxiloilo, etc.); alcóxiciglioxiloilo inferior (por ejemplo, metoxiglioxiloilo, etoxiglioxiloilo, propoxiglioxiloilo, etc.); o similares.

Acilo aromático tal como

aróilo (por ejemplo, benzoilo, toluoilo, naftoilo, etc.); aralcanoilo (inferior) [por ejemplo, fenilalcanoilo (inferior) (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutanoilo, fenilpentanoilo, fenilhexanoilo, etc.), naftilalcanoilo (inferior) (por ejemplo, naftilacetilo, naftilpropanoilo, naftilbutanoilo, etc.), etc.];

aralquenoilo (inferior) [por ejemplo, fenilalquenoilo (inferior) (por ejemplo, fenilpropenoilo, fenilbutenoilo, fenilmetacrilóilo, fenilpentenoilo, fenilhexenoilo, etc.), naftilalquenoilo (inferior) (por ejemplo, naftilpropenoilo, naftilbutenoilo, etc.), etc.];

ariloxialcanoilo (inferior) (por ejemplo, fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, etc.);

arilglioxiloilo (por ejemplo, fenilglioxiloilo, naftilglioxiloilo, etc.);

acilo heterocíclico tal como carbonilo heterocíclico; alcanóilo (inferior) heterocíclico (por ejemplo, acetilo heterocíclico, propanoilo heterocíclico, butanoilo heterocíclico, pentanoilo heterocíclico, hexanoilo heterocíclico, etc.);

alquenoilo (inferior) heterocíclico (por ejemplo, propenoilo heterocíclico, butenoilo heterocíclico, pentenoilo heterocíclico, hexenoilo heterocíclico, etc.);

glioxiloilo heterocíclico; oxicarbonilo heterocíclico; o similares;

donde los grupos "resto heterocíclico" adecuados pueden incluir un grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno y similares, como se menciona a continuación, y los grupos "carbonilo heterocíclico" preferibles pueden incluir un grupo carbonilo sustituido con un grupo heterocíclico como se menciona a continuación tal como pirrolidinilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo y similares.

Los grupos "halocarbonilo" adecuados pueden incluir clorocarbonilo, bromocarbonilo y similares.

Los grupos "cicloalquilo (inferior)" y "resto cicloalquilo (inferior)" adecuados pueden incluir un grupo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

Los grupos "arilo" y "resto arilo" adecuados pueden incluir arilo C₆-C₁₀ tal como fenilo, naftilo y similares.

Los grupos "resto heterocíclico" adecuados pueden incluir un grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo tal como un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno y similares.

ES 2 291 729 T3

Un grupo heterocíclico preferible puede ser un grupo heterocíclico tal como

- (1) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,4-triazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.;
- (2) un grupo heteromonocíclico, saturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, etc.;
- (3) un grupo heterocíclico condensado, insaturado, que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, etc.), isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzopirimidinilo (por ejemplo, benzo[b]pirimidinilo, etc.), etc.;
- (4) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomo(s) de oxígeno y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;
- (5) un grupo heteromonocíclico, saturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomo(s) de oxígeno y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, sidnonilo, etc.;
- (6) un grupo heterocíclico condensado, insaturado, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de oxígeno y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.;
- (7) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomo(s) de azufre y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), dihidrotiazinilo, etc.;
- (8) un grupo heteromonocíclico, saturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomo(s) de azufre y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, tiazolidinilo, etc.;
- (9) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo, tienilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, etc.;
- (10) un grupo heterocíclico condensado, insaturado, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de azufre y de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.;
- (11) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, furanilo, etc.;
- (12) un grupo heterocíclico condensado, insaturado, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de oxígeno, por ejemplo, benzodioxolilo (por ejemplo, metilenodioxifenilo, etc.), benzofuranilo, etc.;
- (13) un grupo heteromonocíclico, insaturado, de 3 a 8 miembros (más preferiblemente de 5 ó 6 miembros) que contiene un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo, dihidrooxatiinilo, etc.;
- (14) un grupo heterocíclico condensado, insaturado, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo, benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tienilo, etc.), benzoditiinilo, etc.;
- (15) un grupo heterocíclico condensado, insaturado, que contiene un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomo(s) de azufre, por ejemplo, benzoxatiinilo, etc.; y similares.

Un “grupo heterocíclico” y un “resto heterocíclico” adecuado en los términos “carbonilo heterocíclico” puede referirse a uno de los mencionados anteriormente.

Las expresiones “grupo heterocíclico que contiene N” y “resto heterocíclico que contiene N” adecuadas pueden referirse a los grupos mencionados anteriormente, donde el heterocíclico contiene al menos un átomo de nitrógeno tal como 1-pirrolidinilo, morfolinilo y similares.

Un grupo obtenido a partir de un azúcar puede ser el grupo obtenido, por ejemplo, a partir de gliceraldehídos; una aldosa tal como eritrosa, treosa, arabinosa, ribosa, xilosa, lixosa, glucosa, manosa o galactosa; una cetosa tal como fructosa o sorbosa; o un disacárido tal como maltosa, lactosa o sacarosa.

Los grupos protectores para el grupo hidroxilo de los azúcares mencionados anteriormente son un grupo acilo alifático, tal como formilo o acetilo; un grupo éster cíclico tal como tetrahidro-2-furanilo o tetrahidro-2-piranilo; un grupo 1-alcoxiethyl tal como 1-metoxietilo o 1-etoxietilo; y un grupo sililo tal como trimetilsililo, trietilsililo o t-butildimetilsililo.

5

Los grupos “alquilo inferior sustituido o sin sustituir” adecuados para R^1 pueden incluir grupos alquilo inferior lineales o ramificados (por ejemplo, metilo, isopropilo, neopentilo, etc.) opcionalmente sustituidos con: (1) halógeno (por ejemplo, flúor, bromo, etc.), (2) carboxi, (3) carboxi protegido (por ejemplo, carboxi esterificado tal como etoxicarbonilo, etc.), (4) ciano, (5) carbamoilo, (6) $-OCONR^{15}R^{16}$ [donde cada uno de R^{15} y R^{16} representa independientemente hidrógeno, arilo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con arilo, o R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heteromonocíclico, saturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno y que también contiene opcionalmente un átomo de oxígeno.] (más preferiblemente, dimetilcarbamoilo, metilfenilcarbamoilo, morfolinilcarbamoilo, pirrolidinilcarbamoilo, etc.); (7) alquiltio inferior (por ejemplo, metiltio, etc.), (8) alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, metilsulfonilo, etc.), (9) alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, metilsulfonilo, etc.), (10) alquilsulfonilamino inferior (por ejemplo, metilsulfonilamino, etc.), (11) mono- o dialquilamino (inferior) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi (por ejemplo, fenoxi, etc.), o arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, bencilamino, etc.), (12) amino; (13) acilamino (más preferiblemente, alcanoilamino inferior tal como acetilamino, aroilamino tal como benzoilamino, o carbonilamino heterocíclico tal como pirazinilcarbamoilo, o similares), (14) amino protegido (por ejemplo, metoxicarbonilamino, ftalimida, etc.), (15) hidroxilo, (16) aciloxi (más preferiblemente, alcanoiloxi inferior tal como acetiloxi, o similares), (17) cicloalquilo inferior (inferior), (18) ariloxi (por ejemplo, fenoxi, etc.), (19) arilo sustituido o sin sustituir (más preferiblemente, fenilo), (20) un grupo heteromonocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno y que también contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre (más preferiblemente, piperazinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o triazolilo) opcionalmente sustituido con alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), arilo u oxo, (21) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, iso-propoxi, etc.) opcionalmente sustituido con carboxi, carboxi protegido (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, etc.), hidroxilo, hidroxilo protegido (por ejemplo, tetrahidro-2H-piran-2-iloxi, etc.), cicloalquilo inferior (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con ciano, carboxi, carboxi protegido o carbamoilo, tal como fenilo, 2-, 3- o 4-cianofenilo, 2-, 3- o 4-carboxifenilo, 2-, 3- o 4-(metoxicarbonil)fenilo, 2-, 3- o 4-carbamoilfenilo, etc.), un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomo(s) de nitrógeno opcionalmente sustituido con inferior (más preferiblemente, 2-, 3- o 4-piridinilo, pirazinilo o 4-metilpiperazinilo) (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridinilo, pirazinilo, etc.), o $-CONR^{13}R^{14}$ [donde cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con arilo, o R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un grupo heterocíclico que contiene N] (por ejemplo, morfolinocarbonilo, dimetilcarbamoilo, etc.) y similares.

Los grupos “arilo sustituido o sin sustituir” adecuados pueden incluir arilo C_6-C_{10} (por ejemplo fenilo, naftilo, etc.) opcionalmente sustituido con el(los) sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste en (1) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc.), (2) carboxi, (3) carboxi protegido, (4) ciano, (5) $-CONR^{15}R^{16}$ [donde cada uno de R^{15} y R^{16} representa independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo] (por ejemplo, carbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, etc.), (6) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etc.), (7) cicloalquilo (inferior) (por ejemplo, ciclopropilo, etc.) (8) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etc.), (9) trihaloalquilo (inferior) (por ejemplo, trifluorometilo, etc.), (10) grupo heterocíclico tal como oxazolilo, (11) alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, metilsulfonilo, etc.), (12) nitro, (13) amino, (14) sulfamoilo, y (15) sulfamoilo protegido tal como aralcoxicarbonilsulfamoilo (inferior) y similares.

Donde,

el ejemplo preferible de “arilo sustituido o sin sustituir” para R^1 es arilo opcionalmente sustituido con el(los) sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, fenilo, 4-fluorofenilo, etc.);

el ejemplo preferible de “arilo sustituido” para R^3 es arilo sustituido con el(los) sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste en (1) halógeno, (2) carboxi, (3) carboxi protegido tal como carboxi esterificado (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.), (4) ciano, (5) $-CONR^{15}R^{16}$ [donde cada uno de R^{15} y R^{16} representa independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo], (6) alquilo inferior, (7) cicloalquilo (inferior), (8) alcoxi inferior, (9) trihaloalquilo (inferior), (10) un grupo heterocíclico, (11) alquilsulfonilo inferior, (12) nitro, (13) amino, (14) sulfamoilo, y (15) sulfamoilo protegido y similares. (por ejemplo, 2- o 3-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 3- o 4-fluorofenilo, 3- o 4-cianofenilo, 3- o 4-carbamoilfenilo, 4-sulfamoilfenilo, 4-(benciloxicarbonilsulfamoil)fenilo, 3-carboxifenilo, 3-(N-(2-hidroxietil)carbamoil)fenilo, 3-nitrofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-(5-oxazolil)fenilo, 3-metoxifenilo, 3-metilfenilo, etc.);

y

el ejemplo preferible de “arilo sustituido o sin sustituir” para R^7 es arilo opcionalmente sustituido con alcoxi inferior (por ejemplo, fenilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, etc.).

El término “grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir” adecuado puede incluir un grupo heterocíclico mencionado anteriormente (más preferiblemente, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, furanilo, tienilo, quinolinilo,

benzofuranilo y benzotienilo), que está opcionalmente sustituido con el(los) sustituyente(s) seleccionado(s) entre el grupo que consiste en (1) alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etc.), (2) cicloalquilo (inferior) (por ejemplo, ciclopropilo, etc.) (3) alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etc.), (4) acilo (por ejemplo, alcanóilo inferior tal como acetilo, etc.), (5) amino, (6) mono- o dialquilamino (inferior) (por ejemplo, dimetilamino, etc.), (7) amino protegido (por ejemplo, alcóxicarbonilamino inferior tal como terc-butoxicarbonilamino, etc.), (8) ciano, (9) carboxi, (10) carboxi protegido (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.), (11) -CONR¹⁵R¹⁶ [donde cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ representa independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo] (por ejemplo, carbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, etc.), (12) alqueno inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior (por ejemplo, vinilo, 1-etoxivinilo, etc.), (13) halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, etc.), (14) alquiltio inferior, (15) hidroxilo y similares.

Donde,

el ejemplo preferible de “grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir” para R¹ es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo inferior o halógeno (por ejemplo, 2-piridinilo, 5-bromo-3-piridinilo, 1-metil-2-pirrolilo, 1-pirrolilo, 1-pirrolidinilo, 3-metil-2-tienilo, 2-tienilo, 2- o 3-furanilo, 2-tiazolilo, 5-oxazolilo, 5-metil-isooxazolilo, 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, etc.); y

el ejemplo preferible de “grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir” para R³ es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1) alquilo inferior, (2) cicloalquilo (inferior), (3) alcoxi inferior, (4) acilo tal como alcanóilo inferior, (5) amino, (6) mono- o dialquilamino (inferior), (7) amino protegido tal como alcóxicarbonilamino inferior, (8) ciano, (9) carboxi, (10) carboxi protegido tal como carboxi esterificado (por ejemplo, benciloxicarbonilo), (11) carbamoilo, (12) alqueno inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior, (13) halógeno, (14) alquiltio inferior, y (15) hidroxilo (por ejemplo, 3- o 4-piridilo, 2-pirazinilo, 6-metoxi-2-pirazinilo, 4- o 5-oxazolilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotienilo, 3- o 6-quinolinilo, 2-cloro-4-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-cloro-2-tienilo, 5,6-dicloro-2-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-ciano-3-piridilo, 5-carboxi-3-piridinilo, 5-carbamoilo-3-piridilo, 5-(benciloxicarbonil)-3-piridilo, 5-(terc-butoxicarbonilamino)-3-piridinilo, 5-amino-3-piridinilo, 2-metoxi-4-piridilo, 3-metoxi-5-isoxazolilo, 2-metiltio-4-piridinilo, 2-hidroxilo-4-piridilo, 5-metil-3-piridilo, 5-etil-3-piridilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 5-vinil-3-piridilo, 2-vinil-4-piridilo, 5-acetil-3-piridilo, 2-dimetilamino-4-piridilo, 5-(1-etoxivinil)-3-piridilo, 2-oxo-1,2-dihidro-4-piridilo o 2-metiltio-4-piridilo, etc.).

Los grupos “arilalqueno (inferior) sustituido o sin sustituir” adecuados pueden incluir aril C₆-C₁₀-alqueno (inferior) que está opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, 2-fenilvinilo, 2-(2- o 3-clorofenil)vinilo, etc.).

Un “grupo saliente” adecuado pueden incluir un residuo ácido, alcoxi inferior como se ha ejemplificado anteriormente y similares.

Los Procesos anteriores puede realizarse de acuerdo con una forma convencional como la que se describe en las Preparaciones y/o en los Ejemplos, o de una manera similar a los mismos. Entre los Procesos anteriores, los procesos de formación de anillos heterocíclicos condensados (tales como el Proceso 1 y el Proceso 12) son importantes para la realización de esta invención y se explican con más detalle.

De acuerdo con el proceso 1, pueden prepararse derivados de pirrolopiridazina (I) haciendo reaccionar el derivado de 1-amino-2-acilpirrol (II) o una sal del mismo y el compuesto (III) o una sal del mismo en presencia de una cantidad catalítica de catalizador ácido en un disolvente inerte, preferiblemente con la retirada concomitante del agua que se produce por medios físicos (por ejemplo un purgador Dean-Stark) o químicos (por ejemplo tamices moleculares). Un catalizador ácido adecuado es por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares. Un disolvente inerte adecuado es por ejemplo, benceno, tolueno, tetrahidrofurano y similares.

Otro proceso de formación de anillos se describe en el proceso 12, en este proceso también pueden prepararse derivados de pirrolopiridazina (I) haciendo reaccionar el derivado de 1-aminopirrol (V) o una sal del mismo y un derivado de β-dicetona o una sal del mismo en las condiciones similares mencionadas anteriormente en el Proceso 1 y por lo tanto las condiciones de la reacción pueden remitirse a las del Proceso 1.

Los compuestos de la presente invención pueden purificarse mediante cualquier método de purificación convencional empleado para purificar compuestos orgánicos, tales como recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía de líquidos de alta resolución y similares. Los compuestos pueden identificarse mediante métodos convencionales tales como espectrografía de RMN, espectrografía de masas, espectrografía IR, análisis elemental y medición del punto de fusión.

Las sales adecuadas de los compuestos objeto y de partida en los Procesos 1 a 40 pueden mencionarse como las que se ejemplifican para el compuesto (I).

Los nuevos derivados de pirrolopiridazina (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos apenas poseen una fuerte actividad inhibidora frente a la fosfodiesterasa III (PDE III) pero poseen una fuerte actividad inhibidora frente a la fosfodiesterasa IV (PDE IV) y una fuerte actividad inhibidora sobre el factor de necrosis tumoral (TNF).

Es decir, los derivados de pirrolopiridazina (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa IV (PDE IV) e inhibidores de la producción del factor de necrosis tumoral (TNF).

Por consiguiente, los nuevos derivados de pirrolopiridazina (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden usarse para el tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades mediadas por PDE-IV y TNF tales como enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, enfisema, bronquiolit

5 crónica, rinitis alérgica, etc.), osteoporosis, rechazo de trasplantes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), eosinofilia, enfermedad fibrótica (por ejemplo, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, etc.), hepatitis aguda y fulminante (inducida por virus alcohol o fármacos), esteatosis hepática (esteato-hepatitis

10 alcohólica y no alcohólica), hepatitis crónica (vímica y no vírica), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, pancreatitis, nefritis, choque inducido por endotoxinas, enfermedades autoinmunes específicas [por ejemplo, espondilitis anquilosante, encefalomi

15 elitis autoinmune, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, etc.), lupus eritematoso sistémico (SLE), policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica (enfermedad de Wilson, etc.), miastenia grave, es

20 prue idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc.), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus de tipo I), síndrome de Reiter, uveitis no infecciosa, queratitis autoinmune (por ejemplo, queratoconjuntivitis sicca, queratoconjuntivitis vernal, etc.), fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, etc.], trastornos dermatológicos asociados con la enzima PDE-IV (tales como psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferativas benignas o malignas, dermatitis atópica y urticaria), trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, caquexia cancerosa, infección vírica, caquexia por SIDA, trombosis y similares.

Para la administración terapéutica, el compuesto (I), o su profármaco o una sal del mismo pueden administrarse individualmente o en forma de mezcla, preferiblemente, con un vehículo o excipiente farmacéutico.

El ingrediente activo de esta invención puede usarse en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contenga un compuesto (I) como ingrediente activo mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externa (tópica), entérica, intravenosa, intramuscular, parenteral o intramucosa. El ingrediente activo puede formularse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente

30 aceptables no tóxicos convencionales para pomada, crema, parche, comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, solución (por ejemplo salina), emulsión, suspensión (por ejemplo en aceite de oliva), aerosoles, píldoras, polvos, jarabes, inyecciones, trociscos, cataplasmas, aguas aromáticas, lociones, comprimidos bucales, comprimidos sublinguales, gotas nasales y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que pueden usarse son agua, cera, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, parafina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida, y además pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto activo se incluye en una composición farmacéutica en una cantidad eficaz suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

El ingrediente activo puede formularse, por ejemplo, en preparaciones para aplicación oral, preparaciones para inyección, preparaciones para aplicación externa, preparaciones para inhalación y preparaciones para aplicación a las membranas mucosas.

Además, el compuesto de esta invención puede usarse junto con otros compuestos terapéuticos. En particular, pueden usarse ventajosamente las combinaciones del compuesto inhibidor de PDE4 de esta invención en combinación con i) antagonistas del receptor de Leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis de Leucotrieno, iii) inhibidores selectivos de COX-2, iv) estatinas, v) AINE, vi) antagonistas de M2/M3, vii) corticosteroides, viii) antagonistas del receptor Hi (histamina), ix) antagonistas del adrenoreceptor beta 2, x) interferón, xi) fármacos antivirales para el virus de la hepatitis C (HCV) tales como un inhibidor de la proteasa, inhibidor de helicasa, inhibidor de polimerasa o similares, xii) fármacos antivirales para el virus de la hepatitis B tales como lamivudina, xiii) ácido ursodesoxicólico, xiv) glicirricina, xv) factor del crecimiento humano (HGF), xvi) ácido aminosalicílico tal como salazosulfapiridina, mesalazina o similares, xvii) esteroides tales como farnesilato de prednisolona, xviii) inmunosupresores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, tacrolimus y similares.

Los mamíferos que pueden tratarse mediante la presente invención incluyen mamíferos de ganadería tales como vacas, caballos, etc., animales domésticos tales como perros, gatos, ratas, etc. y seres humanos, preferiblemente seres humanos.

Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) variará dependiendo de la edad y del estado de cada paciente individual, una única dosis media para un paciente humano de aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1.000 mg del compuesto (I) puede ser eficaz para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente. En general, pueden administrarse cantidades entre 0,01 mg/cuerpo y aproximadamente 1.000 mg/cuerpo por día.

Para mostrar las utilidades de los derivados de pirrolopiridazina (I) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la presente invención, a continuación se ilustran los datos de los ensayos farmacológicos del compuesto representativo de los derivados de pirrolopiridazina (I).

(a) *Inhibición de fosfodiesterasa IV (PDE IV) de U937*1. *Método de ensayo*

Se lavaron dos veces células U937 cultivadas y se recogieron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) con un raspador de células. Después de la centrifugación, el sedimento celular se suspendió en tampón de homogeneización (desoxicolato [DOC] al 0,5%, 2-mercaptoetanol 5 mM, leupeptina 1 μ M, PMSF 100 μ M, p-tosil-L-lisina-clorometil cetona [TLCK] 20 μ M en PBS). Después, la suspensión celular se soncó durante un par de minutos y se homogeneizó con un homogeneizador de vidrio-Teflón con 20 impulsos. El homogeneizado se centrifugó a 200 g durante 30 minutos y el sobrenadante se ultracentrifugó adicionalmente a 100.000 g durante 90 minutos (4°C). El sobrenadante final se dializó contra tampón de diálisis, que era el mismo componente que el tampón de homogeneización sin DOC: El dializado de la preparación enzimática se almacenó a -20°C hasta el ensayo.

La actividad de PDE4 se estimó mediante un sistema Phosphodiesterase [3 H]cAMP SPA Enzyme Assay System (Amersham Pharmacia Biotech), usando una placa Opti-plate de 96 pocillos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 0,025 μ Ci/pocillo de [3 H]AMPc a la mezcla enzimática que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, y diversas concentraciones del compuesto de ensayo o vehículo. También se añadió CI-930 (10 μ M al final), un inhibidor de PDE3 específico, a la mezcla de reacción. Después de la incubación a 30°C durante 15 minutos, se añadieron 50 μ l de una suspensión de perlas de SPA a cada pocillo. Después se agitó la placa de pocillos durante 20 minutos con un mezclador de placas. El recuento de la radiactividad en cada pocillo se realizó mediante un Top Counter.

Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% y se diluyeron a concentraciones respectivas con la solución final que contenía DMSO al 1% v/v.

Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo para la actividad enzimática de PDE4 se determinaron a partir del análisis de regresión de los valores de conversión log-logit del porcentaje de inhibición en los tubos tratados con el compuesto en comparación con el control. El porcentaje de inhibición se calculó con la siguiente ecuación: Inhibición (%) = $\{1 - (C-B)/(A-B)\} \times 100$; en la que A, B y C significan valores medios de los recuentos de radiactividad (dpm) de los tubos de control, blanco y tratado con el compuesto, respectivamente.

2. *Resultados del ensayo*

La siguiente tabla ilustra la actividad inhibidora sobre PDE-IV del compuesto representativo de fórmula (I):

Ejemplo	Nombre del compuesto	CI_{50} (μ M)
107	ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il} hexanoico	<1

(b) *Inhibición de la producción de TNF-alfa en células mononucleares humanas*1. *Método de ensayo*(1) *Preparación de células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC)*

Se repartió sangre (30 ml por cada persona) recogida de la vena cubital media de voluntarios sanos en tubos cónicos que contenían heparina poniendo 15 ml en cada tubo y se añadió el mismo volumen de RPMI1640 a cada tubo. La sangre diluida se añadió después a 20 ml de Ficoll-Paque PLUS (Amersham Pharmacia Biotech) en un tubo de centrifuga de poliestireno. Después de la centrifugación a 1.600 rpm durante 30 minutos, se recogieron las células reunidas en el área central del gradiente por capilaridad y se lavaron con 40 ml de RPMI1640 varias veces con centrifugado a 1.200 rpm durante 10 minutos. Las PBMC que finalmente precipitaron se suspendieron en RPMI1640 que contenía suero bovino fetal al 1% y antibióticos. Después del recuento celular, se preparó una suspensión final de 3×10^6 células/ml en medio de cultivo.

(2) *Producción de TNF alfa a partir de PBMC estimuladas*

Se suspendieron PBMC humanas preparadas mediante el método de gradiente de densidad usando Ficoll-Paque PLUS en el medio de cultivo mencionado anteriormente con la concentración de 3×10^6 células/ml y se sembraron 0,5 ml de la suspensión en cada pocillo de una placa de cultivo de 24 pocillos. Las células se incubaron en la incubadora de CO_2 durante 24 horas con 0,25 ml de LPS además de 0,25 ml de concentraciones de fármacos o vehículo en el

comienzo de la incubación. La concentración final de LPS en el medio de incubación era de 1 $\mu\text{g/ml}$. Después de 24 horas, el sobrenadante de cada pocillo formado por centrifugación a 1.700 rpm durante 10 minutos se almacenó a -80°C hasta el ensayo. Los niveles de TNF alfa en el medio se midieron mediante un ELISA.

- 5 Los valores de CI_{50} de los fármacos en las producciones de citoquinas en PBMC estimuladas con LPS se estimaron mediante el análisis de regresión de los valores relativos del nivel de citoquina en los pocillos tratados con el fármaco en comparación con los tratados con el vehículo.

2. Resultados del ensayo

Ejemplo	Nombre del compuesto	CI_{50} (nM)
107	ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico	<100

Mejor modo para realizar la invención

- 25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar con más detalle la preparación de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos no pretenden ser limitaciones del alcance de la presente invención de ningún modo, y no deben interpretarse de esa manera. Además, no debe interpretarse que los compuestos descritos en los siguientes ejemplos constituyan el único género que se considera como la invención, y cualquier combinación de los compuestos o de sus restos puede constituir un género por sí misma. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

- 35 Los materiales de partida e intermedios se preparan mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, métodos como los que se describen en los Ejemplos de Referencia o sus equivalentes químicos obvios.

Las abreviaturas, símbolos y términos usados en las Preparaciones, Ejemplos y Fórmulas tienen los siguientes significados.

40 DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc o AcOEt	Acetato de etilo
THF	Tetrahidrofurano
45 Et_3N	Trietilamina
MeOH	Metanol
50 EtOH	Etanol
BuOH	Butanol
DCM	Diclorometano
55 Pd/C	paladio sobre polvo de carbono

Preparación 1

- 60 A una suspensión de 2-piridinatiol (17 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió trietilamina (15,5g) en un baño de hielo-agua en una atmósfera de N_2 . A esto se le añadió una solución de cloruro de 4-cianobenzoílo (25,3 g) en tetrahidrofurano (80 ml) por debajo de 10°C durante 30 minutos. Después de 15 minutos, el baño se retiró y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo (38 g) se trituró con éter isopropílico para dar 4-cianobencenocarbotoato de S-(2-piridinilo) (32,5 g) en forma de un sólido pardo pálido.

ES 2 291 729 T3

4-Cianobencenocarbotioato de S-(2-piridinilo)

RMN (CDCl₃, δ): 7,38 (1H, t, J = 7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75-7,87 (3H, m), 8,11 (2H, d, J = 8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 241 (M+H)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 1.

Preparación 2

2-Cloro-4-piridinacarbotioato de S-(2-piridinilo)

RMN (CDCl₃, δ): 7,40 (1H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,75-7,90 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 5 Hz), 8,70 (1H, m)

Preparación 3

3-Cianobencenocarbotioato de S-(2-piridinilo)

RMN (CDCl₃, δ): 7,39 (1H, m), 7,66 (1H, t, J = 8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 8 Hz), 7,83 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,71 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 241 (M+H)

Preparación 4

3-Metoxibencenocarbotioato de S-(2-piridinilo)

RMN (CDCl₃, δ): 3,87 (3H, s), 7,16 (1H, m), 7,32-7,44 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8 Hz), 7,71-7,83 (2H, m), 8,69 (1H, m)

Preparación 5

A una solución de 2-etil-1H-pirrol en tolueno (120 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano (170 ml) en un baño de hielo seco-acetona por debajo de -60°C durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó en un baño de hielo-agua durante 40 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió en porciones 4-cianobencenocarbotioato de S-(2-piridinilo) (15,2 g) durante 10 minutos en un baño de hielo seco-acetona. Después de 15 horas de agitación, se añadió cloruro de amonio saturado (100 ml) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con hidróxido sódico 1 N (100 ml), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter isopropílico para dar 4-[(5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo (12,7 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

4-[(5-Etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,32 (3H, t, J = 8 Hz), 2,75 (2H, c, J = 8 Hz), 6,11 (1H, d, J = 5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 5 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8 Hz), 9,49 (1H, s a)

MS (ESI⁺): m/z 225 (M+H)

El siguiente compuesto se obtuvo sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 5.

Preparación 6

(2E)-1-(5-Etil-1H-pirrol-2-il)-3-fenil-2-propen-1-ona

RMN (CDCl₃, δ): 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 2,73 (2H, c, J = 7 Hz), 6,10 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 16 Hz), 7,35-7,43 (3H, m), 7,63 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 16 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 226 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Preparación 7

A una solución de 4-[(5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-benzonitrilo (12,5 g) en N,N-dimetilformamida (63 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% en aceite (2,68 g) en un baño de hielo-agua en una atmósfera de N₂. Después de 30 minutos, a la mezcla se le añadió 1-(aminooxi)-2,4-dinitrobenceno (13,3 g). Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó 3 veces con agua (100 ml), hidróxido sódico 1 N (100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 500 ml) eluyendo con hexano-cloroformo = 1-2,1-5 y 1-10 seguido de trituración con éter isopropílico para dar 4-[(2-amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo (8,1 g, 60,7%) en forma de un sólido amarillo. La fracción mezclada y la capa madre (7 g) se purificaron de nuevo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 200 ml) eluyendo con hexano-cloroformo = 2-1 y 1-1 seguido de trituración con éter isopropílico para dar 4-[(2-amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo (2,0 g, 15%) en forma de un sólido amarillo pálido.

15 *4-[(2-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-benzonitrilo*

RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (3H, t, J = 8 Hz), 2,77 (2H, c, J = 8 Hz), 5,75 (2H, s a), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8 Hz)

20 MS (ESI⁺): m/z 240 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 7.

25 Preparación 8

(2-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)(2-cloro-4-piridinil)metanona

30 RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7 Hz), 5,71 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 4 Hz), 7,61 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 4 Hz)

MS: (m/z) 250 (M+H)

35 Preparación 9

3-[(2-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-benzonitrilo

40 RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7 Hz), 5,74 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, s)

Preparación 10

45 *(2E)-1-(1-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)-3-fenil-2-propen-1-ona*

RMN (CDCl₃, δ): 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 2,73 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 16 Hz), 7,37-7,43 (3H, m), 7,62 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 16 Hz)

50 MS (ESI⁺): m/z 241 (M+H)

Preparación 11

55 *(2-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)(3-metoxifenil)-metanona*

RMN (CDCl₃, δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 2,75 (2H, c, J = 7 Hz), 3,86 (3H, s), 5,79 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,07 (1H, m), 7,29-7,40 (3H, m)

60 MS (ESI⁺): m/z 245

Preparación 12

65 *(2-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)(5-bromo-3-piridinil)-metanona*

RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 2,76 (2H, c, J = 7 Hz), 5,72 (2H, s), 5,96 (1H, m), 6,65 (1H, m), 8,19 (1H, m), 8,70 (1H, m), 8,89 (1H, m)

ES 2 291 729 T3

Preparación 13

A una solución de 3-oxobutanoato de terc-butilo (20,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico al 60% en aceite (556 g) durante 20 minutos en un baño de hielo-agua en una atmósfera de N₂. Después de 40 minutos, a la mezcla se le añadió 5-yodopentanoato de etilo (35,6 g) a la misma temperatura. Después de 15 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 1 l) eluyendo con hexano-acetato de etilo = 50-1, 20-1, 10-1, y 8-1 para dar 2-acetilheptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo (273 g, 75,4%) en forma de un aceite incoloro.

2-Acetilheptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,20-1,38 (5H, m), 1,46 (9H, s), 1,54-1,71 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,30 (2H, t, J = 8 Hz), 3,30 (12H, t, J = 8 Hz), 4,11 (2H, c, J = 8 Hz)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 13.

Preparación 14

2-Acetilhexanoato de terc-butilo

RMN (CDCl₃, δ): 0,90 (3H, t, J = 8 Hz), 1,28-1,40 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,73-1,89 (2H, m), 2,22 (3H, s), 3,30 (1H, t, J = 8 Hz)

Preparación 15

2-Acetiloctanodioato de 1-terc-butil-8-etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,21-1,33 (7H, m), 1,46 (9H, s), 1,54-1,69 (2H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,28 (2H, t, J = 8 Hz), 3,29 (1H, t, J = 8 Hz), 4,12 (2H, c, J = 8 Hz)

Preparación 16

A una suspensión de cloruro de magnesio (1,33 g) en diclorometano (40 ml) se le añadió 2-acetilheptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo (4,0 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. A esta mezcla se le añadió gota a gota piridina (2,26 ml) en un baño de hielo-agua. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-cianobenzoilo (3,01 g) en diclorometano (6 ml) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron cloruro de hidrógeno 1 N y acetato de etilo en un baño de hielo-agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de hidrógeno 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar un sólido. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 300 ml) eluyendo con hexano-acetato de etilo = 10-1, 8-1, 5-1 y 3-1 para dar 2-acetil-2-(3-cianobenzoil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo (4,23 g, 72,9%) en forma de un aceite incoloro.

2-Acetil-2-(3-cianobenzoil)-heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 8 Hz), 1,28-1,40 (11H, m), 1,63-1,75 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,32 (2H, t, J = 8 Hz), 2,45 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8 Hz), 7,80 (2H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,95 (2H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,06 (1H, s, a)

MS (ESI⁺): m/z 416 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 16.

Preparación 17

2-Acetil-2-[3-(trifluorometil)benzoil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 (9H, s), 1,36-1,75 (4H, m), 2,15-2,36 (4H, m), 2,45 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (1H, s)

ES 2 291 729 T3

Preparación 18

2-Acetil-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,27-1,42 (2H, m), 1,34 (9H, s), 1,65-1,77 (2H, m), 2,16-2,35 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,43 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 7,87 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,73 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 406 (M+H)

10

Preparación 31

2-Acetil-2-[3-(1,3-oxazol-5-il)benzoil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33 (9H, s), 1,30-1,43 (2H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 2,17-2,35 (4H, m), 2,44 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 7,42 (1H, s), 7,48 (1H, t, J = 8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, s), 8,09 (1H, m)

20 Preparación 19

2-Acetil-2-[(4-cloro-2-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,23-1,30 (3H, m), 1,25 (9H, s), 1,40-1,58 (2H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,10-2,21 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,61 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 7,39 (1H, m), 8,04 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 5 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 4,26 (M+H)

30 Preparación 20

2-Acetil-2-(6-quinolinilcarbonil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30 (9H, s), 1,32-1,47 (2H, m), 1,64-1,77 (2H, m), 2,26-2,38 (4H, m), 2,46 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 7,48 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2 Hz), 9,00 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 442 (M+H)

40

Preparación 21

2-Acetil-2-(2-cloroisonicotinoil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,20-1,40 (14H, m), 1,61-1,75 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 8 Hz), 2,31 (2H, t, J = 8 Hz), 2,46 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 7 Hz)

50 Preparación 22

2-Acetil-2-(4-cianobenzoil)hexanoato de terc-butilo

55 RMN (CDCl₃, δ): 0,90 (3H, t, J = 8 Hz), 1,20-1,44 (13H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,45 (3H, s), 7,70 (2H, d, J = 8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8 Hz)

Preparación 23

2-Acetil-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (9H, s), 1,32-1,45 (2H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,18-2,28 (2H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 8,20 (1H, m), 8,80 (2H, m)

65 MS: (m/z) 470, 472 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Preparación 24

2-(4-Fluorobenzoyl)-3-oxobutanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): (mezcla de tautómeros) 0,97 y 1,02 (3H, t, J = 7 Hz), 2,07 y 2,42 (3H, s), 4,01 y 4,13 (2H, c, J = 7 Hz), 7,06-7,18, 7,56 y 7,85 (4H, m)

MS (ESI⁺): m/z 275 (M+H)

10

Preparación 25

2-Acetil-2-(3-cianobenzoyl)octanodioato de 1-terc-butil-8-etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,21-1,46 (16H, m), 1,56-1,70 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 8 Hz), 2,45 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 8 Hz), 1,56 (1H, t, J = 8 Hz), 7,80 (2H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,95 (2H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,05 (1H, s a)

20 Preparación 26

2-Acetil-2-[(6-cloro-2-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,27 (9H, s), 1,20-1,78 (4H, m), 2,08 (2H, t, J = 7 Hz), 2,26-2,40 (2H, m), 2,69 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8 Hz), 7,81 (1H, t, J = 8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 426

30 Preparación 27

2-Acetil-2-(3-metoxibenzoyl)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, m), 1,34 (9H, s), 1,20-1,92 (4H, m), 2,10-2,38 (4H, m), 2,41 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,04-4,22 (2H, m), 7,08 (1H, a), 7,23-7,40 (3H, m)

Preparación 28

40 *2-Acetil-2-(3-fluorobenzoyl)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo*

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35 (9H, s), 1,35-1,45 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,16-2,35 (4H, m), 2,42 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 7,24 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 7,46-7,53 (2H, m)

45

Preparación 29

2-Acetil-2-(3-quinolinilcarbonil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33 (9H, s), 1,33-1,53 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 2,25-2,43 (4H, m), 2,47 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8 Hz), 7,81-7,87 (1H, t, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,56 (1H, m), 9,24 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 442

55

Preparación 30

2-(2-Cloroisonicotinoil)-2-(metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

60

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32-1,45 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,64-1,78 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,31 (2H, t, J = 7 Hz), 3,36 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,25 (1H, d, J = 17 Hz), 4,39 (1H, d, J = 17 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5 Hz), 7,54 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5 Hz)

65 MS (ESI⁺): m/z 456

ES 2 291 729 T3

Preparación 31

2-(Metoxiacetil)-2-(3-metoxibenzoil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

5 RMN (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,25-1,33 (2H, m), 1,34 (9H, s), 1,60-1,75 (2H, m), 2,15-2,40 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,39 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,35 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,07 (1H, m), 7,26-7,34 (3H, m)

MS (ESI^+): m/z 451

10

Preparación 32

2-(Metoxiacetil)-2-(6-quinolinilcarbonil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

15 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,32 (9H, s), 1,30-1,50 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 2,26-2,44 (4H, m), 3,38 (3H, s), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,47 (1H, m), 8,03 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,27 (1H, s), 9,01 (1H, m)

20 MS (ESI^+): m/z 472

Preparación 33

2-(3-Clorobenzoil)-2-(metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

25 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,35 (9H, s), 1,20-1,50 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 2,25-2,35 (4H, m), 3,37 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,35 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,50 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,34 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,73 (1H, m)

30

Preparación 34

2-Acetil-2-(3-metilbenzoil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

35 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,33 (9H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 2,10-2,38 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,39 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 7,26-7,36 (2H, m), 7,48-7,62 (2H, m)

MS (ESI^+): m/z 405

40

Preparación 35

2-(Metoxiacetil)-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

45 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,30-1,45 (2H, m), 1,62-1,76 (2H, m), 2,20-2,36 (4H, m), 2,40 (3H, s), 3,38 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,34 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,86 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,73 (1H, s)

MS (ESI^+): m/z 436

50

Preparación 36

2-Acetil-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

55 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,32-1,45 (2H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,18-2,28 (2H, m), 2,32 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,45 (3H, s), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 8,20 (1H, m), 8,80 (2H, m)

MS (ESI^+): m/z 470, 472

60

Preparación 37

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-(metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

65 RMN (CDCl_3 , δ): 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,30-1,44 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,65-1,77 (2H, m), 2,18-2,36 (4H, m), 3,36 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,18 (1H, m), 8,80 (2H, m)

MS (ESI^+): m/z 500, 502

ES 2 291 729 T3

Preparación 38

2-Acetil-2-[(5,6-dicloro-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,40 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,65-1,75 (2H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,28-2,37 (2H, m), 2,44 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz)

Preparación 39

10

2-(Metoxiacetil)-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (9H, s), 1,60-1,80 (2H, m), 2,20-2,45 (4H, m), 2,39 (3H, s), 3,38 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 18 Hz), 4,50 (1H, d, J = 18 Hz), 7,87 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,73 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 422

20 Preparación 40

2-(Metoxiacetil)-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (9H, s), 2,23-2,70 (4H, m), 2,39 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,32 (1H, d, J = 18 Hz), 4,43 (1H, d, J = 18 Hz), 7,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,73 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 408

30 Preparación 41

2-Acetil-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34 (9H, s), 1,60-1,75 (2H, m), 2,20-2,39 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,46 (3H, s), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 7,87 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,73 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 392

40 Preparación 42

2-Acetil-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,35-2,47 (2H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 7,88 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,74 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 378

50 Preparación 43

2-Acetil-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

55 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (9H, s), 2,40 (2H, t, J = 7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7 Hz), 8,20 (1H, t, J = 3 Hz), 8,81 (2H, dd, J = 7, 3 Hz)

Preparación 44

2-(3-Cianobenzoil)-2-(metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

65 RMN (CDCl₃, δ): 1,20-1,41 (14H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 2,27-2,34 (4H, m), 3,37 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 8 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16 Hz), 4,46 (1H, d, J = 16 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,04 (1H, s a)

ES 2 291 729 T3

Preparación 45

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

- 5 RMN (CDCl_3 , δ): 1,22-1,28 (5H, m), 1,36 (9H, s), 1,68 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,32 (2H, m), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,21 (1H, m), 8,81 (2H, m)

Preparación 46

- 10 A 2-acetil-2-(3-cianobenzoil)-heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo (4,2 g) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml) en un baño de hielo-agua. Después de 30 minutos, el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se evaporó al vacío para dar
15 6-(3-Cianobenzoil)-7-oxooctanoato de etilo

- RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,91-2,14 (2H, m), 2,17 (3H, s),
20 2,31 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,11 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,39 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,87 (2H, dd, $J = 8$, 1 Hz),
8,20 (2H, dd, $J = 8$, 1 Hz), 8,26 (1H, s a)

MS (ESI^+): m/z 314 (M-H)

- 25 Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 46.

Preparación 47

7-Oxo-6-[3-(trifluorometil)benzoil]octanoato de etilo

- 30 RMN (CDCl_3 , δ): 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,32-1,43 (2H, m), 1,62-1,77 (2H, m), 1,96-2,17 (2H, m), 2,17 (3H, s),
2,30 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,44 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,15
(1H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (1H, s)

- 35 Preparación 48

6-[(5-Metil-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

- 40 RMN (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,27-1,44 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,17 (3H,
s), 2,25-2,34 (2H, m), 2,43 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,42 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,03 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,98
(1H, s)

- 45 MS (ESI^+): m/z 306 (M+H)

Preparación 49

6-[(4-Cloro-2-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

- 50 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,34-1,48 (2H, m), 1,62-1,77 (2H, m), 1,80-2,10 (2H, m), 2,31 (2H, t, $J =$
7 Hz), 2,34 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,83-4,92 (1H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 2$ Hz, 5 Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2$ Hz),
8,57 (1H, d, $J = 5$ Hz)

- 55 MS (ESI^+): m/z 326 (M+H)

Preparación 50

- 60 7-Oxo-6-(6-quinolinilcarbonil)octanoato de etilo

- RMN (CDCl_3 , δ): 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,18 (3H, s),
2,30 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,58 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,54 (1H, m), 8,18 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,28 (1H,
dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz), 8,32 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,05 (1H, m)

- 65 MS (ESI^+): m/z 342 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Preparación 51

7-(1,3-Oxazol-5-il)-7-oxoheptanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,41 (2H, m), 1,76 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,31 (2H, m), 3,20 (2H, m), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,10 (1H, s)

Preparación 52

10 *6-(2-Cloroisonicotinoil)-7-oxooctanoato de etilo*

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 8 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 1,90-2,14 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,25-2,74 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 8 Hz), 4,32 (1H, t, J = 8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 326 (M+H)

Preparación 53

20 *4-(2-Acetilhexanoil)benzonitrilo*

25 RMN (CDCl₃, δ): 0,90 (3H, t, J = 8 Hz), 1,18-1,44 (4H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,17 (3H, s), 4,40 (1H, t, J = 8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI): m/z 242 (M-H)

Preparación 54

30 *6-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo*

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32-1,43 (2H, m), 1,60-1,76 (2H, m), 1,96-2,15 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,36 (1H, t, J = 7 Hz), 8,37 (1H, s), 8,87 (1H, a), 9,07 (1H, a)

MS: (m/z) 370, 372 (M+H)

Preparación 55

40 *7-(3-Cianobenzoil)-8-oxononanoato de etilo*

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,21-1,44 (7H, m), 1,55-1,69 (2H, m), 1,89-2,15 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,29 (2H, t, J = 8 Hz), 4,12 (2H, c, J = 8 Hz), 4,39 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,27 (1H, s a)

MS (ESI⁺): m/z 330 (M+H)

Preparación 56

50 *6-[(6-Cloro-2-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo*

55 RMN (CDCl₃, δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,52 (2H, m), 1,63-1,75 (2H, m), 1,77-2,06 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,82 (1H, t, J = 7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1H, t, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 326

Preparación 57

60 *6-(3-Metoxibenzoil)-7-oxooctanoato de etilo*

65 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,60-1,77 (2H, m), 1,92-2,12 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,31 (2H, t, J = 7 Hz), 3,88 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,42 (1H, t, J = 7 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8 Hz), 7,46-7,58 (2H, m)

MS (ESI⁺): m/z 321

ES 2 291 729 T3

Preparación 58

6-(3-Fluorobenzoyl)-7-oxooctanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,90-2,13 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,37 (1H, t, J = 7 Hz), 7,26-7,33 (1H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 309

10

Preparación 59

7-Oxo-6-(3-quinolinilcarbonil)octanoato de etilo

15

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,47 (2H, m), 1,63-1,77 (2H, m), 1,98-2,18 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,31 (2H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,55 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, t, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz), 9,43 (1H, d, J = 2 Hz)

20

MS (ESI⁺): m/z 342

Preparación 60

6-(2-Cloroisonicotinoil)-8-metoxi-7-oxooctanoato de etilo

25

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,28-1,43 (2H, m), 1,66 (2H, t, J = 7 Hz), 1,73-1,86 (1H, m), 1,93-2,07 (1H, m), 2,73 (2H, t, J = 7 Hz), 3,23 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 17 Hz), 4,00 (1H, d, J = 17 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 5 Hz), 7,78 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 5 Hz)

30

MS (ESI⁺): m/z 356, MS (ESI⁺): m/z 354

Preparación 61

35

8-Metoxi-6-(3-metoxibenzoyl)-7-oxooctanoato de etilo

40

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,79-2,04 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 3,27 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,00 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (1H, t, J = 7 Hz), 7,13 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m)

Preparación 62

8-Metoxi-7-oxo-6-(6-quinolinilcarbonil)octanoato de etilo

45

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,47 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,86-2,10 (2H, m), 2,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,24 (3H, s), 4,02-4,10 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,83 (1H, t, J = 7 Hz), 7,48-7,55 (1H, m), 8,16-8,33 (3H, m), 8,49 (1H, m), 9,02 (1H, m)

50

MS (ESI⁺): m/z 372

Preparación 63

55

6-(3-Clorobenzoyl)-8-metoxi-7-oxooctanoato de etilo

60

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,44 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,75-1,92 (1H, m), 1,94-2,10 (1H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 3,25 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 17 Hz), 4,02 (1H, d, J = 17 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (1H, t, J = 7 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, s)

Preparación 64

6-(3-Metilbenzoyl)-7-oxooctanoato de etilo

65

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,42 (1H, t, J = 7 Hz), 7,31-7,43 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m)

ES 2 291 729 T3

Preparación 65

8-Metoxi-6-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,47 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,75-1,93 (1H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 17 Hz), 4,03 (1H, d, J = 17 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (1H, t, J = 7 Hz), 8,03 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,98 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 336

10

Preparación 66

6-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32-1,43 (2H, m), 1,60-1,76 (2H, m), 1,96-2,15 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,36 (1H, t, J = 7 Hz), 8,37 (1H, s), 8,87 (1H, a), 9,07 (1H, a)

MS (ESI⁺): m/z 370, 372

20

Preparación 67

6-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-8-metoxi-7-oxooctanoato de etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,47 (2H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,75-1,93 (1H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 2,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,25 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 17 Hz), 4,02 (1H, d, J = 17 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (1H, t, J = 7 Hz), 8,38 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,07 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 400, 402

30

Preparación 68

6-[(5,6-Dicloro-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,43 (2H, m), 1,60-1,77 (2H, m), 1,95-2,17 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,32 (1H, t, J = 7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2 Hz)

Preparación 69

7-Metoxi-5-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 1,78-1,95 (1H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 18 Hz), 4,02 (1H, d, J = 18 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (1H, t, J = 7 Hz), 8,04 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,00 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 322

Preparación 70

6-Metoxi-4-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

55 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 2,08-2,55 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 18 Hz), 4,01 (1H, d, J = 18 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,88 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,04 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 308

Preparación 71

5-[(5-Metil-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

65 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 1,96-2,13 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,43 (1H, t, J = 7 Hz), 8,04 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,97 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 292

ES 2 291 729 T3

Preparación 72

4-[(5-Metil-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 2,20 (3H, s), 2,26-2,48 (4H, m), 2,43 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (1H, t, J = 7 Hz), 8,08 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,02 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 278

10

Preparación 73

4-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 2,26 (3H, s), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7 Hz), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 8,65 (1H, s), 8,94 (1H, s), 9,22 (1H, s)

Preparación 74

20

6-(3-Cianobenzoil)-8-metoxi-7-oxooctanoato de etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,19-1,43 (12H, m), 1,57-1,70 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,99 (1H, m), 2,28 (2H, t, J = 8 Hz), 3,24 (3H, s), 3,91 (1H, d, J = 16 Hz), 4,01 (1H, d, J = 16 Hz), 4,09 (2H, c, J = 8 Hz), 4,65 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,25 (1H, s a)

Preparación 75

30

8-(Acetiloxi)-6-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,98-2,06 (5H, m), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,47 (1H, t, J = 7 Hz), 4,66 (d, J = 17 Hz), 4,74 (d, J = 17 Hz), 8,37 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,06 (1H, m)

Preparación 76

40 A una solución de ácido de Meldrum (30 g, 0,208 mol) en diclorometano (420 ml) se le añadió piridina (33,7 ml, 0,416 mol) durante 3 minutos en un baño de hielo-metanol en una atmósfera de nitrógeno (-9°C). A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metoxiacetil (24,8 g) en diclorometano (180 ml) durante un periodo de 1 hora a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (600 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar 5-(metoxiacetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona en forma de un aceite naranja oscuro (38,1 g, 84,7%).

5-(Metoxiacetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,75 (6H, s), 3,53 (3H, s), 4,87 (2H, s)

Preparación 77

55 Una solución de 5-(metoxiacetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (38 g) en terc-butanol (120 ml) y tolueno (120 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó al vacío para dar un aceite pardo (32,5 g). El residuo se disolvió en hexano-acetato de etilo = 2-1 (200 ml) y se le añadió gel de sílice (65 g). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con hexano-acetato de etilo = 2-1 (200 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 4-metoxi-3-oxobutanoato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo pálido (30,1 g, 91,0%).

60

4-Metoxi-3-oxobutanoato de terc-butilo

65 RMN (CDCl₃, δ): 1,50 (9H, s), 3,41 (2H, s), 3,43 (3H, s), 4,08 (2H, s)

ES 2 291 729 T3

Preparación 78

Una mezcla de 1-(3-clorofenil)-1,3-butanodiona (500 mg), 5-(yodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (716 mg) y carbonato potásico (351 mg) en dimetilsulfóxido (25 ml) se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente y durante 7 horas a 40°C. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 x 2 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite pardo. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-10 a 2-5 produjo 1-(3-clorofenil)-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-13-butanodiona en forma de un aceite amarillo (614 mg).

10 *1-(3-Clorofenil)-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-1,3-butanodiona*

RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (6H, s), 1,70 (1H, m), 1,91-2,15 (2H, m), 2,16 (3H, s), 3,61 (2H, m), 3,88 (2H, m), 4,46 (1H, t, J = 7 Hz), 7,44 (1H, t, J = 9 Hz), 7,57 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 9 Hz), 7,96 (1H, m)

15 Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 78.

Preparación 79

20 *2-(1,3-Oxazol-5-ilcarbonil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo*

RMN (CDCl₃, δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32-1,38 (11H, m), 1,67 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,86 (1H, t, J = 7 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 7,86 (1H, s), 8,03 (1H, s)

Preparación 80

2-[(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

30 RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,41 (11H, m), 1,64 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,69 (2H, s), 3,79 (1H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz)

Preparación 81

35 Una mezcla de pentano-2,4-diona (5,0 g), 7-bromoheptanoato de etilo (11,1 g), carbonato potásico (13,8 g), y carbonato de cesio (1,63 g) en una mezcla de acetonitrilo (150 ml) y dimetilsulfóxido (30 ml) se agitó a 20°C durante una noche y después se añadió pentano-2,4-diona (5 g). Después de agitar a 20°C durante una noche, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:5) para dar 8-acetil-9-oxodecanoato de etilo (55 g) en forma de un aceite.

7-Acetil-8-oxononanoato de etilo

45 (mezcla de tautómeros, demasiado complicado para realizar la asignación)

Preparación 82

50 A una mezcla de 7-acetil-8-oxononanoato de etilo (4,0 g) y cloruro de magnesio (1,27 g) en diclorometano (70 ml) se le añadió piridina (2,15 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora y después se añadió una solución de cloruro de 4-cianobenzoilo (2,87 g) en diclorometano (10 ml). Después de agitar durante 3 horas a 20°C, la mezcla se repartió entre éter y ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:5) para dar 7-acetil-7-(4-cianobenzoil)-8-oxononanoato de etilo (3,52 g) en forma de un aceite.

2-Acetil-2-(4-cianobenzoil)octanodioato de 1-terc-butil-8-etilo

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,45 (4H, m), 1,30 (9H, s), 1,55-1,70 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 7,72 (2H, t, J = 9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9 Hz)

Preparación 83

65 Se disolvió 7-acetil-7-(4-cianobenzoil)-8-oxononanoato de etilo (3,5 g) en ácido trifluoroacético (12,6 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 15 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ (sulfato de magnesio) y se evaporó para dar 7-(4-cianobenzoil)-8-oxononanoato de etilo (2,25 g) en forma de un aceite.

ES 2 291 729 T3

7-(4-Cianobenzoil)-8-oxononanoato de etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,45 (4H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,80-2,10 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,40 (1H, t, J = 7 Hz), 7,80 (2H, t, J = 9 Hz), 8,07 (2H, d, J = 9 Hz)

Preparación 84

Una mezcla de 4-(aminosulfonil)benzoato de metilo (5,10 g) y carbonato potásico (6,55 g) en dimetoxietano (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar la mezcla, se añadió una solución de carbonato de cloruro de bencilo (5,25 g) en dimetoxietano (30 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite amarillo pálido, que solidificó después de un periodo de reposo. El sólido se trituró en éter diisopropílico (30 ml) para dar 4-([[(benciloxi)carbonil]amino]sulfonil)benzoato de metilo en forma de un polvo blanco (3,38 g).

4-([[(Benciloxi)carbonil]amino]sulfonil)benzoato de metilo

RMN (CDCl_3 , δ): 3,98 (3H, s), 5,10 (2H, s), 7,22 (2H, m), 7,34 (3H, m), 7,64 (1H, s, a), 8,08 (2H, d, J = 9 Hz), 8,16 (2H, d, J = 9 Hz)

Preparación 85

Una suspensión de 4-([[(benciloxi)carbonil]amino]-sulfonil)benzoato de metilo (3,38 g) e hidróxido potásico al 85% (1,28 g) en metanol (40 ml) se agitó durante 35 minutos. El metanol se retiró por evaporación y a la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se formó un cristal blanco, que se recogió por filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico y se secó al vacío. Se obtuvo ácido 4-([[(benciloxi)carbonil]amino]sulfonil)benzoico en forma de un cristal blanco (2,92 g).

Ácido 4-([[(benciloxi)carbonil]amino]sulfonil)benzoico

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 5,06 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,33 (3H, m), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 8,15 (2H, d, J = 9 Hz)

MS (ESI^+): m/z 334 (M-H)

Preparación 86

A una suspensión de 3-cianobencenocarbotoato de S-(2-piridinilo) (2,40 g) en tolueno (10 ml) se le añadió cloruro de titanio (1,99 g) en un baño de hielo-metanol durante 5 minutos (de -7 a -2°C). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de 2-etil-1H-pirrol (1,00 g) en tolueno (10 ml) durante 5 minutos (de -4 a 0°C). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y agua (30 ml) y el extracto orgánico se lavó con agua (30 ml), hidróxido sódico 1 N (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un cristal de color oscuro (2,46 g). El cristal se trituró en éter diisopropílico (10 ml) para dar 3-[(5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo en forma de un cristal pardo (1,57 g, 70,1%).

3-[(5-Etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 2,75 (2H, c, J = 7 Hz), 6,12 (1H, m), 6,78 (1H, m), 7,60 (1H, t, J = 8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,14 (1H, s), 9,50 (1H, s a)

Preparación 87

A una suspensión de cloruro de magnesio (3,01 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió 3-oxobutanoato de terc-butilo (5,00 g). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió piridina (5,00 g) durante 15 minutos. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla resultante se enfrió en el baño de hielo. Se añadió una solución de cloruro de 2-clorobenzoil (4,98 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (65 ml). La mezcla se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con agua (100 ml), bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 2-(3-clorobenzoil)-3-oxobutanoato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo (8,82 g).

ES 2 291 729 T3

2-(3-Clorobenzoil)-3-oxobutanoato de terc-butilo

RMN (CDCl_3 , δ): mezcla de tautómeros: 1,20 y 1,27 (9H, s), 2,16 y 2,44 (3H, s), 7,33-7,71 (4H, m), 13,66 (1H, s)

5 Preparación 88

Una solución de 2-(3-clorobenzoil)-3-oxobutanoato de terc-butilo (8,82 g) en ácido trifluoroacético (40 ml) se agitó durante 1 hora en un baño de hielo. El material volátil se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 1-(3-clorofenil)-1,3-butanodiona en forma de un cristal naranja pálido (533 g).

1-(3-Clorofenil)-1,3-butanodiona

15 RMN (CDCl_3 , δ): 2,21 (3H, s), 6,14 (1H, s), 7,38 (1H, t, $J = 9$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,85 (1H, s)

20 Preparación 89

A una mezcla de 2-(trimetilsilil)etanol (205 g) y piridina (18,7 g) en diclorometano (40 ml) se le añadió una solución de dicloruro de etanodioilo (10,0 g) en diclorometano (20 ml) durante 30 minutos en un baño de hielo (de 6 a 20°C). El baño se retiró y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico 1 N (200 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar oxalato de bis[2-(trimetilsilil)etilo] en forma de un aceite amarillo pálido (25,1 g).

Oxalato de bis[2-(trimetilsilil)etilo]

30 RMN (CDCl_3 , δ): 0,08 (18H, s), 1,12 (4H, m), 4,38 (4H, m)

Preparación 90

35 A una suspensión de dimetilsulfona (7,00 g) en éter dietílico (50 ml) se le añadió terc-butoxido potásico (8,76 g). A la mezcla resultante se le añadió oxalato de bis[2-(trimetilsilil)etilo] (23,8 g). La mezcla resultante se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite naranja oscuro. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-25 a 8-5 produjo 3-(metilsulfonil)-2-oxopropanoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite pardo pálido (8,37 g).

3-(Metilsulfonil)-2-oxopropanoato de 2-(trimetilsilil)etilo

45 RMN (CDCl_3 , δ): 0,08 (9H, s), 1,14 (2H, m), 3,11 (3H, s), 4,43 (4H, m), 4,56 (2H, s)

MS (ESI): m/z 265 (M-H)

50 Preparación 91

Una mezcla de ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico (5,00 g), etanol (259 g), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (6,46 g) y 4-(dimetilamino)piridina (171 mg) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1 N (75 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (75 x 3 ml), bicarbonato sódico saturado (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (4,19 g).

4-Oxo-4-fenilbutanoato de etilo

60 RMN (CDCl_3 , δ): 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,76 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,32 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,16 (2H, c, $J = 7$ Hz), 7,47 (2H, t, $J = 9$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 9$ Hz)

MS (ESI⁺): m/z 207(M+H)

65 El siguiente compuesto se obtuvo sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 91.

ES 2 291 729 T3

Preparación 92

5-Oxo-5-fenilpenfanoato de etilo

5 RMN (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 2,08 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 7,46 (2H, t, J = 9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz)

MS (ESI^+): m/z 221 (M+H)

10

Preparación 93

Una mezcla de 2-benzoilciclohexanona (1,00 g) y etóxido sódico (404 mg) en etanol (5 ml) se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (1 ml). El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 7-oxo-7-fenilheptanoato de etilo en forma de un aceite pardo (1,33 g).

7-Oxo-7-fenilheptanoato de etilo

20

RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (2H, m), 1,63-1,81 (4H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 7,47 (2H, t, J = 9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 7 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz)

Preparación 94

A una solución de 7-cloro-7-oxoheptanoato de etilo (131 g) en diclorometano (25 ml) se le añadió una solución de 2-(trimetilsilil)-1,3-tiazol (500 mg) en diclorometano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado (5 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico saturado (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite incoloro. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-10 a 2-5 produjo 7-oxo-7-(1,3-tiazol-2-il)heptanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (778 mg).

7-Oxo-7-(1,3-tiazol-2-il)heptanoato de etilo

35 RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,44 (2H, m), 1,64-1,85 (4H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 3,17 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 3 Hz)

40 MS (ESI^+): m/z 256 (M+H)

Preparación 95

45 A una solución de ácido 7-metoxi-7-oxoheptanoico (1,00 g) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de anhídrido trifluoroacético (1,33 g) en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió una solución de 1-metil-1H-pirrol (1,49 g) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y 40 minutos a temperatura ambiente y durante 2 horas a 35°C. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite pardo. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-20 a 4-5 produjo 7-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-7-oxoheptanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (615 mg).

7-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-7-oxoheptanoato de metilo

55

RMN (CDCl_3 , δ): 1,34 (2H, m), 1,61-1,77 (4H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7 Hz), 3,66 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,13 (1H, m), 6,79 (1H, m), 6,93 (1H, m)

MS (ESI^+): m/z 238 (M+H)

60

Preparación 96

65 A una suspensión de ácido 4-([(benciloxi)carbonil]amino)-sulfonilbenzoico (2,90 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (19,0 mg) seguido de cloruro de oxalilo (1,15 g) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó de nuevo a reflujo durante 5 minutos después de la adición de cloruro de oxalilo (439 mg). El material volátil se retiró por evaporación para dar un sólido blanco. El sólido se trituró en éter diisopropílico para dar [4-(clorocarbonil]

ES 2 291 729 T3

fenil]sulfonilcarbamato de bencilo en forma de un polvo blanco (2,40 g), que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[4-(Clorocarbonil)fenil]sulfonilcarbamato de bencilo

Preparación 97

A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (29,4 g) en diclorometano (200 ml) se le añadió diisopropiletilamina (54,6 g) durante 3 minutos en un baño de metanol-hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se formó un precipitado blanco después de la adición. Después de agitar durante 1 hora en el baño, se añadió una solución de cloruro difenilfosfínico (20,0 g) en diclorometano (20 ml) durante 60 minutos. Se formó un cristal blanco después de la adición. La mezcla se calentó a 0°C durante 1 hora con agitación. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (200 ml) durante 3 minutos. Después de agitar la mezcla durante 0,5 horas, el cristal se recogió por filtración. El cristal se lavó con agua (50 x 3 ml) seguido de éter diisopropílico (50 x 3 ml). El cristal recogido se secó durante una noche al aire y durante 3 horas a presión reducida con calentamiento suave (4°C) para dar un producto bruto. El producto bruto se trituró en EtOH (etanol) para dar óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina en forma de un cristal blanco (15,3 g).

Óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina

RMN (CDCl₃, δ): 7,54-7,58 (6H, m), 7,74-7,83 (4H, m), 8,20-8,33 (2H, m)

Preparación 98

A una solución de 1-(1H-pirrol-2-il)etanona (5,00 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (6,17 g) en un baño de agua en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora, se añadió óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (12,8 g) durante 2 horas. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (4 ml) durante 3 minutos para dar una solución transparente. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 x 5 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar un aceite pardo (6,01 g). El aceite se disolvió en éter diisopropílico (30 ml) y a la solución se le añadió hexano (15 ml) para producir un cristal amarillo pálido. Después de agitar durante 1 hora, el cristal se retiró por filtración. El filtrado se evaporó para dar un aceite pardo (5,69 g). El aceite se disolvió en acetato de etilo (45,5 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución enfriada se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (11,5 ml) durante 15 minutos para producir un precipitado pardo pálido. Después de agitar la mezcla durante 0,5 horas en el baño, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (5 x 3 ml) para dar un polvo pardo pálido (5,33 g). El polvo se suspendió en acetato de etilo (37 ml) y se calentó a 3°C. La suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El polvo se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (5 x 3 ml) para dar hidrocloreuro de 1-(1-amino-1H-pirrol-2-il)etanona en forma de un polvo pardo pálido (5,25 g).

Hidrocloreuro de 1-(1-amino-1H-pirrol-2-il)etanona

RMN (CDCl₃, δ): 2,37 (3H, s), 5,22 (2H, s, a), 6,07 (1H, m), 6,99 (1H, m), 7,15 (1H, m)

Preparación 99

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidrazina monohidrato (530 g) a etanol (1,7 l) durante 55 minutos. A la mezcla se le añadió hidrocloreuro de 1-(1-amino-1H-pirrol-2-il)etanona (170 g) durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se calentó a la temperatura de reflujo durante 55 minutos y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla en un baño de agua, se añadió agua (1,7 l) a la mezcla (de 30 a 31°C). El etanol se retiró por evaporación y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (0,85 x 4 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (1,3 l). La salmuera se extrajo con cloroformo (0,85 l). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar (1E)-1-(1-amino-1H-pirrol-2-il)etanona hidrazona en forma de un cristal pardo (112 g).

(1E)-1-(1-Amino-1H-pirrol-2-il)etanona hidrazona

RMN (CDCl₃, δ): 2,10 (3H, s), 5,11 (2H, s, a), 5,83 (2H, s, a), 5,98 (1H, m), 6,25 (1H, m), 6,79 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 139 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Preparación 100

A una suspensión de (1E)-1-(1-amino-1H-pirrol-2-il)etanona hidrazona (110 g) en tolueno (1,1 l) se le añadió terc-butóxido potásico (93,8 g) durante 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 45 minutos. Después de calentar a reflujo durante 15 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (1,1 l) y agua (1,1 l). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1,1 l). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (1,1 l) y la salmuera se extrajo con acetato de etilo (0,5 l). Toda la capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar 2-etil-1H-pirrol-1-amina en forma de un aceite pardo (94,4 g).

2-Etil-1H-pirrol-1-amina

RMN (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 21,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,53 (2H, s, a), 5,80 (1H, m), 5,99 (1H, m), 6,67 (1H, m)

Preparación 101

A una suspensión de 4-metoxi-3-oxobutanoato de terc-butilo (3,09 g) y carbonato potásico (2,50 g) en dimetilformamida (20 ml) se le añadió 5-yodopentanoato de etilo (4,62 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (20:1 - 5:1) para dar 2-(metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo en forma de un aceite incoloro (4,33 g).

2-(Metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,44 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-1,73 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 3,41 (3H, s), 3,47 (1H, t, J = 7 Hz), 4,02 (4H, m)

MS: (m/z) 317 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 101.

Preparación 102

6-Etil-2-(metoxiacetil)hexanodioato de 1-terc-butilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52-1,73 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (3H, s), 3,50 (1H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz)

Preparación 103

2-(Metoxiacetil)pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47 (9H, s), 2,10-2,25 (2H, m), 2,37 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (3H, s), 3,62 (1H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 7 Hz)

Preparación 104

2-Acetilhexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,75 (2H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 3,33 (1H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 273

Preparación 105

2-Acetilpentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47 (9H, s), 2,08-2,22 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,33-2,42 (2H, m), 3,45 (1H, t, J = 7 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7 Hz)

ES 2 291 729 T3

Preparación 106

A una solución de 2-etil-1H-pirrol (7,00 g) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio 0,93 M (198 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la solución resultante se añadió a una suspensión de cloruro de 5-bromonicotinoilo (22,3 g) en tetrahidrofurano (110 ml) durante 50 minutos en un baño de hielo. Después de agitar durante 15 minutos en el baño, la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (350 ml) y agua (350 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar una goma de color oscuro (33,9 g). La goma se dispersó en acetato de etilo/hexano (1:3, 150 ml) en presencia de gel de sílice (150 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un cristal amarillo (20,6 g). La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-20 a 4-5 produjo (5-bromo-3-piridinil)(5-etil-1H-pirrol-2-il)metanona en forma de un sólido amarillo pálido (7,11 g).

(5-Bromo-3-piridinil)(5-etil-1H-pirrol-2-il)metanona

RMN (CDCl_3 , δ): 1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 2,75 (2H, c, I=7 Hz), 6,14 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,27 (1H, m), 8,82 (1H, m), 8,98 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 279 (M+H)

Preparación 107

A una solución de 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de terc-butilo (30,0 g) y 5-yodopentanoato de etilo (35,5 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió carbonato potásico (19,2 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (140 ml) en un baño de hielo. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (450 ml) y agua (300 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (500 ml, tres veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite pardo que contenía 2-[(acetiloxi)acetil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo (63,4 g, pureza de 43% en peso).

2-[(Acetiloxi)acetil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,20-1,37 (5H, m), 1,46 (9H, s), 1,63 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,30 (2H, t, J = 7 Hz), 3,39 (1H, t, J = 7 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 17 Hz), 4,82 (1H, d, J = 17 Hz)

Preparación 108

A una solución de etiltiofeno (2,00 g) y 7-cloro-7-oxoheptanoato de etilo (5,39 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de estaño 1 M en diclorometano (38,9 ml) durante 0,5 horas en un baño de hielo (de 5 a 8°C). Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite pardo. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-10 a 3-10 produjo 7-oxo-7-(2-tienil)heptanoato de etilo en forma de un aceite pardo (5,79 g).

7-Oxo-7-(2-tienil)heptanoato de etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (2H, m), 1,63-1,72 (4H, m), 2,31 (2H, t, J = 7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 7,13 (1H, m), 7,612 (1H, m), 7,70 (1H, m)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en las Preparaciones 76 y 77.

Preparación 109

3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-3-oxopropanoato de terc-butilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,47 (9H, s), 2,46 (3H, s), 2,68 (3H, s), 3,68 (2H, s)

Preparación 110

3-(1,3-Oxazol-5-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo

RMN (CDCl_3 , δ): (una mezcla de la forma ceto y enol); forma ceto: 1,45 (9H, s), 3,77 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,04 (1H, s); forma enol: δ 1,45 (9H, s), 5,54 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,91 (1H, s)

ES 2 291 729 T3

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 86.

Preparación 111

(2-Cloro-4-piridinil)(5-etil-1H-pirrol-2-il)metanona

RMN (CDCl₃, δ): 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 2,74 (2H, c, J = 7 Hz), 6,13 (1H, m), 6,79 (1H, m), 1,56 (1H, d, J = 5 Hz), 7,69 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5 Hz), 9,40 (1H, a)

Preparación 112

(5-Etil-1H-pirrol-2-il)(3-metoxifenil)metanona

RMN (CDCl₃, δ): 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 2,74 (2H, c, J = 7 Hz), 3,87 (3H, s), 6,08 (1H, m), 6,83 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,33-7,42 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz), 9,58 (1H, a)

MS (ESI⁺): m/z 230

Preparación 113

Una mezcla de 3-[(2-amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo (300 mg), ácido metanosulfonilacético (208 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (361 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (254 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un sólido pardo pálido. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1/2 a 1/0 produjo N-[2-(3-cianobenzoil)-5-etil-1H-pirrol-1-il]-2-(metilsulfonil)acetamida en forma de una espuma parda pálida, que solidificó después de un periodo de reposo (505 mg).

N-[2-(3-Cianobenzoil)-5-etil-1H-pirrol-1-il]-2-(metilsulfonil)acetamida

RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7 Hz), 3,28 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,12 (1H, d, J = 5 Hz), 6,75 (1H, d, J = 5 Hz), 7,58 (1H, t, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 8,06 (1H, s)

Ejemplo 1

A una solución de 4-[(2-amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo (100 mg) en tolueno (1 ml) se le añadieron 1-(4-metoxifenil)acetona (103 mg) y ácido p-tolueno-sulfónico monohidrato (16 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo = 20-1 y 15-1 para dar 4-[7-etil-3-(4-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo (31 mg, 20,2%) en forma de un sólido amarillo.

4-[7-Etil-3-(4-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,40 (3H, t, J = 8 Hz), 2,31 (3H, s), 3,16 (2H, c, J = 8 Hz), 3,77 (3H, s), 6,10 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 368 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

3-[7-Etil-2-metil-3-(4-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,42 (3H, t, J = 7 Hz), 2,32 (3H, s), 3,08 (2H, c, J = 7 Hz), 6,15 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, m), 1,51 (2H, m), 8,50 (2H, d, J = 9 Hz)

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 3

3-(7-Etil-2-neopentilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il)benzonitrilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,05 (9H, s), 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 2,68 (2H, s), 3,04 (2H, c, J = 8 Hz), 6,36 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8 Hz), 7,75 (1H, d a, J = 8 Hz), 7,92-8,01 (2H, m)

MS (ESI⁺): m/z 318 (M+H)

Ejemplo 4

3-[7-Etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,44 (3H, t, J = 8 Hz), 3,11 (2H, c, J = 8 Hz), 6,52-6,60 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 5 Hz), 6,98 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 5 Hz), 7,56-7,68 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,96-8,08 (2H, m)

MS (ESI⁺): m/z 314 (M+H)

Ejemplo 5

4-[7-Etil-2-metil-3-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,89 (3H, s), 3,00-3,11 (5H, m), 6,09 (1H, d, J = 5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 340 (M+H)

Ejemplo 5-2

4-{7-Etil-2-[(metilsulfonyl)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il}benzonitrilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 2,96-3,09 (5H, m), 4,44 (2H, s), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 6,71 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 5 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 340 (M+H)

Ejemplo 6

3-[7-Etil-2-metil-3-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 2,89 (3H, s), 3,00-3,11 (5H, m), 6,09 (1H, d, J = 5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 5 Hz), 7,54-7,63 (3H, m), 7,77 (1H, m)

Ejemplo 7

50 A una solución de 4-[7-etil-3-(4-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo (22 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron hidróxido sódico 1 N (0,12 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,07 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (gel de sílice, 30 ml) eluyendo con hexano-acetato de etilo = 5-1 y 0-1 para dar 4-[7-etil-3-(4-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzamida (18 mg, 78,0%) en forma de un sólido amarillo.

4-[7-Etil-3-(4-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzamida

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,41 (3H, t, J = 8 Hz), 2,31 (3H, s), 3,17 (2H, c, J = 8 Hz), 3,77 (3H, s), 5,61 (0,2H, s a), 6,02 (0,4H, s a), 6,13 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz)

65 MS (ESI⁺): m/z 386 (M+H)

El siguiente compuesto se obtuvo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 7.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 8

3-[2-(Dimetilamino)-7-etil-3-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzamida

5 RMN (CDCl_3 , δ): 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 2,90 (6H, s), 2,95 (2H, c, J = 7 Hz), 3,36 (3H, s), 6,21 (1H, d, J = 5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 5 Hz), 7,44 (1H, s, a), 1,52-1,56 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,94-8,06 (2H, m)

MS (ESI^+): m/z 387 (M+H)

10

Ejemplo 9

3-(7-Etil-2-neopentilpirrolo [1,2-b]piridazin-4-il)benzamida

15 RMN (CDCl_3 , δ): 1,05 (9H, s), 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 2,68 (2H, s), 3,04 (2H, c, J = 8 Hz), 5,70 (1H, s a), 6,11 (1H, s a), 6,41 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 5 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,85-7,93 (2H, m), 8,15 (1H, s a)

MS (ESI^+): m/z 336 (M+H)

20

Ejemplo 10

3-[7-Etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzamida

25

RMN (CDCl_3 , δ): 1,43 (3H, t, J = 8 Hz), 3,10 (2H, c, J = 8 Hz), 5,70 (1H, s a), 6,13 (1H, s a), 6,53-6,60 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 5 Hz), 7,02 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 5 Hz), 7,55-7,65 (2H, m), 7,79-7,98 (2H, m), 8,02 (1H, s a)

MS (ESI^+): m/z 332 (M+H)

30

Ejemplo 11

35 A una solución de 6-(3-cianobenzoyl)-7-oxooctanoato de etilo (3,18 g) en tolueno (30 ml) se le añadieron 2-etil-1H-pirrol-1-amina (1,17 g) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (96 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 200 ml) eluyendo con hexano-acetato de etilo = 20-1, 15-1 y 10-1 para dar 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (3,29 g, 83,8%) en forma de un aceite amarillo.

40

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,32-1,58 (7H, m), 2,18 (2H, t, J = 8 Hz), 2,35-2,45 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 8 Hz), 4,10 (2H, c, J = 8 Hz), 5,79 (1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 7,57-7,67 (3H, m), 7,75 (1H, m)

45

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 11.

Ejemplo 12

50

5-[7-Etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

55 RMN (CDCl_3 , δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,60 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,38-2,50 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,50 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, s)

MS (ESI^+): m/z 380 (M+H)

Ejemplo 13

5-[4-(4-Cloro-2-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

65 RMN (CDCl_3 , δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,44-1,67 (4H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 2,42-2,56 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 5,95 (1H, d, J = 3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2 Hz, 4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,67 (1H, d, J = 4 Hz)

MS (ESI^+): m/z 400 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 14

5-[7-Etil-2-metil-4-(6-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39-1,55 (4H, m), 2,14 (2H, d, J = 7 Hz), 2,44-2,55 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,45-7,52 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2 Hz), 8,20 (2H, d, J = 8 Hz), 9,00 (1H, m)

10 Ejemplo 15

2-{[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metil}-1,3-propanodiol

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,64-1,82 (3H, m), 2,59 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 5 Hz), 7,28 (1H, m), 7,42-7,44 (3H, m)

Ejemplo 16

20

5-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,30-1,62 (7H, m), 2,21 (2H, t, J = 8 Hz), 2,35-2,45 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 8 Hz), 4,10 (2H, c, J = 8 Hz), 5,85 (1H, d, J = 5 Hz), 6,53 (1H, d, J = 5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7, 1 Hz), 7,35 (1H, s a), 8,53 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 400 (M+H)

30 Ejemplo 17

4-(4-Fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 0,98 (3H, t, J = 8 Hz), 2,55 (3H, s), 4,05 (2H, c, J = 8 Hz), 6,35 (1H, m), 6,81 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 7,41-7,50 (2H, m), 7,76 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 359 (M+H)

40 Ejemplo 18

4-(3-Butil-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il)benzonitrilo

45 RMN (CDCl₃, δ): 0,78 (3H, t, J = 8 Hz), 1,12-1,43 (7H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 8 Hz), 5,79 (1H, d, J = 5 Hz), 6,50 (1H, d, J = 5 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 318 (M+H)

50 Ejemplo 19

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

55 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,65 (4H, m), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37-2,49 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,85 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz)

MS: (m/z) 444, 446 (M+H)

60

Ejemplo 20

6-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoato de etilo

65 RMN (CDCl₃, δ): 1,15-1,29 (5H, m), 1,32-1,61 (7H, m), 2,20 (2H, t, J = 8 Hz), 2,33-2,43 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 8 Hz), 4,10 (2H, c, J = 8 Hz), 5,79 (1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 1,51-1,61 (3H, m), 7,75 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 404 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 21

5-[4-(6-Cloro-2-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46-1,65 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46-2,57 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,95 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,38-7,47 (2H, m), 7,80 (1H, t, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 400

10

Ejemplo 22

5-[7-Etil-4-(3-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43-2,52 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 4 Hz), 6,87-6,99 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 8 Hz)

20 MS (ESI⁺): m/z 395

Ejemplo 23

25 *5-[7-Etil-4-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,50-1,63 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,39-2,48 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 4 Hz), 7,03-7,16 (3H, m), 7,38-7,47 (1H, m)

30

MS (ESI⁺): m/z 383

Ejemplo 24

35 *5-[7-Etil-2-metil-4-(3-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

RMN (CDCl₃, δ): 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44-2,56 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 40 7,62 (1H, t, J = 8 Hz), 7,80 (1H, t, J = 8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,21 (2H, m), 8,90 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 416

Ejemplo 25

5-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,63 (4H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,48-2,63 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,26 (1H, m), 7,37 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 430

55

Ejemplo 26

5-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,63 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,54-2,65 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 6,87-7,00 (3H, m), 7,38 (1H, t, J = 8 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 425

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 27

5-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(6-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,17 (3H, t, J = 7 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,58 (4H, m), 2,10 (2H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 3,48 (3H, s), 4,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,45-7,50 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2 Hz), 8,16-8,24 (2H, m), 8,98 (1H, m)

10 Ejemplo 28

5-[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,58 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,51-2,62 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,61 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,25 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,42 (2H, m)

20 Ejemplo 29

5-[7-Etil-2-metil-4-(3-metilfenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,40 (3H, s), 2,40-2,50 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 4 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,33 (1H, m)

MS: (m/z) 379 (M+H)

30 Ejemplo 30

5-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,48-2,63 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,51 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,53 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 410

40 Ejemplo 31

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,65 (4H, m), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37-2,49 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,85 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz)

50 MS (ESI⁺): m/z 444, 446

Ejemplo 32

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

55 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,63 (4H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,50-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz)

60 MS (ESI⁺): m/z 474, 476

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 33

5-[4-(5,6-Dicloro-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,60 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37-2,50 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 434

10

Ejemplo 34

4-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

15

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,53-2,65 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s)

20

MS (ESI⁺): m/z 396

Ejemplo 35

25

3-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,35-2,55 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,84-2,96 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,51 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,52 (1H, s)

30

Ejemplo 36

4-[7-Etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

35

RMN (CDCl₃, δ): 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,66-1,82 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,44-2,53 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,51 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz)

40

MS (ESI⁺): m/z 366

Ejemplo 37

45

3-[7-Etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,30-2,43 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,76-2,86 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,48 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz)

50

MS (ESI⁺): m/z 352

Ejemplo 38

55

3-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

60

RMN (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (2H, t, J = 7 Hz), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,58 (3H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,79 (1H, s)

MS: (m/z) 416 (M⁺), 418 (M⁺-2), 85 (p.e.)

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 39

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,32-1,35 (5H, m), 2,16 (2H, t, J = 8 Hz), 2,46-2,57 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 4,09 (1H, c, J = 8 Hz), 4,62 (2H, s), 5,34 (1H, d, J = 5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5 Hz), 7,39-7,64 (2H, m), 7,68 (1H, s a), 7,75 (1H, m)

MS (ESI⁺): 420 (M+H)

10

Ejemplo 40

5-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,55 (7H, m), 2,11-2,22 (5H, m), 2,47 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,29 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,88 (1H, m), 8,56 (1H, m), 8,79 (1H, m)

20 Ejemplo 41

A una solución de 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (1,20 g) en etanol (12 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 N (4,62 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 N y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 100 ml) eluyendo con hexano-acetato de etilo = 3-1, 2-1 y 1-1 para dar un sólido amarillo (846 mg). El sólido se recrystalizó en hexano-acetato de etilo (5-1) para dar ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico en forma de cristales de color amarillo pálido (795 mg, 71,4%).

30

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

p.f.: 109-110°C

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,33-1,60 (7H, m), 2,42 (2H, t, J = 8 Hz), 2,34-2,48 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 8 Hz), 5,80 (1H, d, J = 5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 5 Hz), 7,56-7,64 (2H, m), 7,66 (1H, s a), 7,76 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 362 (M-H)

40 Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 41.

Ejemplo 42

45 *Ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,79 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 6,01 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,27 (1H, m), 7,40-7,53 (8H, m)

50

Ejemplo 43

Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

55 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,67 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,35-2,48 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, s)

60 MS (ESI⁺): m/z 352 (M+H)

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 44

Ácido 5-[4-(4-cloro-2-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47-1,66 (4H, m), 2,24 (2H, t, J = 7 Hz), 1,45-2,56 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7 Hz)

10 MS (ESI⁺): m/z 372 (M+H)

Ejemplo 45

15 *Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(6-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47-1,61 (4H, m), 2,14-2,23 (2H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,49 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2 Hz), 8,23 (2H, m), 8,97 (1H, m)

20 MS (ESI⁺): m/z 386 (M-H), 388 (M+H)

Ejemplo 46

25 *Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

p.f.: 139-140°C

30 RMN (CDCl₃, δ): 1,32-1,64 (7H, m), 2,28 (2H, t, J = 8 Hz), 2,36-2,46 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 8 Hz), 5,85 (1H, d, J = 5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7 Hz), 7,36 (1H, s, a), 8,53 (1H, d, J = 7 Hz)

35 MS (ESI⁺): m/z 372 (M+H)

Ejemplo 47

40 *Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(2-vinil-4-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,36 (3H, t, J = 8 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,25 (2H, t, J = 8 Hz), 2,35-2,47 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 8 Hz), 5,54 (1H, d, J = 10 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 6,23 (1H, d, J = 16 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 16,10 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 6, 1 Hz), 7,38 (1H, s, a), 8,70 (1H, d, J = 6 Hz)

Ejemplo 48

Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,03-1,45 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,97 (2H, t, J = 7 Hz), 2,36-2,48 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 5 Hz), 7,39-7,53 (6H, m), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz)

Ejemplo 49

Ácido 5-[4-(6-cloro-2-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56-1,73 (4H, m), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46-2,56 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,38-7,48 (2H, m), 7,78 (1H, t, J = 8 Hz)

65 MS (ESI⁺): m/z 372 (M+H); MS (ESI⁻): m/z 370

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 50

Ácido 5-[7-etil-4-(3-metoxifenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46-1,63 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44-2,53 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,82 (3H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 4 Hz), 6,87-7,01 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 8 Hz)

10 MS (ESI⁺): m/z 367, MS (ESI⁻): m/z 365

Ejemplo 51

15 *Ácido 5-[7-etil-4-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,64 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,41-2,49 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 4 Hz), 7,03-7,16 (3H, m), 7,38-7,47 (1H, m)

20 MS (ESI⁺): m/z 355, MS (ESI⁻): m/z 353

Ejemplo 52

25 *Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(3-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47-1,65 (4H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,45-2,53 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,21 (2H, m), 8,88 (1H, d, J = 2 Hz)

30 MS (ESI⁺): m/z 388, MS (ESI⁻): m/z 386

Ejemplo 53

35 *Ácido 5-[7-etil-4-(3-metoxifenil)-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,06-1,33 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,91 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42-2,53 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,83 (3H, s), 6,03 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 6,93-7,02 (3H, m), 7,36-7,54 (6H, m)

40 MS (ESI⁺): m/z 429

Ejemplo 54

45 *Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42-1,64 (4H, m), 2,27 (2H, t, J = 7 Hz), 2,48-2,62 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,62 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz)

50 MS (ESI⁺): m/z 402

Ejemplo 55

Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(3-metoxifenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,62 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 6,87-7,00 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 8 Hz)

65 MS (ESI⁺): m/z 397, MS (ESI⁻): m/z 395

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 56

Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,20-1,50 (4H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,15 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,68 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,13 (1H, t, J = 5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35-7,47 (3H, m), 8,54 (1H, d, J = 5 Hz)

10 MS (ESI⁺): m/z 440

Ejemplo 57

15 *Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(6-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,60 (4H, m), 2,16 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,45-7,53 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, s), 8,22 (2H, m), 8,94 (1H, m)

20 MS (ESI⁺): m/z 418, MS (ESI⁻): m/z 416

Ejemplo 58

25 *Ácido 5-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

30 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,63 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,63 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,25 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,42 (2H, m)

Ejemplo 59

35 *Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(3-metilfenil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

40 RMN (CDCl₃, δ): 1,23-1,63 (4H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,40 (3H, s), 2,40-2,49 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 4 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,32-7,38 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 351

Ejemplo 60

45 *Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,44-1,65 (4H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,47-2,69 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,63 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,56 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 382, MS (ESI⁻): m/z 380

Ejemplo 61

Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,67 (4H, m), 2,27 (2H, t, J = 7 Hz), 2,38-2,52 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 416, 418

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 62

Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,65 (4H, m), 2,25 (2H, t, J = 7 Hz), 2,49-2,68 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,79 (1H, m)

10 MS (ESI⁺): m/z 446, 448

Ejemplo 63

15 *Ácido 5-[4-(5,6-dicloro-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,43-1,68 (4H, m), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 2,38-2,52 (2H, m), 2,57 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2 Hz)

20 MS (ESI⁺): m/z 406, MS (ESI⁻): m/z 404

Ejemplo 64

25 *Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

30 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,68 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,38-2,53 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,46 (1H, d, J = 11 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 17 Hz), 6,52 (1H, d, J = 4 Hz), 6,72-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 17 Hz), 7,77 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 364

Ejemplo 65

Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

40 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,65 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45-2,73 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,63 (2H, m), 5,44 (1H, d, J = 11 Hz), 5,87 (1H, d, J = 18 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 6,72-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,78 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,68 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 394 (M+H), MS (ESI⁻): m/z 392

45

Ejemplo 66

Ácido 4-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,87 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,53-2,81 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,66 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 7,61 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,46 (1H, s)

55 MS (ESI⁺): m/z 368

Ejemplo 67

60 *Ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,30-2,60 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,77-3,13 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,58 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,54 (1H, s)

65 MS (ESI⁺): m/z 354

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 68

Ácido 4-[7-etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,88 (2H, m), 2,22-2,32 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,50-2,62 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,60 (1H, s), 8,42 (2H, m)

10 MS (ESI⁺): m/z 338, MS (ESI⁻): m/z 336

Ejemplo 69

15 *Ácido 3-[7-etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,40-2,53 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 7 Hz), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,57 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,52 (1H, s)

20 MS (ESI⁺): m/z 324, MS (ESI⁻): m/z 322

Ejemplo 70

25 *Ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico*

p.f.: 181-182°C

30 RMN (CDCl₃, δ): 1,38 (2H, t, J = 7 Hz), 2,4 (2H, t, J = 7 Hz), 2,58 (3H, s), 2,74-2,85 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,77 (1H, s)

MS: (m/z) 388 (M⁺), 390 (M⁺+2), 114 (p.e.)

Ejemplo 71

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

40 RMN (CDCl₃, δ): 1,30-1,57 (5H, m), 2,21 (2H, t, J = 8 Hz), 2,47-2,57 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 8 Hz), 3,45 (3H, s), 4,62 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,68 (1H, s a), 7,75 (1H, m)

MS (ESI⁺): 392 (M+H)

45

Ejemplo 72

Ácido 5-[4-[3-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

50 RMN (CDCl₃, δ): 1,30-1,70 (5H, solapado con H₂O), 2,20-2,50 (4H, m), 2,80-2,93 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 4,54 (1H, d, J = 10 Hz), 4,77 (1H, d, J = 10 Hz), 5,80 (1H, d, J = 5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5 Hz), 7,43-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,77 (1H, s a), 7,88 (1H, s a), 7,99 (1H, d a, J = 8 Hz)

55 MS (ESI⁺): 410 (M+H)

Ejemplo 73

60 *Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,06-1,26 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,94 (2H, t, J = 7 Hz), 2,40 (2H, m), 2,99 (2H, c, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,40-7,52 (5H, m), 7,93 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,77 (1H, s)

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 74

Ácido 5-[7-etil-4-(5-etil-3-piridinil)-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,05-1,42 (10H, m), 1,92 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,75 (2H, c, J = 7 Hz), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5 Hz), 1,37-1,54 (5H, m), 7,62 (1H, m), 8,45 (1H, m), 8,52 (1H, m)

Ejemplo 75

10

Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,25-1,48 (7H, m), 2,12 (2H, t, J = 7 Hz), 2,62 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 5 Hz), 7,14 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5 Hz), 7,92 (1H, s), 8,58 (1H, m), 8,79 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 484 (M+H)

20 Ejemplo 76

Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

25 RMN (CDCl₃, δ): 1,20-1,38 (5H, m), 1,49 (4H, m), 2,24 (2H, c, J = 7 Hz), 2,59 (4H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,70 (4H, m), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5 Hz), 7,90 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,78 (1H, m)

Ejemplo 77

30 *Ácido 5-[4-[5-(aminocarbonil)-3-piridinil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico a partir de 5-[4-(5-ciano-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

35 RMN (CDCl₃, δ): 1,10-1,70 (4H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,24-2,77 (4H, m), 2,59 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,77 (1H, d, J = 4 Hz), 6,52 (1H, d, J = 4 Hz), 7,57 (1H, a), 7,97 (1H, a), 8,07 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,18 (1H, s)

MS (ESI⁺): m/z 381

Ejemplo 78

40

Ácido 5-[4-[5-(aminocarbonil)-3-piridinil]-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,16-1,72 (4H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,25-2,50 (3H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 17 Hz), 4,77 (1H, d, J = 17 Hz), 5,81 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, a), 7,82 (1H, a), 8,11 (1H, m), 8,70 (1H, d, J = 2 Hz), 9,18 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 411

50 Ejemplo 79

A una solución de 4-fosfonocrotonato de trietilo (2,13 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,1 mol/l en hexanos, 15 ml) a 2°C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído (1,2 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar durante 3 horas a 2°C, la mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 3% en n-hexano) para dar el compuesto del título (1,06 g) en forma de cristales amarillos.

60 *(2E,4E)-5-[4-(4-Fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2,4-pentadienoato de etilo*

65 RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35 (6H, d, J = 7 Hz), 3,30 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,19 (2H, cuadruplete, J = 7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 16 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 16, 11 Hz), 6,16 (1H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 4,4, 2,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 16 Hz), 7,11-7,23 (3H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,6, 1,5 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 379 (M+H).

ES 2 291 729 T3

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 79.

Ejemplo 80

(2E)-3-[7-Cloro-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-propenoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 3,38 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15 Hz), 6,25 (1H, d, J = 5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15 Hz)

MS (ESI⁻): m/z 385 (M-H)

Ejemplo 81

A una solución de (2E,4E)-5-[4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2,4-pentadienoato de etilo (300 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (1 ml) se le añadió gota a gota N-clorosuccinimida (106 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró y se repartió entre hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 1% en n-hexano) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un aceite.

(2E,4E)-5-[7-Cloro-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2,4-pentadienoato de etilo

RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (6H, d, J = 7 Hz), 3,33 (1H, quintuplete, J = 7 Hz), 4,19 (2H, cuádruplete, J = 7 Hz), 5,64 (1H, d, J = 16 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 16, 11 Hz), 6,18 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 16 Hz), 7,13-7,23 (3H, m), 7,32-7,37 (2H, m)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 149.

Ejemplo 82

A una mezcla de 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (130 mg) en tolueno (5 ml) se le añadió una solución de metilato sódico al 28% en metanol (536 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se acidificó a un valor de pH de 4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. Al residuo en etanol (5 ml) se le añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (1 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La solución se acidificó a un valor de pH de 4 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1) para dar ácido 5-[7-etil-4-(2-metoxi-4-piridinil)-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico en forma de un polvo amarillo (50,0 mg).

Ácido 5-[7-etil-4-(2-metoxi-4-piridinil)-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

RMN (CDCl₃, δ): 1,30-1,48 (4H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,13 (2H, t, J = 7 Hz), 2,58-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,02 (3H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 6,78 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 5 Hz), 7,12 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 5 Hz), 8,29 (1H, d, J = 5 Hz)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 82.

Ejemplo 83

Ácido 5-[7-etil-4-(2-metoxi-4-piridinil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

RMN (CDCl₃, δ): 1,31-1,64 (7H, m), 2,25 (2H, t, J = 8 Hz), 2,43 (2H, t, J = 8 Hz), 2,54 (3H, s), 3,00 (2H, c, J = 8 Hz), 4,04 (3H, s), 5,60 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 6,81 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 368 (M+H)

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 84

Ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,29-1,67 (7H, m), 2,29 (2H, t, J = 8 Hz), 2,35-2,60 (5H, m), 3,00 (2H, c, J = 8 Hz), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 5 Hz), 6,64 (1H, d a, J = 7 Hz), 6,84 (1H, s a), 7,70 (1H, d a, J = 7 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 354 (M+H)

10

Ejemplo 85

Ácido 5-[7-etil-4-(2-metoxi-4-piridinil)-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

15 RMN (CDCl₃, δ): 1,08-1,30 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,95 (2H, t, J = 7 Hz), 2,48-2,53 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,01 (3H, s), 6,02 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 6,82 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 5 Hz), 7,42-7,54 (5H, m), 8,29 (1H, d, J = 5 Hz)

20 MS (ESI⁺): m/z 430

Ejemplo 86

25 *Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(2-metoxi-4-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,64 (4H, m), 2,24 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,64 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 6,77 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 5 Hz)

30

MS (ESI⁺): m/z 398, MS (ESI⁻): m/z 396

Ejemplo 87

35 Una mezcla de 3-[(2-amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzonitrilo (3,00 g), 6-benzoilhexanoato de etilo (5,07 g) y ácido trifluorometanosulfónico (376 mg) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora y 20 minutos con un equipo Dean-Stark. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite de color oscuro. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona = de 1-100 a 7-100 produjo 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de un aceite naranja (4,45 g, 78,6%).

40

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

45

RMN (CDCl₃, δ): 1,01-1,27 (7H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,86 (2H, t, J = 7 Hz), 2,40 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 5 Hz), 7,44-7,53 (5H, s), 7,60-7,69 (2H, m), 7,74-7,79 (2H, m)

50 El siguiente compuesto se obtuvo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 87.

Ejemplo 88

55 *5-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

RMN (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,48 (4H, m), 2,07 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57-2,68 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,12 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 1 Hz, 5 Hz), 7,37 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz)

60

MS: (m/z) 468 (M+H)

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 89

5-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 RMN (CDCl₃, δ): 1,05-1,17 (2H, m), 1,19-1,30 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,91 (2H, t, J = 7 Hz), 2,38-2,48 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2 Hz, 5 Hz), 7,41-7,54 (6H, m), 8,56 (1H, d, J = 5 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 462 (M+H)

10

Ejemplo 90

[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acetato de etilo

15

RMN (CDCl₃, δ): 1,08 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,36 (2H, s), 3,93 (2H, c, J = 7 Hz), 6,09 (1H, d, J = 5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 5 Hz), 7,33 (1H, m), 7,41-7,50 (8H, m)

MS (ESI⁺): m/z 419 (M+H)

20

Ejemplo 91

4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

25

RMN (CDCl₃, δ): 1,06 (3H, t, J = 7 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7 Hz), 3,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 6,34 (1H, d, J = 5 Hz), 6,53 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 5 Hz), 6,97 (1H, m), 7,39-7,46 (3H, m), 7,52 (2H, m)

MS (ESI⁺): m/z 395 (M+H)

30

Ejemplo 92

4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-(2-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

35

RMN (CDCl₃, δ): 0,94 (3H, m), 1,41 (3H, m), 3,08 (2H, c, J = 7 Hz), 3,11 (2H, m), 4,00 (2H, m), 6,36 (1H, m), 6,76 (1H, m), 7,26-7,55 (4H, m), 7,84 (1H, m), 8,15 (1H, m), 8,57 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 406 (M+H)

40

Ejemplo 93

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

45

RMN (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,50 (7H, m), 2,14 (2H, t, J = 7 Hz), 2,46 (2H, m), 2,97 (2H, c, J = 7 Hz), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 3 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 3 Hz)

50

Ejemplo 94

3-[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

55

RMN (CDCl₃, δ): 1,08 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,02 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7 Hz), 6,01 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,31 (1H, m), 7,41-7,54 (8H, m)

Ejemplo 95

60

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

65

RMN (CDCl₃, δ): 1,17-1,49 (10H, m), 2,08 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 5,91 (1H, d, J = 5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 5 Hz), 7,55 (1H, s), 7,62-7,68 (3H, m), 7,78 (1H, m), 8,04 (1H, s)

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 96

5-[7-Etil-4-(3-metoxifenil)-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

- 5 RMN (CDCl₃, δ): 1,05-1,29 (4H, m), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,86 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42-2,32 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,84 (3H, s), 4,02 (2H, c, J = 7 Hz), 6,02 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,36-7,56 (6H, m)

10 Ejemplo 97

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

- 15 RMN (CDCl₃, δ): 1,12-1,28 (7H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,89 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (2H, m), 3,01 (2H, m), 4,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,97 (1H, d, J = 5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 5 Hz), 7,43-7,55 (5H, m), 7,93 (1H, m), 8,61 (1H, m), 8,79 (1H, m)

Ejemplo 98

20 *5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

- 25 RMN (CDCl₃, δ): 1,16-1,46 (10H, m), 1,57 (2H, t, J = 7 Hz), 2,62 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,36 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,91 (1H, m)

Ejemplo 99

- 30 A una solución de 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (1,00 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 N (531 ml) durante 15 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (6 ml) en un baño de hielo. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 x 2 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 35 1/3 a 1/1 produjo ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico en forma de un sólido amarillo (668 mg).

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

- 40 RMN (CDCl₃, δ): 1,03-1,25 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,93 (2H, t, J = 7 Hz), 2,39 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,91 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,26-7,53 (5H, s), 7,56-7,69 (2H, m), 7,72-7,79 (2H, m)

- 45 MS (ESI⁺): m/z 424 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 99.

Ejemplo 100

50 *Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

- 55 RMN (CDCl₃, δ): 1,20-1,52 (7H, m), 2,19 (2H, m), 2,98 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,38 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 3 Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 3 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 431 (M+H)

60 Ejemplo 101

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-(1,3-oxazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

- 65 RMN (CDCl₃, δ): 1,31-1,49 (7H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 5,42 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,56 (1H, s), 7,64 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,78 (1H, m), 8,07 (1H, s)

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 102

A una solución de N-[2-(3-cianobenzil)-5-etil-1H-pirrol-1-il]-2-(metilsulfonyl)acetamida (2,70 g) en tetrahydrofurano (30 ml) se le añadió hidruro sódico (601 mg, al 60% en aceite) en un baño de hielo. Después de agitar durante 40 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y el extracto se lavó con agua (50 x 2 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un sólido amarillo parduzco (3,36 g). El sólido se trituró en éter diisopropílico (20 ml) para dar 3-[7-etil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropirrol[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo en forma de un polvo amarillo (231 g, 90,1%).

3-[7-Etil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropirrol[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46-3,07 (5H, m), 6,81 (1H, d, J = 5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5 Hz), 7,60-7,69 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 9 Hz)

Ejemplo 103

A una solución de 3-[7-etil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropirrol[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo (1,30 g) y trietilamina (578 mg) en diclorometano (18 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,61 g) en un baño de hielo durante 30 minutos (de 3 a 7°C). Después de agitar durante 0,5 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) que contenía cloroformo (200 ml) y ácido clorhídrico 1 N (50 ml). Se recogió un sólido amarillo insoluble por filtración (0,542 g). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un sólido amarillo oscuro (1,27 g). El sólido se combinó y se trituró en éter diisopropílico (30 ml) para dar trifluorometanosulfonato de 4-(3-cianofenil)-7-etil-3-(metilsulfonyl)pirrol[1,2-b]piridazin-2-ilo en forma de un polvo amarillo parduzco (1,67 g, 92,6%).

Trifluorometanosulfonato de 4-(3-cianofenil)-7-etil-3-(metilsulfonyl)pirrol[1,2-b]piridazin-2-ilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,22 (3H, s), 6,40 (1H, d, J = 5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 5 Hz), 7,63 (3H, m), 7,82 (1H, m)

Ejemplo 104

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(3-cianofenil)-7-etil-3-(metilsulfonyl)pirrol[1,2-b]piridazin-2-ilo (150 mg) y pirrolidina (45,6 mg) en tetrahydrofurano (1 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N (10 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un sólido de color oscuro. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-4 a 1-2 produjo 3-[7-etil-3-(metilsulfonyl)-2-(1-pirrolidinil)-pirrol[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo en forma de un aceite amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo (112 mg, 89,6%).

3-[7-Etil-3-(metilsulfonyl)-2-(1-pirrolidinil)pirrol[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,99 (4H, m), 3,99 (2H, c, J = 7 Hz), 3,22 (3H, s), 3,42-3,70 (4H, m), 6,28 (1H, d, J = 5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 5 Hz), 7,57 (1H, t, J = 9 Hz), 7,69-7,78 (3H, m)

MS (ESI⁺): m/z 395 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 104.

Ejemplo 105

3-[2-(Dimetilamino)-7-etil-3-(metilsulfonyl)pirrol[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,97 (6H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,26 (3H, s), 6,28 (1H, d, J = 5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 5 Hz), 1,51 (1H, t, J = 9 Hz), 7,66-7,79 (3H, m)

MS (ESI⁺): m/z 369 (M+H)

Ejemplo 106

Una mezcla de 7-(4-cianobenzil)-8-oxononanoato de etilo (2,2 g), 2-etil-1H-pirrol-1-amina (809 mg) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (64 mg) en tolueno (40 ml) se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se

ES 2 291 729 T3

secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:5) para dar el producto, que se trituró con hexano para dar 6-[4-(4-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoato de etilo (2,21 g) en forma de cristales amarillos.

5 6-[4-(4-Cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,15-1,25 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,45 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,65 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,38 (2H, t, J = 7 Hz), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,48 (2H, t, J = 9 Hz), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz)

Ejemplo 107

A una solución de 6-[4-(4-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoato de etilo (15 g) en tetra-
hidrofurano (15 ml) se le añadió hidróxido potásico 2 N (7,4 ml), seguido de metanol (7,4 ml). Después de agitar a
50°C durante 2 horas y a 60°C durante 3 horas, la mezcla se repartió entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. Los
precipitados se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. La capa orgánica y los lavados se combinaron, se lavaron
con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró con acetato de etilo
y los precipitados se filtraron. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con
una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:1) y se trituró con éter isopropílico para dar ácido 6-[4-(4-cianofenil)-7-
etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoico (650 mg) en forma de cristales amarillos. Los dos precipitados se
combinaron y se recrystalizaron en acetato de etilo para dar ácido 6-[4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo
[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoico (550 mg, 37,6%) en forma de cristales amarillos.

25 Ácido 6-[4-(4-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoico

RMN (CDCl₃, δ): 1,15-1,30 (2H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,60 (2H, m), 2,26 (2H, t, J =
7 Hz), 2,38 (2H, t, J = 7 Hz), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,48
(2H, t, J = 9 Hz), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz)

Ácido 6-[4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]hexanoico

RMN (CDCl₃, δ): 1,1-1,20 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,45 (4H, m), 2,10 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37 (2H, t, J
= 7 Hz), 2,51 (3H, s), 2,92 (2H, c, J = 7 Hz), 5,73 (1H, d, J = 4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 7,45 (2H, t, J = 9 Hz), 7,47
(1H, s), 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 8,09 (1H, s)

Ejemplo 108

A una solución de (2E)-3-[7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-propenoato de etilo
(50 mg) en tolueno se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1,5 M (0,277 ml) en tolueno (24 ml) en un
baño de hielo seco-acetona. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas (-10°C). La mezcla de reacción
se inactivó con tartrato sódico, potásico y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato
de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de
sílice, 40 ml) eluyendo con hexano-acetato de etilo = 10-1, 5-1 y 3-1 para dar (2E)-3-[7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-
isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-propen-1-ol en forma de un sólido amarillo (30 mg).

(2E)-3-[7-Cloro-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-propen-1-ol

RMN (CDCl₃, δ): 1,38 (6H, d, J = 7 Hz), 3,31 (1H, m), 4,05-4,11 (2H, m), 5,48 (1H, dt, J = 15, 6 Hz), 6,11 (1H,
d, J = 5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 15 Hz), 6,68 (1H, d, J = 5 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 7,29-7,40 (2H, m)

MS (ESO: m/z 345 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 108.

Ejemplo 109

[4-(4-Fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol

RMN (CDCl₃, δ): 1,45 (1H, t, J = 5 Hz), 2,65 (3H, s), 4,47 (2H, d, J = 5 Hz), 6,13 (1H, m), 6,73 (1H, m), 7,14-
7,28 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,70 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 257 (M+H)

Ejemplo 110

Una suspensión de hidruro sódico (74,4 mg) en dimetilsulfóxido (1,4 ml) se agitó durante 1 hora a 60°C. La mezcla se añadió a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,11 g) en dimetilsulfóxido (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 horas, a la mezcla se le añadió 4-(4-fluorofenil)-7-formil-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (500 mg). Después de agitar durante 15 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar una goma naranja. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-7 a 3-1 produjo 4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-7-vinilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo en forma de una goma amarilla, que solidificó después de un periodo de reposo (361 mg, 72,6%).

4-(4-Fluorofenil)-2-isopropil-7-vinilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (6H, d, J = 7 Hz), 3,32 (1H, septuplete, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,35 (1H, dd, J = 2 y 12 Hz), 6,11 (1H, dd, J = 2 y 18 Hz), 6,34 (1H, d, J = 5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 9 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 12 y 18 Hz), 7,45 (2H, d, J = 4 y 9 Hz)

Ejemplo 111

Una mezcla de 4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (450 mg) e hidróxido potásico al 85% (3,01 g) en una mezcla de etanol (3 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un sólido amarillo (388 mg). El sólido se trituró en hexano para dar ácido 4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico en forma de un polvo amarillo (361 mg, 86,4%).

Ácido 4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico

RMN (CDCl₃, δ): 1,41 (3H, t, J = 7 Hz), 3,08 (2H, c, J = 7 Hz), 6,37 (1H, d, J = 5 Hz), 6,55 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3 Hz), 7,40-7,55 (5H, m)

MS (ESI⁺): m/z 367 (M+H)

Ejemplo 112

A una solución de ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico (100 mg) en dioxano (0,5 ml) se le añadió trietilamina (25,2 mg) seguido de una solución de cloruro de pivaloilo (30,1 mg) en dioxano (0,5 ml). Se formó un precipitado blanco. Después de agitar durante 40 minutos a temperatura ambiente, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con dioxano (2 ml). A los lavados combinados se les añadió una solución de ácido 2-aminoetanosulfónico (38,6 mg) en hidróxido sódico 1 N (0,247 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo-metanol = 5-1 produjo ácido 2-({3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoil}amino)etanosulfónico en forma de un sólido amarillo (104 mg, 82,0%).

Ácido 2-({3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoil}amino)etanosulfónico

RMN (CDCl₃, δ): 1,27 (5H, m), 2,59 (4H, m), 2,90-3,14 (4H, m), 5,96 (1H, m), 6,06 (1H, m), 7,06-7,40 (9H, m)

Ejemplo 113

A una solución de [4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acetato de etilo (114 mg) en tetrahydrofurano (2 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (0,816 ml) en un baño de hielo. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de hidruro de diisobutilaluminio 1 M (0,41 ml). La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (1 ml) después de 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar una goma amarilla. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-20 a 2-50 produjo 2-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etanol en forma de un aceite amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo (107 mg, 104%).

ES 2 291 729 T3

2-[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etanol

RMN (CDCl₃, δ): 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7 Hz), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,26 (2H, m), 3,26 (2H, m), 6,00 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,34 (1H, m), 7,41-7,55 (8H, m)

Ejemplo 114

(Comparativo)

A una mezcla de 2-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etanol (105 mg), bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-galactosilo (299 mg) y carbonato de plata (154 mg) en tolueno (2 ml) se le añadió triflato de plata (3,58 mg) en un baño de hielo. Después de 40 minutos, se añadieron bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-galactosilo (114 mg) y carbonato de plata (229 mg) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente durante 50 minutos después de la adición de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-beta-D-galactosilo (114 mg) y carbonato de plata (154 mg). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar una goma amarilla. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-10 a 7/10 produjo acetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-bis(acetiloxi)-6-[(acetiloxi)metil]-2-{2-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etoxi}tetrahydro-2H-piran-3-ilo en forma de una goma amarilla (115 mg, 58,4%).

Acetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-bis(acetiloxi)-6-[(acetiloxi)metil]-2-{2-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etoxi}tetrahydro-2H-piran-3-ilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,35 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,78 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,10 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,62 (1H, t, J = 6 Hz), 3,79 (1H, d, J = 8 Hz), 3,98 (2H, m), 4,83 (1H, dd, J = 3 y 10 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 8 y 10 Hz), 5,28 (1H, d, J = 3 Hz), 6,02 (1H, d, J = 5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 5 Hz), 7,31 (1H, m), 7,41-7,56 (8H, m)

Ejemplo 115

(Comparativo)

A una solución de acetato de (2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-bis(acetiloxi)-6-[(acetiloxi)metil]-2-{2-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etoxi}tetrahydro-2H-piran-3-ilo (113 mg) en metanol (2 ml) se le añadió metóxido sódico (0,86 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, el disolvente se retiró por evaporación y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar una espuma amarilla (77,3 mg). La espuma se trituró en hexano para dar (2R,3R,4S,5R,6R)-2-{2-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etoxi}-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol en forma de un polvo amarillo (48,3 mg, 89,7%).

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-{2-[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etoxi}-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol

RMN (CDCl₃, δ): 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,92 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,56 (1H, s, a), 2,76-2,92 (3H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,24 (2H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,63-3,84 (3H, m), 2,41 (1H, s, a), 6,01 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,32 (1H, m), 7,41 -7,57 (8H, m)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 115.

Ejemplo 116

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo a partir de 5-[2-[(acetiloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,50 (5H, m), 1,54 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,71 (1H, t, J = 5 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,86 (2H, d, J = 5 Hz), 5,97 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,79 (1H, m)

Ejemplo 117

A una suspensión de ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico (590 mg) en agua (3 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 N (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla se convirtió en una solución transparente. La solución se filtró a través de un filtro de membrana, se lavó con agua (0,4

ES 2 291 729 T3

ml x 3) y se liofilizó durante 15 horas para dar sal sódica del ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo [1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico (612 mg, 98,2%) en forma de un polvo amarillo pálido.

Sal sódica del ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico

RMN (DMSO-d₆, δ): 1,10-1,15 (2H, m), 1,20-1,40 (7H, m), 1,74 (2H, t, J = 8 Hz), 2,25-2,38 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,91 (2H, c, J = 8 Hz), 5,72 (1H, d, J = 5 Hz), 6,50 (1H, d, J = 5 Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,97 (2H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, s a)

Ejemplo 118

Una solución de ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico (100 mg), trietila-
mina (29,4 mg) y difenilfosforilazida (79,9 mg) en terc-butanol (2 ml) se calentó a 80°C durante 8 horas. La mezcla
de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa
orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se
purificó por TLC-p (hexano-acetato de etilo = 3-1) para dar 4-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-
3-il]butilcarbamato de terc-butilo (28 mg, 23,4%) en forma de un aceite amarillo.

4-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butilcarbamato de terc-butilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,27-1,47 (14H, m), 2,34-2,45 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,91-3,02 (4H, m), 4,39 (1H, s a), 5,79
(1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,75 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 433 (M+H)

Ejemplo 119

A 4-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butilcarbamato de terc-butilo (25 mg) se le añadió
cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se evaporó
al vacío. El residuo se trituró con éter isopropílico para dar hidrocloreto de 3-[3-(4-aminobutil)-7-etil-2-metilpirrolo
[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo en forma de un material amorfo de color verde oscuro (18 mg).

Hidrocloreto de 3-[3-(4-aminobutil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,27-1,47 (14H, m), 2,34-2,45 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,91-3,02 (4H, m), 4,39 (1H, s a), 5,79
(1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 7,56-7,67 (3H, m), 7,75 (1H, m)

MS (ESI⁺): m/z 333 (M+H)

Ejemplo 120

A cloruro de litio (165 mg) se le añadió una solución de 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piri-
dazin-3-il]pentanoato de etilo (65 mg) y tributil(vinil)estannano (56,7 mg) en dioxano (1 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)
paladio (0) (1,9 mg). La mezcla se calentó a reflujo. Después de 4 horas, se añadieron tributil(vinil)estannano (50 mg)
y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,9 mg). Después de calentar a reflujo durante una noche, la mezcla de reacción
se inactivó con fluoruro potásico (1,8 mmol) en H₂O. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de
etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío.
El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 50 ml) eluyendo con hexano-
acetato de etilo = 5-1 y 3-1 para dar 5-[7-etil-2-metil-4-(2-vinil-4-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de
etilo (18 mg, 28,3%) en forma de un aceite amarillo.

5-[7-Etil-2-metil-4-(2-vinil-4-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,15-1,70 (10H, m), 2,18 (2H, t, J = 8 Hz), 2,36-2,46 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,00 (2H, c, J
= 8 Hz), 4,08 (2H, c, J = 8 Hz), 5,54 (1H, d, J = 10 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 6,25 (1H, d, J = 16 Hz), 6,51
(1H, d, J = 5 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 16,10 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 6, 1 Hz), 7,33 (1H, s a), 8,70 (1H, d, J = 6
Hz)

MS (ESI⁺): m/z 392 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 120.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 121

5-[4-[5-(1-Etoxivinil)-3-piridinil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,38-2,52 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,96 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,34 (1H, d, J = 2 Hz), 4,76 (1H, d, J = 2 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,52 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2 Hz)

MS: (m/z) 436 (M+H)

Ejemplo 122

5-[7-Etil-2-metil-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,65 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,40-2,53 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,43 (1H, d, J = 11 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 18 Hz), 6,52 (1H, d, J = 4 Hz), 6,71-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,73 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 123

5-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,52-2,65 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (2H, s), 5,43 (1H, d, J = 11 Hz), 5,88 (1H, d, J = 18 Hz), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 6,71-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,75 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2 Hz)

Ejemplo 124

5-[4-[5-(1-Etoxivinil)-3-piridinil]-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN(CDCl₃, δ): 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,63 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,51-2,63 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 3,93 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,35 (1H, d, J = 3 Hz), 4,63 (2H, s), 4,77 (1H, d, J = 3 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,92 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 466

Ejemplo 125

A una solución de [4-(4-fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol (505 mg) y trietilamina (997 mg) en diclorometano (4 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (941 mg) en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1/3 del volumen. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 30 ml) eluyendo con hexano-cloroformo = 3-1 y 2-1 para dar 4-(4-fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído en forma de un sólido amarillo (340 mg, 67,9%).

4-(4-Fluorofenil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído

RMN (CDCl₃, δ): 2,77 (3H, s), 6,50 (1H, m), 6,86 (1H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 8,89 (1H, s a), 9,79 (1H, s)

Ejemplo 126

Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-7-vinilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (8,9 g) y paladio al 10% sobre carbono (900 mg) en etanol (180 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm) a temperatura ambiente. Después de 10 horas, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. A la mezcla se le añadió paladio al 10% sobre carbono (900 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm) a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. A la mezcla se le añadió paladio al 10% sobre carbono (900

ES 2 291 729 T3

mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm) a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar 7-etil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (9,0 g, 100,5%).

5 7-Etil-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 0,96 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 3,05 (2H, c, J = 8 Hz), 4,01 (2H, c, J = 8 Hz), 6,27 (1H, d, J = 5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 5 Hz), 7,10-7,19 (2H, m), 7,41-7,49 (2H, m).

10 MS (ESI⁺): m/z 362 (M+H)

Los siguientes compuestos se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 126.

15 Ejemplo 127

Ácido 5-[7-etil-4-(5-etil-3-piridinil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico a partir de ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

20 RMN (CDCl₃, δ): 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,65 (4H, m), 2,22 (2H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,75 (2H, c, J = 7 Hz), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 5,84 (1H, d, J = 4 Hz), 6,52 (1H, d, J = 4 Hz), 7,57 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz)

25 MS (ESI⁺): m/z 366 (M+H), MS (ESI⁻): m/z 364

Ejemplo 128

30 *Ácido 5-[7-etil-4-(5-etil-3-piridinil)-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico*

RMN (CDCl₃, δ): 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,64 (4H, m), 2,17 (2H, m), 2,45-2,67 (2H, m), 2,73 (2H, c, J = 7 Hz), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,62 (2H, m), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 1,59 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,54 (1H, s)

35 MS (ESI⁺): m/z 396

Ejemplo 129

40 *5-[7-Etil-4-(5-etil-3-piridinil)-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

45 RMN (CDCl₃, δ): 1,04-1,23 (7H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,86 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (2H, m), 2,74 (2H, c, J = 7 Hz), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,99 (2H, c, J = 7 Hz), 5,97 (1H, d, J = 5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 5 Hz), 7,45-7,53 (5H, m), 7,60 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,56 (1H, m)

Ejemplo 130

50 Una solución de 5-[4-[5-(1-etoxivinil)-3-piridinil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (190 mg) en metanol (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con salmuera y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (10:1 - 2:1) para dar 5-[4-(5-acetil-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (160 mg).

5-[4-(5-Acetil-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

60 RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,36-2,47 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,81 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 8,23 (1H, m), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz), 9,23 (1H, d, J = 2 Hz)

MS: (m/z) 408 (M+H)

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 131

Una mezcla de 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (167 mg) y cianuro de cobre (I) (37 mg) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se agitó a 170°C durante 4 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (20:1 - 5:1) para dar 5-[4-(5-ciano-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (88 mg).

5-[4-(5-Ciano-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,35-2,47 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,79 (1H, d, J = 4 Hz), 6,54 (1H, d, J = 4 Hz), 7,98 (1H, m), 8,80 (1H, d, J = 2 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI⁺): m/z 391.

Ejemplo 132

A una solución agitada de ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico (60 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadieron hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (353 mg) y 2-animopiridina (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (2 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:2) para dar 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-(2-piridinil)pentanamida (55,7 mg) en forma de un material amorfo de color amarillo.

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-(2-piridinil)pentanamida

p.f.: 67-70°C

RMN (CDCl₃, δ): 1,12 (2H, quintuplete, J = 7 Hz), 1,30 (2H, quintuplete, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,95 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (2H, c, J = 7 Hz), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,43-7,54 (5H, m), 7,59-7,77 (6H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,24 (1H, d, J = 4 Hz)

MS: (m/z) 499 (M⁺), 45 (p.e.)

Ejemplo 133

A una solución de 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (100,0 mg) y (bromometil)benceno (111 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (17,4 mg) en un baño de hielo. Después de agitar durante 2,5 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (5 ml), agua (5 ml, tres veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1/40 a 20/40 produjo 5-[2-[(benciloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (47,7 mg, 39,9%).

5-[2-[(Benciloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,48 (5H, m), 2,09 (2H, m), 2,53 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,07 (2H, J = 7 Hz), 4,65 (2H, s), 4,72 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,29-7,38 (5H, m), 7,86 (1H, s), 8,54 (1H, m), 8,77 (1H, m)

El siguiente compuesto se obtuvo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 133.

Ejemplo 134

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-2-[(4-cianobencil)oxi]metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (3H, J = 7 Hz), 1,35-1,55 (7H, m), 2,12 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,49 (2H, s), 4,76 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 7 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, m), 8,54 (1H, m), 8,78 (1H, m)

Ejemplo 135

A una solución de 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (200 mg) y trietilamina (65,9 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (54,7 mg) en un baño de hielo. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (1 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N (5 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 5-(4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil}pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (247 mg).

5-(4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil}pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,65 (7H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,15 (3H, s), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 5,42 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 5 Hz), 7,87 (1H, m), 8,54 (1H, m), 8,81 (1H, m)

Ejemplo 136

Una mezcla de 5-(4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil}pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (50,0 mg) y bencilamina (29,8 mg) en diclorometano (1 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. La cromatografía preparativa de capa fina eluyendo con acetato de etilo-hexano = 1:2 produjo 5-[2-[(bencilamino)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (19,1 mg).

5-[2-[(Bencilamino)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,50 (7H, m), 2,13 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,96 (4H, m), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23-7,42 (5H, m), 7,86 (1H, m), 8,53 (1H, m), 8,77 (1H, m)

El siguiente compuesto se obtuvo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 136.

Ejemplo 137

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

RMN (CDCl_3 , δ): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,56 (7H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45-2,65 (6H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,60-3,75 (6H, m), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5 Hz), 7,89 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,78 (1H, m)

Preparación 114

A una suspensión de hidruro sódico al 60% (8,79 g) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió ciclohexanol (10 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió ácido bromoacético (13,9 g) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, a la mezcla se le añadió agua y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. La solución acuosa se diluyó con agua, se lavó con éter, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éter. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar ácido (ciclohexiloxi)acético en forma de un aceite incoloro (13,3 g).

Ácido (ciclohexiloxi)acético

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,18-1,47 (5H, m), 1,52-1,63 (1H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 3,36-3,47 (1H, m), 4,13 (2H, s).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 114.

Preparación 115

Ácido isopropoxiacético

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (6H, d, J = 7 Hz), 3,68-3,82 (1H, m), 4,11 (2H, s).

ES 2 291 729 T3

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 76 y en la Preparación 77.

5 Preparación 116

4-Isopropoxi-3-oxobutanoato de terc-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,20 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,47 (9H, s), 3,45 (2H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 4,08 (2H, s).

10

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 101.

15 Preparación 117

2-(Isopropoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,20 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,25-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,29 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,54 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3,60-3,68 (1H, m), 4,11 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz).

20

MS (ESI^+): m/z 345.

25 El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 16.

30 Preparación 118

2-[(5-Metil-3-piridinil)carbonil]-3-oxobutanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,96 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,15 (3H, s), 2,45 (3H, s), 4,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,12 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,89 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,72 (1H, s).

35

MS (ESI^+): m/z 250.

40 Preparación 119

2-Acetil-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,60-1,73 (2H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,38 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,48 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 8,20 (1H, m), 8,78 (1H, m), 8,81 (1H, m).

45

Preparación 120

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-(metoxiacetil)pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

50

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 2,40-2,47 (2H, m), 2,55-2,67 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,27 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,21 (1H, m), 8,79 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 2$ Hz).

55

MS (ESI^+): m/z 472 474.

Preparación 121

60 *2-(Isopropoxiacetil)-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,12 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,30-1,55 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,63-1,77 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,39 (3H, s), 3,53-3,64 (1H, m), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,86 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,74 (1H, s).

65

MS (ESI^+): m/z 464.

ES 2 291 729 T3

Preparación 122

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-(isopropoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,10 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,18-1,48 (2H, m), 1,64-1,77 (2H, m), 2,18-2,37 (4H, m), 3,52-3,64 (1H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,19 (1H, t, $J = 2$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 2$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 528 530.

10

Preparación 123

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,33 (9H, s), 1,20-1,42 (2H, m), 1,63-1,74 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,27-2,38 (4H, m), 2,40 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,08 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,36 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,84 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,75 (1H, s).

20

MS (ESI^+): m/z 464.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en la Preparación 46.

25

Preparación 124

5-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

30

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,60-1,78 (2H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,36 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,39 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,38 (1H, m), 8,87 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,08 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Preparación 125

35

4-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-6-metoxi-5-oxohexanoato de etilo

40

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,04-2,16 (1H, m), 2,20-2,34 (1H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,93 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,00 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,85 (1H, m), 8,47 (1H, m), 8,88 (1H, s), 9,16 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 372 374.

45

Preparación 126

8-Isopropoxi-6-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

50

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,86 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,02 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,30-1,48 (2H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,72-1,88 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,27 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,43 (3H, s), 3,44-3,54 (1H, m), 3,95 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,08 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,73 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,06 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,02 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 364.

55

Preparación 127

6-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-8-isopropoxi-7-oxooctanoato de etilo

60

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,88 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,03 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,20-1,46 (2H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,27 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,46-3,58 (1H, m), 3,94 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,03 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,68 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,40 (1H, t, $J = 2$ Hz), 8,86 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,08 (1H, d, $J = 2$ Hz).

65

MS (ESI^+): m/z 428, 430.

ES 2 291 729 T3

Preparación 128

8-(Acetiloxi)-6-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,60-1,77 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,52 (1H, t, J = 7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 18 Hz), 4,76 (1H, d, J = 18 Hz), 8,04 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,98 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 364.

10 El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 11.

15 Ejemplo 138

7-Etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

20 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,41 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 6,30 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,58 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 324.

25 Ejemplo 139

4-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

30 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,67-1,78 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42-2,54 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 430 432.

35 Ejemplo 140

3-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

40 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7 Hz), 2,85-2,97 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

45 MS (ESI⁺): m/z 446 448.

Ejemplo 141

4-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

50 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,10-2,28 (2H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,32 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,78 (1H, m).

55 MS (ESI⁺): m/z 488, 490.

Ejemplo 142

3-[2-[(Benciloxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

60 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,80-3,00 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, s), 4,75 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2 Hz), 7,26-7,38 (5H, m), 7,48 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 458.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 143

5-[7-Etil-2-(isopropoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,26 (6H, d, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,62 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,53-2,68 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,76-3,88 (1H, m), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s).
- 10 MS (ESI^+): m/z 438.

Ejemplo 144

- 15 *5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(isopropoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25 (6H, d, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37-1,64 (4H, m), 2,15 (2H, t, J = 7 Hz), 2,54-2,72 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,75-3,87 (1H, m), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz), MS (ESI^+): m/z 502 504.

20

Ejemplo 145

- 25 *5-[2-[(Acetiloxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,58 (4H, m), 2,13 (2H, t, J = 7 Hz), 2,18 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,40-2,55 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,29 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s).

30 MS (ESI^+): m/z 438.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 120.

35

Ejemplo 146

3-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

- 40 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7 Hz), 2,84-2,98 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, s), 5,46 (1H, d, J = 11 Hz), 5,87 (1H, d, J = 18 Hz), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 6,72-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,74 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2 Hz).
- 45 MS (ESI^+): m/z 394.

Ejemplo 147

- 50 *4-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de metilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,54-2,70 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,67 (2H, s), 5,46 (1H, d, J = 11 Hz), 5,88 (1H, d, J = 18 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 6,73-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,77 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2 Hz).

55 MS (ESI^+): m/z 394.

60 El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 125.

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 148

Ácido 3-[7-etil-4-(5-etil-3-piridinil)-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45-2,58 (2H, m), 2,73 (2H, c, J = 7 Hz), 2,82-3,02 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,67 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 7,58 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 366, MS (ESI⁺): m/z 368.

Ejemplo 149

Ácido 4-[7-etil-4-(5-etil-3-piridinil)-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,69-1,85 (2H, m), 2,20-2,31 (2H, m), 2,52-2,75 (2H, m), 2,77 (2H, c, J = 7 Hz), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,60-4,80 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,61 (1H, s), 8,44-8,53 (2H, m).

MS (ESI⁺): m/z 382.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 115.

Ejemplo 150

4-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de metilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,79 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 7 Hz), 2,39-2,53 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,61 (3H, s), 4,90 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 432, 434.

Ejemplo 151

5-[7-Etil-2-(hidroximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,60 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,35-2,45 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,83 (1H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,85 (2H, d, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,50 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,54 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 396.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 133.

Ejemplo 152

4-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de metilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,79 (2H, m), 2,24 (2H, t, J = 7 Hz), 2,52-2,70 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,76 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 446,448.

Ejemplo 153

5-[2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,20-0,32 (2H, m), 0,53-0,63 (2H, m), 1,07-1,20 (1H, m), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,15 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,53-2,68 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,41 (2H,

ES 2 291 729 T3

d, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,53 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 450.

Ejemplo 154

5-[2-[(Ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,88-1,05 (2H, m), 1,16-1,35 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,59 (4H, m), 1,60-1,87 (5H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,54-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,35 (2H, d, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 492.

Ejemplo 155

5-{7-Etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,54 (4H, m), 2,12 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,50-2,63 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 4,76 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 487.

Ejemplo 156

5-{7-Etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,54 (4H, m), 2,12 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,56-2,68 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,77 (2H, s), 4,85 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,22 (1H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,66-7,74 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 487.

Ejemplo 157

5-{7-Etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,57 (4H, m), 2,12 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,52-2,68 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 4,77 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 7 Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,58 (2H, d, J = 7 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 487.

Ejemplo 158

5-[4-(3-Cianofenil)-2-(etoximetil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,18-1,29 (6H, m), 1,34-1,53 (7H, m), 2,14 (2H, t, J = 7 Hz), 2,52 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,53 (2H, c, J = 7 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5 Hz), 7,60 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,75 (1H, m)

Ejemplo 159

A una solución de 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (70,0 mg) y trietilamina (185 mg) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (20,9 mg) en un baño de hielo. Después de agitar durante 1 hora, a la mezcla se le añadió 1-metilpiperazina (27,0 mg). La mezcla se agitó

ES 2 291 729 T3

durante 0,5 horas en un baño de hielo y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo-metanol = 20-1) produjo 5-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (52,4 mg, 63,5%).

5-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃): 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,60 (7 H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,29 (3H, s), 2,34-2,65 (6H, m), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 3,54 (2H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5 Hz), 7,87 (1H, m), 8,54 (1H, m), 8,77 (1H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 44.

Ejemplo 160

Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,85 (2H, m), 2,31 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45-2,63 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,90 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,75 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 400, 402, MS (ESI⁺): m/z 402, 404.

Ejemplo 161

Ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,49 (2H, t, J = 7 Hz), 2,80-3,00 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,77 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 416 418, MS (ESI⁺): m/z 418, 420.

Ejemplo 162

Ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,46-2,58 (2H, m), 2,83-3,03 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,46 (1H, d, J = 11 Hz), 5,88 (1H, d, J = 18 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 6,68-6,82 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,78 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 364, MS (ESI⁺): m/z 366.

Ejemplo 163

Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68-1,82 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,64 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,91 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 430, 432, MS (ESI⁺): m/z 432, 434.

Ejemplo 164

Ácido 4-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-vinil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72-1,87 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,80 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,68 (2H, m), 5,47 (1H, d, J = 11 Hz), 5,88 (1H, d, J = 18 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 6,72-6,83 (1H, dd, J = 11 Hz, 18 Hz), 7,81 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2 Hz).

ES 2 291 729 T3

MS (ESI⁻): m/z 378, MS (ESI⁺): m/z 380.

Ejemplo 165

Ácido 5-[7-etil-2-(isopropoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (6H, d, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,44-1,63 (4H, m), 2,15-2,27 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,47-2,60 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,75-3,87 (1H, m), 4,67 (2H, s), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,55 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,53 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 408, MS (ESI⁺): m/z 410.

Ejemplo 166

Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(isopropoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (6H, d, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,65 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,75-3,85 (1H, m), 4,66 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 474, 476.

Ejemplo 167

Ácido 5-[2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,23-0,33 (2H, m), 0,55-0,64 (2H, m), 1,07-1,22 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,68 (4H, m), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,50-2,75 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,40 (2H, d, J = 7 Hz), 4,70 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,57 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,54 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 422.

Ejemplo 168

Ácido 5-[2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,87-1,04 (2H, m), 1,10-1,82 (13H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,47-2,72 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,33 (2H, d, J = 7 Hz), 4,63 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4 Hz), 7,56 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 462, MS (ESI⁺): m/z 464.

Ejemplo 169

Ácido 5-[7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,57 (4H, m), 2,13 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,47-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 4,77 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28-7,36 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (2H, m), 8,63 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 457, MS (ESI⁺): m/z 459.

Ejemplo 170

Ácido 5-[7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,65 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,41 (3H, s), 2,48-2,74 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 4,82 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,26 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,69-7,77 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2 Hz), 8,58 (1H, d, J = 7 Hz).

ES 2 291 729 T3

MS (ESI⁻): m/z 457, MS (ESI⁺): m/z 459.

Ejemplo 171

Ácido 5-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,48-2,71 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 4,79 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7 Hz), 7,54 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,55 (2H, d, J = 7 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 457, MS (ESI⁺): m/z 459.

Ejemplo 172

A una solución de 7-etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (682 mg) en etanol (20 ml) se le añadió una solución de hidróxido potásico (5 g) (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un valor de pH de 3-4, se diluyó con salmuera y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El producto bruto se trituró con acetato de etilo para dar ácido 7-etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico en forma de un polvo amarillo (590 mg).

Ácido 7-etil-2-metil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,69 (3H, s), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 6,29 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,97 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,58 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 294, MS (ESI⁺): m/z 296.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 99.

Ejemplo 173

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-2-(etoximetil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,53 (7H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,62 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,33 (1H, d, J = 5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5 Hz), 7,60 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,74 (1H, m)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 13.

Preparación 129

2-(Isobutoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (6H, d, J = 7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,41 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,66 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 1,75-1,98 (3H, m), 2,31 (2H, t, J = 8 Hz), 3,26 (2H, d, J = 7 Hz), 3,56 (1H, t, J = 7 Hz), 4,06-4,17 (4H, m).

Preparación 218

2-(Isobutoxiacetil)hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (6H, d, J = 7 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45 (9H, s), 1,59-1,69 (2H, m), 1,80-1,95 (3H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,25 (2H, d, J = 7 Hz), 3,57 (1H, t, J = 7 Hz), 4,10 (2H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 16.

ES 2 291 729 T3

Preparación 131

2-Acetil-2-(2-cloroisonicotinoil)hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,34 (9H, s), 1,60-1,73 (2H, m), 2,22-2,32 (2H, m), 2,39 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,49 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,57 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 412.

10

Preparación 132

2-Acetil-2-(2-cloroisonicotinoil)pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 2,33 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,47-2,57 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,88 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5$ Hz).

MS (ESI^-): m/z 356, MS (ESI^+): m/z 358.

20

Preparación 133

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,35 (9H, s), 2,14 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,40-2,48 (2H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,34 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,85 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,78 (1H, s).

30 MS (ESI^+): m/z 436.

Preparación 134

35 *2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,34 (9H, s), 1,60-1,75 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,26-2,39 (4H, m), 2,40 (3H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,86 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,78 (1H, s).

40 MS (ESI^+): m/z 450.

Preparación 135

45 *2-[(Acetiloxi)acetil]-2-(3-cianobenzoil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,32 (9H, s), 1,26-1,46 (2H, m), 1,66-1,77 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,26-2,38 (4H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,42 (1H, d, $J = 18$ Hz), 1,51 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,09 (1H, s).

50

Preparación 136

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

55 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,60-1,74 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,28-2,42 (2H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 17$ Hz), 5,42 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,23 (1H, m), 8,81 (1H, m), 8,83 (1H, m).

60

Preparación 137

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

65 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (9H, s), 2,14 (3H, s), 2,41-2,31 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,13 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,33 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,22 (1H, m), 8,82 (2H, m).

MS (ESI^+): m/z 500, 502.

ES 2 291 729 T3

Preparación 138

2-[(Ciclohexilmetoxi)acetil]-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0,80-0,98 (2H, m), 1,00-1,32 (3H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,46-1,62 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,40-2,72 (4H, m), 3,19 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,39 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,88 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,77 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 490.

10

Preparación 139

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-[(ciclohexilmetoxi)acetil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0,78-0,98 (2H, m), 1,10-1,33 (3H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,40 (9H, s), 1,38-1,83 (6H, m), 2,35-2,75 (4H, m), 3,22 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,37 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,22 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,86 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 554,556.

20

Preparación 140

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-[(ciclohexilmetoxi)acetil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0,80-0,97 (2H, m), 1,12-1,35 (3H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,46-1,80 (10H, m), 2,22-2,45 (2H, m), 3,20 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,22 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,85 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 568, 570.

30

Preparación 141

2-[(Ciclopropilmetoxi)acetil]-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

35 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0,16-0,28 (2H, m), 0,48-0,39 (2H, m), 0,98-1,12 (1H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (9H, s), 1,55-1,80 (4H, m), 2,18-2,40 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,31 (2H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,53 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,75 (1H, d, $J = 2$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 462.

40

Preparación 142

2-[(Ciclopropilmetoxi)acetil]-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

45 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 0,15-0,23 (2H, m), 0,48-0,56 (2H, m), 0,95-1,10 (1H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 2,39 (3H, s), 2,40-2,68 (4H, m), 3,28 (2H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,75 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 448.

50

Preparación 143

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-3-oxobutanoato de terc-butilo

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 1,22, 1,30 (9H, s), 2,22, 2,45 (3H, s), 7,96, 8,13 (1H, s), 8,66, 8,76-8,80 (2H, m).

60

Preparación 144

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-[(5-cloro-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

65 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,63-1,71 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,27-2,40 (4H, m), 4,13 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,38 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 2$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,80 (1H, d, $J = 2$ Hz).

ES 2 291 729 T3

Preparación 145

2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-[(ciclopropilmetoxi)acetil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,15-0,20 (2H, m), 0,49-0,38 (2H, m), 0,95-1,04 (1H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,68 (2H, tt, $J = 7, 7$ Hz), 2,14-2,33 (4H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 4,07-4,19 (4H, m), 4,31 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 2$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,78 (1H, d, $J = 2$ Hz).

10

Preparación 146

2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-[(ciclopropilmetoxi)acetil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,14-0,21 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 0,92-1,04 (1H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,62-1,74 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,21-2,33 (2H, m), 3,27-3,31 (2H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,34 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,80 (1H, d, $J = 2$ Hz).

20

Preparación 147

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-(isobutoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,67 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,75-1,93 (3H, m), 2,24-2,33 (4H, m), 3,17 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Preparación 148

2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-(isobutoxiacetil)pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

- 35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,80 (1H, ct, $J = 7$ Hz), 2,34-2,71 (4H, m), 3,17 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,07 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,83 (1H, s).

Preparación 149

40

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-(3-clorobenzoil)pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

- 45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,34 (9H, s), 2,14 (3H, s), 2,35-2,44 (2H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8, 8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,79 (1H, s).

Preparación 150

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-(isobutoxiacetil)hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

- 55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,59-1,72 (2H, m), 1,80 (1H, ct, $J = 7, 7$ Hz), 2,19-2,39 (4H, m), 3,18 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,85 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Preparación 151

2-[(Acetiloxi)acetil]-2-(3-clorobenzoil)hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

60

- ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,33 (9H, s), 1,56-1,72 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,20-2,41 (4H, m), 4,11 (2H, c, $J = 8$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,52 (1H, d a, $J = 8$ Hz), 7,60 (1H, d a, $J = 8$ Hz), 7,79 (1H, s a).

65

ES 2 291 729 T3

Preparación 152

2-(Metoxiacetil)-2-[(5-metoxi-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,27-1,43 (11H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 2,15-2,34 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,35 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,58 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 1$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 452 ($M + H$).

10

Preparación 153

2-Acetil-2-[(5-metoxi-3-piridinil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,27-1,40 (11H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 2,15-2,34 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 7,61 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 1$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 422 ($M + H$).

20

Preparación 154

2-(Metoxiacetil)-2-[(5-metoxi-3-piridinil)carbonil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

25

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,37 (9H, s), 1,52-1,75 (2H, m), 2,18-2,39 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,11 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,37 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,51 (1H, d, $J = 18$ Hz), 7,60 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 1$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 438 ($M + H$).

30

Preparación 155

2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-(metoxiacetil)hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

35

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,57-1,74 (2H, m), 1,78 (2H, t a, $J = 8$ Hz), 2,23-2,41 (2H, m), 3,38 (3H, s), 4,14 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,33 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,07 (1H, m), 8,71 (1H, s a), 8,80 (1H, s a).

40

MS (ESI^+): m/z 442 ($M + H$).

Preparación 156

45

2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-(metoxiacetil)pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,39 (9H, s), 2,37-2,48 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,13 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,06 (1H, s a), 8,70 (1H, s a), 8,80 (1H, s a).

50

MS (ESI^+): m/z 428 ($M + H$).

Preparación 157

2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-2-(metoxiacetil)heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

55

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,31-1,48 (11H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 2,15-2,35 (4H, m), 3,36 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,27 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 18$ Hz), 8,03 (1H, t, $J = 2$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2$ Hz).

60

MS (ESI^+): m/z 456 ($M + H$).

65

ES 2 291 729 T3

Preparación 158

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-2-(metoxiacetil)hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (9H, s), 1,55-1,75 (2H, m), 2,23-2,45 (4H, m), 3,38 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,34 (1H, d, J = 18 Hz), 4,47 (1H, d, J = 18 Hz), 8,22 (1H, m), 8,81 (1H, d, J = 2 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2 Hz).

10 MS (ESI⁺): m/z 486, 488.

Preparación 159

2-(2-Cloroisonicotinoil)-3-oxobutanoato de etilo

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,91-1,00 (3H, m), 2,24 (1,2H, s), 2,48 (1,8H, s), 4,02 (1,2H, c, J = 8 Hz), 4,10 (0,8H, c, J = 8 Hz), 7,24 (0,6H, m), 7,39 (0,6H, s), 7,45 (0,4H, m), 7,54 (1H, s), 8,49 (1H, m).

20 MS (ESI⁺): m/z 298 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 46.

Preparación 160

5-(2-Cloroisonicotinoil)-6-oxoheptanoato de etilo

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,73 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,37 (1H, t, J = 7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,77 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 5 Hz).

30 MS (ESI⁺): m/z 312.

Preparación 161

4-(2-Cloroisonicotinoil)-5-oxohexanoato de etilo

35 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 2,21 (3H, s), 2,22-2,35 (2H, m), 2,36-2,47 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,57 (1H, t, J = 7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2 Hz, 5 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2 Hz), 8,61 (1H, d, J = 5 Hz).

40 MS (ESI⁺): m/z 298.

Preparación 162

6-(Acetiloxi)-4-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

45 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,98 (3H, s), 2,23-2,34 (2H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,45 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, m), 4,82 (1H, t, J = 7 Hz), 8,14 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,07 (1H, s).

50 MS (ESI⁺): m/z 336.

Preparación 163

7-(Acetiloxi)-5-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

55 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,80 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,97-2,13 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,56 (1H, t, J = 7 Hz), 4,69 (1H, d, J = 17 Hz), 4,78 (1H, d, J = 17 Hz), 8,06 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,00 (1H, s).

60 MS (ESI⁺): m/z 350.

65

ES 2 291 729 T3

Preparación 164

8-(Acetiloxi)-6-(3-cianobenzoil)-7-oxooctanoato de etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,35-1,50 (2H, m), 1,60-1,78 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,00-2,12 (2H, m), 2,29 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,49 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 17$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,26 (1H, s).

MS (ESI^-): m/z 372.

10

Preparación 165

7-(Acetiloxi)-5-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,60-1,82 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,03-2,15 (2H, m), 2,35 (2H, t, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,51 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 17$ Hz), 8,39 (1H, m), 8,88 (1H, s), 9,07 (1H, s).

20 MS (ESI^-): m/z 414, 416, MS (ESI^+): m/z 414, 416.

Preparación 166

6-(Acetiloxi)-4-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,00 (3H, s), 2,22-2,36 (2H, m), 2,43-2,53 (2H, m), 4,13 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,70 (2H, m), 4,80 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,48 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,19 (1H, s).

30 MS (ESI^+): m/z 400, 402.

Preparación 167

6-(Ciclohexilmetoxi)-4-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,60-0,82 (2H, m), 0,93-1,10 (3H, m), 1,12-1,65 (6H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,07-2,17 (1H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,05-3,23 (2H, m), 3,96 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,92 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,08 (1H, s).

40

MS (ESI^+): m/z 390.

Preparación 168

45

4-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-6-(ciclohexilmetoxi)-5-oxohexanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,63-0,84 (2H, m), 0,93-1,88 (3H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,35-1,90 (6H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,20-2,36 (1H, m), 2,44 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,04-3,20 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,13 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,85-4,93 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,88 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,20 (1H, d, $J = 2$ Hz).

50

MS (ESI^+): m/z 454, 456.

Preparación 169

5-[(5-bromo-3-piridinil)carbonil]-7-(ciclohexilmetoxi)-6-oxoheptanoato de etilo

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,75-0,86 (2H, m), 0,95-1,15 (3H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,40-1,90 (10H, m), 2,36 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,97 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,71 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,12 (1H, s).

60

MS (ESI^+): m/z 468 470.

65

ES 2 291 729 T3

Preparación 170

7-(Ciclopropilmetoxi)-5-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ -0,08-0,00 (1H, m), 0,00-0,15 (1H, m), 0,28-0,49 (2H, m), 0,72-0,87 (1H, m), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58-2,13 (4H, m), 2,32 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 3,10-3,26 (2H, m), 4,02 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,77 (1H, t, J = 7 Hz), 8,07 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,03 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 362.

10

Preparación 171

6-(Ciclopropilmetoxi)-4-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-5-oxohexanoato de etilo

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ -0,08-0,00 (1H, m), 0,00-0,13 (1H, m), 0,23-0,47 (2H, m), 0,68-0,84 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 2,03-2,17 (1H, m), 2,22-2,36 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,12 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 17 Hz), 4,06 (1H, d, J = 17 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,93 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,08 (1H, s).

20 MS (ESI^+): m/z 348.

Preparación 172

1-(5-Bromo-3-piridinil)-1,3-butanodiona

^1H RMN (CDCl_3) δ 2,25 (3H, s), 6,18 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,96 (1H, s).

MS (ESI^+): m/z 242, 244.

30

Preparación 173

7-(Acetiloxi)-5-[(5-cloro-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,70 (4H, m), 2,04 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 6 Hz), 4,-12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,52 (1H, t, J = 7 Hz), 4,69 (1H, d, J = 18 Hz), 4,78 (1H, d, J = 18 Hz), 8,24 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,05 (1H, s).

40

Preparación 174

6-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-8-(ciclopropilmetoxi)-7-oxooctanoato de etilo

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ -0,09-0,11 (2H, m), 0,25-0,35 (1H, m), 0,37-0,46 (1H, m), 0,70-0,79 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,29-1,41 (2H, m), 1,64 (2H, t, J = 7 Hz), 1,72-1,84 (1H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 10,7 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 10,7 Hz), 3,97 (1H, d, J = 12 Hz), 4,05 (1H, d, J = 12 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (1H, t, J = 7 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 2 Hz), 9,09 (1H, dd, J = 2 Hz).

50

Preparación 175

5-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-7-(ciclopropilmetoxi)-6-oxoheptanoato de etilo

55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ -0,07-0,09 (2H, m), 0,24-0,46 (2H, m), 0,68-0,79 (1H, m), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47-1,84 (3H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 10,7 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 10,7 Hz), 3,97 (1H, d, J = 17 Hz), 4,06 (1H, d, J = 17 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (1H, t, J = 6 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2 Hz).

60

Preparación 176

6-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-8-isobutoxi-7-oxooctanoato de etilo

65 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,72 (3H, d, J = 7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,42 (2H, m), 1,54-1,70 (3H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 2,28 (2H, t, J = 8 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 9, 7 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 9,7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,11 (2H, c, J = 7 Hz), 4,70 (1H, t, J = 6 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 2 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2 Hz).

ES 2 291 729 T3

Preparación 177

4-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-6-isobutoxi-5-oxohexanoato de etilo

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,68 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,72 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,52 (1H, ct, $J = 7$, 7 Hz), 2,02-2,13 (1H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 2,44 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,07 (1H, dd, $J = 9$, 7 Hz), 3,12 (1H, dd, $J = 9$, 7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,14 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 2$ Hz), 8,78 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,15 (1H, d, $J = 2$ Hz).

10 Preparación 178

6-(Acetiloxi)-4-(3-clorobenzoil)-5-oxohexanoato de etilo

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,95 (3H, s), 2,20-2,29 (2H, m), 2,41-2,47 (2H, m), 4,15 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,71 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,78 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8$, 8 Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,04 (1H, s).

20 Preparación 179

5-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-7-isobutoxi-6-oxoheptanoato de etilo

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,72 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,77 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,61-1,73 (3H, m), 1,77-1,88 (1H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,33 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,10 (1H, dd, $J = 9$, 7 Hz), 3,15 (1H, dd, $J = 9$, 7 Hz), 3,99 (2H, s), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,73 (1H, t, $J = 7$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 2$, 2 Hz), 8,87 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,10 (1H, d, $J = 2$ Hz).

30 Preparación 180

7-(Acetiloxi)-5-(3-clorobenzoil)-6-oxoheptanoato de etilo

- 35 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,57-1,75 (2H, m), 1,90-2,12 (5H, m), 2,34 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4,11 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,52 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4,71 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,65 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,96 (1H, s a).

Preparación 181

40 *8-Metoxi-6-[(5-metoxi-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo*

- 45 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,27-1,43 (2H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3,26 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,98 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,67 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,71 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,78 (1H, s a).

MS (ESI⁺): m/z 352 (M + H).

50 Preparación 182

6-[(5-Metoxi-3-piridinil)carbonil]-7-oxooctanoato de etilo

- 55 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,27-1,41 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,90-2,14 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,24-2,84 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,40 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,71 (1H, m), 8,51 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,78 (1H, s a).

Preparación 183

60 *7-Metoxi-5-[(5-metoxi-3-piridinil)carbonil]-6-oxoheptanoato de etilo*

- 65 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,54-1,74 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,32 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3,26 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,99 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,70 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,71 (1H, m), 8,51 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,79 (1H, s a).

MS (ESI⁺): m/z 338 (M + H).

ES 2 291 729 T3

Preparación 184

5-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-7-metoxi-6-oxoheptanoato de etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,52-1,74 (2H, m), 1,83 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,34-2,40 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,92 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,01 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,11 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,68 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8,23 (1H, s a), 8,78 (1H, s a), 9,05 (1H, s a).

MS (ESI^+): m/z 342 ($M + H$).

10

Preparación 185

4-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-6-metoxi-5-oxohexanoato de etilo

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 8$ Hz), 2,09 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,38-2,49 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,91 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,00 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4,14 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,85 (1H, m), 8,33 (1H, s a), 8,78 (1H, s a), 9,14 (1H, s a).

20 MS (ESI^+): m/z 328 ($M + H$).

Preparación 186

25 6-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-8-metoxi-7-oxooctanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,27-1,43 (2H, m), 1,50-1,71 (2H, m), 1,82 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,27 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3,25 (3H, s), 3,92 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,10 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,63 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8,23 (1H, s a), 8,78 (1H, s a), 9,03 (1H, s a).

30

MS (ESI^+): m/z 356 ($M + H$).

Preparación 187

35 5-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-7-metoxi-6-oxoheptanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,56-1,73 (2H, m), 1,77-1,92 (1H, m), 1,96-2,10 (1H, m), 2,32 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,25 (3H, s), 3,92 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,67 (1H, t, $J = 7$ Hz), 40 8,39 (1H, m), 8,87 (1H, d, $J = 2$ Hz), 9,09 (1H, d, $J = 2$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 386, 388.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de las Preparaciones 76 y 77.

45

Preparación 188

4-(Ciclohexilmetoxi)-3-oxobutanoato de terc-butilo

50 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,89-1,07 (2H, m), 1,13-1,40 (3H, m), 1,47 (9H, s), 1,60-1,83 (6H, m), 3,28 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,45 (2H, s), 4,06 (2H, s).

55 Preparación 189

4-(Ciclopropilmetoxi)-3-oxobutanoato de terc-butilo

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,20-0,28 (2H, m), 0,55-0,64 (2H, m), 1,03-1,17 (1H, m), 1,47 (9H, s), 3,36 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,45 (2H, s), 4,15 (2H, s).

Preparación 190

65 4-Isobutoxi-3-oxobutanoato de terc-butilo

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,91 (1H, ct, $J = 7, 7$ Hz), 3,26 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,45 (2H, s), 4,07 (2H, s).

ES 2 291 729 T3

Preparación 191

3-(3-Metil-2-tienil)-3-oxopropanoato de terc-butilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 2,57 (3H, s), 3,79 (2H, s), 6,96 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 5$ Hz).

Preparación 192

10 *3-(5-Metil-3-isoxazolil)-3-oxopropanoato de terc-butilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,475-1,51 (9H, m), 2,49 (3H, m), 3,95 (2H, s), 6,40 (1H, s).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 78.

15

Preparación 193

20 *2-[(3-Metil-2-tienil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,35-1,51 (11H, m), 1,65 (2H, m), 1,96 (2H, m), 2,30 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,58 (3H, s), 3,94 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 5$ Hz).

25 Preparación 194

2-[(5-Metil-3-isoxazolil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ 11,24 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,39 (9H, s), 1,67 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,49 (3H, s), 4,10 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,26 (1H, t, $J = 7$ Hz), 6,37 (1H, s).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 96.

35 Preparación 195

Hidrocloreto de cloruro de 5-metoxinicotinoilo

40 Preparación 196

Hidrocloreto de cloruro de 5-pirimidinacarbonilo

45 Preparación 197

Hidrocloreto de cloruro de 5-cloronicotinoilo

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 101.

50

Preparación 198

55 *2-[(Ciclohexilmetoxi)acetil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,85-1,06 (2H, m), 1,13-1,34 (3H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,60-1,85 (6H, m), 2,08-2,23 (2H, m), 2,36 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,27 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,67 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,10 (2H, s), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz).

60

Preparación 199

2-[(Ciclohexilmetoxi)acetil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

65 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,88-1,06 (2H, m), 1,12-1,34 (3H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,54-1,94 (10H, m), 2,32 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,27 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,56 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,09 (2H, s), 4,11 (2H, c, $J = 7$ Hz).

MS (ESI⁺): m/z 385.

ES 2 291 729 T3

Preparación 200

2-[(Ciclopropilmetoxi)acetil]hexanodioato de 1-terc-butil-6-etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,22-0,33 (2H, m), 0,54-0,64 (2H, m), 1,04-1,18 (1H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,60-1,73 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,33 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,33 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,53 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,18 (2H, m).

MS (ESI^+): m/z 343.

10

Preparación 201

2-[(Ciclopropilmetoxi)acetil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,20-0,35 (2H, m), 0,56-0,64 (2H, m), 1,04-1,16 (1H, m), 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,45 (9H, s), 2,12-2,24 (2H, m), 2,38 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,36 (2H, m), 3,65 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,19 (2H, s).

20 Preparación 202

2-[(2-Metoxietoxi)acetil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,46 (9H, s), 2,10-2,23 (2H, m), 2,38 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,37 (3H, s), 3,60 (2H, m), 3,62 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3,70 (2H, m), 4,12 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,23 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 17$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 333.

30 El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 106.

Preparación 203

35 2-Bromo-4-[(5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzoato de metilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,72 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,97 (3H, s), 6,10 (1H, m), 6,77 (1H, m), 7,81 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,11 (1H, s), 9,32 (1H, s a).

40

Preparación 204

A una suspensión de NaH al 60% (2,66 g) en DMF (20 ml) se le añadió hidroxiaacetato de metilo (5,00 g) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. A esto se le añadió 2-(2-bromoetoxi) tetrahidro-2H-pirano (12,8 g) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y AcOEt (10:1 - 3:1) para dar [2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]acetato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido (4,45 g).

50

[2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]acetato de metilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,48-1,95 (6H, m), 3,46-3,57 (2H, m), 3,64-3,75 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,82-3,97 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,66 (1H, m).

55

Preparación 205

60 Una mezcla de [2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]acetato de metilo (1,07 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (24,6 mg) en MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y AcOEt (10:1 - 1:3) para dar (2-hidroxietoxi)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (555 mg).

(2-Hidroxietoxi)acetato de metilo

65

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,69 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,16 (2H, s).

ES 2 291 729 T3

Preparación 206

A una solución de (2-hidroxietoxi)acetato de metilo (540 mg), imidazol (411 mg) y trifenilfosfina (1,37 g) en éter (2 ml) y CH_3CN (1 ml) se le añadió yodo (1,43 g) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Después de que los materiales insolubles se retiraran por filtración, los filtrados se diluyeron con AcOEt , se lavaron con una solución acuosa de Na_2SO_3 y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y AcOEt (20:1 - 5:1) para dar (2-yodoetoxi)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (898 mg).

(2-Yodoetoxi)acetato de metilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,30 (2H, t, J = 7 Hz), 3,77 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 7 Hz), 4,17 (2H, s).

Preparación 207

A una suspensión de NaH al 60% (1,02 g) en THF (50 ml) se le añadió 4-(acetiloxi)-3-oxobutanoato de terc-butilo (5,00 g) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. A esto se le añadió 3-yodopropanoato de etilo (5,54 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y AcOEt (20:1 - 3:1) para dar 2-[(acetiloxi)acetil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo en forma de un aceite amarillo (4,27 g).

2-[(Acetiloxi)acetil]pentanodioato de 1-terc-butil-5-etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,14-2,24 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 3,60 (1H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 18 Hz), 4,83 (1H, d, J = 18 Hz).

Preparación 208

A una solución de 4-tiomorfolinacarboxilato de bencilo (4,8 g) en metanol (30 ml) y H_2O (20 ml) se le añadió oxone (16,2 g) con refrigeración con agua enfriada con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó al vacío y se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc . La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y EtOAc para dar 1,1-dióxido de 4-tiomorfolinacarboxilato de bencilo en forma de un sólido incoloro (3,8 g).

1,1-Dióxido de 4-tiomorfolinacarboxilato de bencilo

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,02 (4H, s a), 4,01 (4H, t, J = 5 Hz), 5,16 (2H, s), 7,33-7,40 (5H, m).

Preparación 209

A etanol (66 ml) y DMF (66 ml) se le añadieron Et_3N (29,4 ml), 1,3-propanodilbis(difenilfosfina) (3,48 g) y acetato de paladio (1,9 g) en un baño de hielo-agua. A esto se le añadió trifluorometanosulfonato de 5-cloro-3-piridinilo (22,1 g) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas en una atmósfera de CO (1 atm). La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc . La capa orgánica combinada se lavó tres veces con agua, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice, 200 ml) eluyendo con hexano- EtOAc = 15-1 y 10-1 para dar 5-cloronicotinato de etilo (10,5 g) en forma de un aceite pardo pálido.

5-Cloronicotinato de etilo

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (3H, t, J = 7 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 3, 3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 3 Hz), 9,09 (1H, d, J = 3 Hz).

Preparación 210

A 5-cloronicotinato (10,5 g) se le añadió NaOH 1 N (84,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a un valor de pH de 4-5 con HCl . El precipitado se filtró para dar ácido 5-cloronicotínico (6,9 g) en forma de un sólido incoloro.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (1H, dd, J = 3 Hz), 8,88 (1H, d, J = 3 Hz), 9,01 (1H, d, J = 3 Hz), 13,8 (1H, s a).

ES 2 291 729 T3

Ácido 5-cloronicotínico

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (1H, dd, J = 3, 3 Hz), 8,88 (1H, d, J = 3 Hz), 9,01 (1H, d, J = 3 Hz), 13,8 (1H, s a).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 210.

Preparación 211

Ácido 5-pirimidinacarboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,20 (2H, s), 9,37 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 148 (M⁺ + Na).

Preparación 212

A una solución de diisopropilamina (5,41 g) en THF (30 ml) se le añadió una solución 1,5 M de n-butilitio hexano (35 ml) con refrigeración con hielo seco y acetona y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. A esto se le añadió acetato de terc-butilo (5,87 g) con refrigeración con hielo seco y acetona y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y se añadió gota a gota a una solución de ácido 5-bromonicotínico (3,00 g) y N,N-carbonildiimidazol (2,65 g) en THF (30 ml) con refrigeración con hielo seco y acetona. La mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución ac. de NH₄Cl. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución ac. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con éter isopropílico para dar 3-(5-bromo-3-piridinil)-3-oxopropanoato de terc-butilo en forma de un polvo incoloro (3,71 g).

3-(5-Bromo-3-piridinil)-3-oxopropanoato de terc-butilo

Forma enol: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,54 (9H, s), 5,62 (1H, s), 8,19 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 2 Hz), 8,86 (1H, d, J = 2 Hz).

Forma Ceto: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 3,90 (2H, s), 8,37 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 2 Hz), 9,03 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 300, 302.

Preparación 213

A una solución de 2-bromo-4-[(5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]benzoato de metilo (330 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% en aceite (58,4 mg) en un baño de hielo durante 5 minutos. Después de agitar durante 1 hora, se añadió en porciones óxido de (aminooxi)(difeníl)fosfina (340 mg) durante 40 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora en el baño. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo-hexano (1-5) y a la solución se le añadió gel de sílice. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar 4-[(2-amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-2-bromobenzoato de metilo en forma de un sólido naranja (310 mg).

4-[(2-Amino-5-etil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-2-bromobenzoato de metilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 2,76 (2H, c, J = 7 Hz), 3,97 (3H, s), 5,73 (2H, s, a), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,02 (1H, s).

Preparación 214

Una solución de 2-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]heptanodioato de 1-terc-butil-7-etilo (126 mg) en ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El material volátil se retiró por evaporación y se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar ácido 7-etoxi-2-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-7-oxoheptanoico en forma de un aceite naranja pálido (106 mg).

Ácido 7-etoxi-2-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-7-oxoheptanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,41 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,30 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,55 (1H, s, a), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,47 (1H, t, J = 7 Hz), 6,40 (1H, s).

ES 2 291 729 T3

MS (ESI⁺): m/z 296,22 (M-H) y 593,52 (2M-H)

Preparación 215

A una suspensión de dimetilsulfona (5,43 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió n-butilitio 1,59 M (36,3 ml) en un baño de hielo seco-acetona en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió una solución de metoxiacetato de metilo (2,00 g) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas en el baño y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 4 N. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico 4 N en EtOAc (15 ml). La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (100 ml, cinco veces). La capa orgánica se combinó y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc-hexano = de 50-200 a 300-100) produjo 2-(metilsulfonil)-1-metoxietanona en forma de un aceite incoloro (2,24 g).

1-Metoxi-3-(metilsulfonil)acetona

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,99 (3H, s), 3,08 (2H, s), 3,47 (3H, s), 4,19 (2H, s).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 1.

Ejemplo 174

3-[7-Etil-2-(metoximetil)-3-(metilsulfonil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,98 (2H, c, J = 7 Hz), 3,18 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,59 (2H, s), 6,25 (1H, d, J = 5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 5 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 370 (M + H)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 7.

Ejemplo 175

Ácido 5-{4-[3-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,02 (4H, m), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,92 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 5 Hz), 7,46-7,67 (5H, m), 7,96-8,08 (3H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 11.

Ejemplo 176

4-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,40-2,52 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 5 Hz), 7,36 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 386.

Ejemplo 177

3-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,30-2,39 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,74-2,83 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 372.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 178

3-[2-[(Acetiloxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 2,16 (3H, s), 2,32-2,42 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,77-2,90 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,31 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI^+): m/z 410.

10

Ejemplo 179

4-[2-[(Acetiloxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,64-1,78 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,43-2,58 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,33 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,55 (1H, s).

20 MS (ESI^+): m/z 424.

Ejemplo 180

25 *5-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(3-cianofenil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,17 (3H, s), 2,40-2,52 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,29 (2H, s), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,60-7,68 (3H, m), 7,75-7,83 (1H, m).

30

MS (ESI^+): m/z 448.

Ejemplo 181

35

4-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,82 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45-2,63 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,33 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,90 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2 Hz).

40

MS (ESI^+): m/z 488, 490.

Ejemplo 182

3-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

50 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 2,16 (3H, s), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 2,77-2,95 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 5,31 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, s), 8,56 (1H, m), 8,80 (1H, m).

MS (ESI^+): m/z 474 476.

55

Ejemplo 183

3-[2-[(Ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

60 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,88-1,06 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,15-1,36 (3H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58-1,85 (6H, m), 2,42 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,83-2,97 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,38 (2H, d, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz).

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 184

3-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,85-1,06 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,16-1,46 (3H, m), 1,55-1,84 (6H, m), 2,43 (2H, t, J = 7 Hz), 2,82-3,00 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,37 (2H, d, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 528, 530.

Ejemplo 185

4-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,87-1,06 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,16-1,46 (3H, m), 1,50-1,85 (8H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,38 (2H, d, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 542 544.

Ejemplo 186

4-[2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,22-0,32 (2H, m), 0,53-0,65 (2H, m), 1,10-1,20 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,80 (2H, m), 2,14-2,30 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,57-2,74 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,43 (2H, d, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,74 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,54 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 436.

Ejemplo 187

3-[2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,22-0,32 (2H, m), 0,54-0,63 (2H, m), 1,10-1,20 (1H, m), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40-2,30 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,86-2,98 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,42 (2H, d, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,71 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,54 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 422.

Ejemplo 188

4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,54 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 6,39 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 8,17 (1H, m), 8,76 (1H, d, J = 2 Hz), 8,86 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 316 318.

Ejemplo 189

4-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2,17 (3H, s), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,45-2,54 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7 Hz), 5,33 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2 Hz).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 190

5-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,23-0,26 (2H, m), 0,54-0,59 (2H, m), 1,07-1,16 (1H, m), 1,23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,41-1,56 (4H, m), 2,17 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,53-2,64 (2H, m), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,41 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,09 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,70 (2H, s), 5,90 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,72 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,68 (1H, s).

10

Ejemplo 191

4-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,24 (2H, dt, $J = 7, 7$ Hz), 0,56 (2H, dt, $J = 7, 7$ Hz), 1,07-1,15 (1H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,72 (2H, tt, $J = 7, 7$ Hz), 2,21 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,55-2,66 (2H, m), 3,02 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,43 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,04 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,73 (2H, s), 5,91 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2$ Hz).

20

Ejemplo 192

5-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(isobutoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (6 H, d, $J = 7$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38-1,56 (4H, m), 1,92 (1H, ct, $J = 7, 7$ Hz), 2,15 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,51-2,63 (2H, m), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,33 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,09 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,65 (2H, s), 5,90 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2$ Hz).

30

Ejemplo 193

3-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(isobutoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

- 35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,19 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,91 (1H, ct, $J = 7, 7$ Hz), 2,41 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,84-2,94 (2H, m), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,35 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,05 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,68 (2H, s), 5,92 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 2$ Hz).

40

Ejemplo 194

3-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(3-clorofenil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

- 45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,15 (3H, s), 2,33 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3,02 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,06 (2H, c, $J = 7$ Hz), 5,31 (2H, s), 5,97 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,44-7,46 (2H, m).

Ejemplo 195

4-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(isobutoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

- 55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,71 (2H, tt, $J = 8, 8$ Hz), 1,91 (1H, ct, $J = 7, 7$ Hz), 2,20 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2,36-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,34 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,05 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,69 (2H, s), 5,91 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,89 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,78 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Ejemplo 196

4-[2-[(Acetiloxi)metil]-4-(3-clorofenil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

- 65 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,19 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1,63-1,76 (2H, m), 2,10-2,22 (5H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,01 (2H, c, $J = 8$ Hz), 4,04 (2H, c, $J = 8$ Hz), 5,32 (2H, s), 5,95 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,21-7,29 (1H, solapado con CDCl_3), 7,36 (1H, s a), 7,38-7,46 (2H, m).

MS (ESI⁺): m/z 443 (M + H).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 197

5-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metoxi-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,33-1,60 (7H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 8 Hz), 2,46-2,64 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 8 Hz), 4,62 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 426 (M + H).

Ejemplo 198

5-[7-Etil-4-(5-metoxi-3-piridinil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,33-1,62 (7H, m), 2,18 (2H, t, J = 8 Hz), 2,38-2,49 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 8 Hz), 3,90 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 8 Hz), 5,89 (1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 7,21 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 396 (M + H).

Ejemplo 199

3-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metoxi-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,40 (2H, t, J = 8 Hz), 2,81-2,96 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,47 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,05 (2H, c, J = 8 Hz), 4,65 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,21 (1H, m), 8,23 (1H, s a), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 398 (M + H).

Ejemplo 200

4-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metoxi-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 1,64-1,79 (2H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,47 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,04 (2H, c, J = 8 Hz), 4,67 (2H, s a), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 412 (M + H).

Ejemplo 201

4-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 8 Hz), 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 1,62-1,76 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 8 Hz), 2,49-2,67 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 8 Hz), 4,67 (2H, s a), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 5 Hz), 7,74 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 414 (M-H).

Ejemplo 202

3-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,40 (2H, t, J = 8 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,47 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 8 Hz), 4,65 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,73 (1H, s a), 8,51 (1H, s a), 8,70 (1H, s a).

MS (ESI⁺): m/z 402 (M + H).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 203

5-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,34-1,60 (7H, m), 2,19 (2H, t, J = 8 Hz), 2,47-2,64 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 8 Hz), 4,62 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,73 (1H, m), 8,51 (1H, s a), 8,68 (1H, s a).

MS (ESI^+): m/z 426 (M + H).

10

Ejemplo 204

4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,54-2,72 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

20

MS (ESI^+): m/z 460, 462.

Ejemplo 205

25 *4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,99 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,63 (3H, s), 3,05 (2H, c, J = 8 Hz), 4,07 (2H, c, J = 8 Hz), 6,27 (1H, d, J = 5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 5, 1 Hz), 7,41 (1H, s a), 8,49 (1H, d, J = 5 Hz).

30

MS (ESI^+): m/z 344 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 76.

35

Ejemplo 206

Ácido 4-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

40

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,47-2,57 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

45

MS (ESI): m/z 356, MS (ESI^+): m/z 358.

Ejemplo 207

50 *Ácido 3-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,36-2,47 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,76-2,88 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

55

Ejemplo 208

Ácido 4-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

60

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,42 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,63-1,76 (2H, m), 2,22-2,37 (4H, m), 3,93 (1H, d, J = 17 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,29 (1H, d, J = 17 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26-7,36 (4H, m), 7,50 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 5 Hz).

65

MS (ESI^-): m/z 418, MS (ESI^+): m/z 420.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 209

Ácido 3-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 2,06 (2H, t, J = 7 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7 Hz), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 5,99 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5 Hz), 7,41 (1H, s), 7,45-7,55 (5H, m), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 404, MS (ESI⁺): m/z 406.

Ejemplo 210

Ácido 3-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33-2,50 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,80-3,00 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,72 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7 Hz), 7,55 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,44 (2H, d, J = 7 Hz), 8,53 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 429, 431.

Ejemplo 211

Ácido 3-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,50-2,60 (2H, m), 2,88-3,05 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,81 (2H, s), 4,87 (2H, s), 5,82 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,27 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 8 Hz), 8,43 (1H, s), 8,54 (2H, m).

Ejemplo 212

Ácido 4-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,85 (2H, m), 2,16-2,31 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,53-2,83 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,72 (2H, s), 4,83-4,98 (2H, m), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 7 Hz), 7,57 (1H, s), 8,38-8,55 (4H, m).

MS (ESI⁻): m/z 443, MS (ESI⁺): m/z 445.

Ejemplo 213

Ácido 5-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,63 (4H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,52-2,68 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 4,78 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 6 Hz), 7,88 (1H, m), 8,54 (2H, d, J = 6 Hz), 8,55 (1H, m), 8,79 (1H, m).

Ejemplo 214

Ácido 5-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,50-2,67 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 4,76 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (2H, m), 8,65 (1H, m), 8,78 (1H, m).

MS (ESI⁻): m/z 521, 523, MS (ESI⁺): m/z 523, 525.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 215

Ácido 5-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,48-1,67 (4H, m), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,75 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,82 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,26-7,34 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75-7,83 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,62 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 523, 525.

Ejemplo 216

Ácido 4-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,69-1,84 (2H, m), 2,27 (2H, t, J = 7 Hz), 2,56-2,80 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (2H, s), 4,92 (2H, m), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 6 Hz), 7,90 (1H, m), 8,46 (2H, d, J = 6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 507, 509, MS (ESI⁺): m/z 509, 511.

Ejemplo 217

Ácido 4-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,66-1,83 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,77 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,71 (2H, s), 4,86 (2H, m), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,33 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,60 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 509 511.

Ejemplo 218

Ácido 4-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,85 (2H, m), 2,23-2,34 (2H, m), 2,51-2,16 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,81 (2H, s), 4,90 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8 Hz), 7,88 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,57 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 509 511.

Ejemplo 219

Ácido 4-{4-(5-bromo-3-piridinil)-2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,22 (2H, m), 0,57 (2H, m), 1,07-1,22 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72-1,87 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,58-2,77 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,41 (2H, d, J = 7 Hz), 4,72 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,93 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 470, 472, MS (ESI⁺): m/z 472, 474.

Ejemplo 220

Ácido 3-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,38 (2H, t, J = 7 Hz), 2,83-2,98 (2H, m), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,74 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 4 Hz), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,38 (2H, d, J = 6 Hz), 7,88 (1H, s), 8,43 (2H, d, J = 6 Hz), 8,55 (1H, s), 8,78 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 493, 495, MS (ESI⁺): m/z 495, 497.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 221

Ácido 3-[2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,88-1,06 (2H, m), 1,10-1,36 (3H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58-1,85 (6H, m), 2,42 (3H, s), 2,48-2,60 (2H, m), 2,80-3,02 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,39 (2H, d, J = 7 Hz), 4,67 (2H, m), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,57 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 434, MS (ESI⁺): m/z 436.

Ejemplo 222

Ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,88-1,05 (2H, m), 1,10-1,36 (3H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,56-1,83 (6H, m), 2,51 (2H, t, J = 7 Hz), 2,80-3,07 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,37 (2H, d, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,79 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 498, 500, MS (ESI⁺): m/z 500, 502.

Ejemplo 223

Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-1,03 (2H, m), 1,10-1,35 (3H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,82 (8H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,76 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,36 (2H, d, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,91 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 512, 514, MS (ESI⁺): m/z 514, 516.

Ejemplo 224

Ácido 4-[2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,22-0,32 (2H, m), 0,55-0,63 (2H, m), 1,10-1,22 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73-1,86 (2H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,55-2,86 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,43 (2H, d, J = 7 Hz), 4,70-4,85 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,62 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,46 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 408.

Ejemplo 225

Ácido 3-[2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,23-0,35 (2H, m), 0,54-0,65 (2H, m), 1,08-1,24 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,50-2,65 (2H, m), 2,70-3,05 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,44 (2H, d, J = 7 Hz), 4,74 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,56 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 392, MS (ESI⁺): m/z 394.

Ejemplo 226

Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2,25 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57-2,73 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,72 (2H, s), 4,89 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 6 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,46 (2H, d, J = 6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 465 (M+H).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 227

Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,54-2,72 (6H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,66-3,73 (6H, m), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 7,79 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,67 (1H, s).

MS (m/z) 443 (M+H).

Ejemplo 228

Ácido 5-[4-(5-cloro-3-piridinil)-2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,24 (2H, dt, J = 7, 7 Hz), 0,57 (2H, dt, J = 7, 7 Hz), 1,07-1,17 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45-1,61 (4H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,52-2,66 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,41 (2H, d, J = 7 Hz), 4,70 (2H, s), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 442 (M+H).

Ejemplo 229

Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,23 (2H, dt, J = 6, 6 Hz), 0,56 (2H, dt, J = 6, 6 Hz), 1,05-1,17 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,75 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57-2,70 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,42 (2H, d, J = 7 Hz), 4,73 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 428 (M+H).

Ejemplo 230

Ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(isobutoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (6H, d, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42-1,59 (4H, m), 1,92 (1H, ct, J = 7, 7 Hz), 2,24 (2H, t, J = 7 Hz), 2,48-2,69 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,33 (2H, d, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 489 (M+H).

Ejemplo 231

Ácido 3-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(isobutoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (6H, d, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,91 (1H, ct, J = 7, 7 Hz), 2,49 (2H, t, J = 8 Hz), 2,82-2,98 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,35 (2H, d, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 416 (M+H).

Ejemplo 232

Ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 2,55 (2H, t, J = 8 Hz), 2,66 (4H, s a), 2,79-2,97 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,70-3,74 (6H, m), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 474 (M+H).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 233

Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2,26 (2H, t, J = 7 Hz), 2,57-2,70 (6H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,69 (6H, m), 5,90 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 488 (M+H).

Ejemplo 234

Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(isobutoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (6H, d, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,74 (2H, tt, J = 8, 8 Hz), 1,91 (1H, ct, J = 7, 7 Hz), 2,27 (2H, t, J = 8 Hz), 2,56-2,73 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,33 (2H, d, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7, 7 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 475 (M+H).

Ejemplo 235

Ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 2,39-2,48 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 8 Hz), 3,45 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,95 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,24 (1H, m), 7,35 (1H, s a), 7,40-7,46 (2H, m).

MS (ESI⁺): m/z 373 (M + H).

Ejemplo 236

Ácido 4-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 1,64-1,78 (2H, m), 2,24 (2H, t, J = 8 Hz), 2,56-2,66 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 8 Hz), 3,45 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,21-7,29 (1H, solapado con CDCl₃), 7,36 (1H, s a), 7,39-7,46 (2H, m).

MS (ESI⁺): m/z 387 (M + H).

Ejemplo 237

Ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metoxi-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

p.f. 111-112°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 1,41-1,60 (4H, m), 2,21 (2H, t a, J = 8 Hz), 2,30-2,70 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,63 (2H, d a, J = 5 Hz), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 6,58 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 398 (M + H).

Ejemplo 238

Ácido 5-[7-etil-4-(5-metoxi-3-piridinil)-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

p.f. 133-134°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 1,40-1,62 (7H, m), 2,24 (2H, t, J = 8 Hz), 2,35-2,49 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 8 Hz), 3,89 (3H, s), 5,87 (1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 1 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 369 (M + H).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 239

Ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metoxi-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

p.f. 164-165°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 2,44-2,54 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,47 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,66 (2H, s a), 5,95 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,25 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 370 (M + H).

Ejemplo 240

Ácido 4-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metoxi-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

p.f. 140-141°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 1,68-1,82 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 8 Hz), 2,52-2,75 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,65 (2H, d a, J = 7 Hz), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,29 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 1 Hz), 8,37 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 384 (M + H).

Ejemplo 241

Ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

p.f. 112-113°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 1,66-1,79 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 8 Hz), 2,52-2,71 (2H, m), 3,05 (2H, d, J = 8 Hz), 3,46 (3H, s), 4,66 (2H, s a), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 5 Hz), 7,77 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 388 (M + H).

Ejemplo 242

Ácido 3-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

p.f. 159-160°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,47 (2H, t a, J = 8 Hz), 2,79-2,98 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,47 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,74 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 3 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 374,376 (M + H).

Ejemplo 243

Ácido 5-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

p.f. 118-119°C

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 1,40-1,62 (7H, m), 2,24 (2H, t, J = 8 Hz), 2,45-2,64 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 8 Hz), 3,45 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,74 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 402, 404 (M + H).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 244

Ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68-1,84 (2H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,56-2,74 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1-H, d, J = 4 Hz), 7,92 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 430, 432, MS (ESI⁺): m/z 432, 434.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 87.

Ejemplo 245

4-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,45 (2H, m), 1,88 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43-2,55 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 5,98 (1H, d, J = 4 Hz), 6,65 (1H, d, J = 4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 5 Hz), 7,42-7,55 (6H, m), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 448.

Ejemplo 246

3-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,09 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,92 (2H, c, J = 7 Hz), 6,00 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 5 Hz), 7,42 (1H, s), 7,43-7,57 (5H, m), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 434.

Ejemplo 247

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de metilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,21-1,47 (7H, m), 2,04 (2H, t, J = 7 Hz), 2,60 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,61 (3H, s), 5,37 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,13 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,62-7,78 (4H, m).

Ejemplo 248

3-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,08 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,98 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,89 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,41-7,55 (5H, m), 7,57-7,78 (4H, m).

MS (ESI⁺): m/z 424 (M + H)

Ejemplo 249

5-[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,02-1,25 (7H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,88 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,29 (1H, m), 7,37-7,54 (8H, m).

MS (ESI⁺): m/z 461

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 99.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 250

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,57 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,51-2,62 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 4,78 (2H, s), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,77 (1H, m), 8,54 (2H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI): m/z 467, MS (ESI⁻): m/z 469.

Ejemplo 251

Ácido 5-[4-[3-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47-1,68 (4H, m), 2,15-2,40 (2H, m), 2,40-2,56 (1H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 4,72 (1H, d, J = 17 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17 Hz), 5,83 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 5 Hz), 7,39 (1H, a), 7,45 (1H, d, J = 8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,69 (1H, a), 7,77 (1H, a), 7,98 (1H, d, J = 8 Hz), 8,57 (2H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁻): m/z 485, MS (ESI⁺): m/z 487

Ejemplo 252

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,57 (4H, m), 2,15 (2H, t, J = 7 Hz), 2,49-2,62 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 4,76 (2H, s), 5,85 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,33 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,73-7,82 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz), 8,67 (1H, s).

MS (ESI⁻): m/z 467, MS (ESI⁺): m/z 469.

Ejemplo 253

Ácido 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-(2-tienil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23-1,42 (7H, m), 2,07 (2H, t, J = 7 Hz), 2,58 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5 Hz), 7,13 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 5 Hz), 7,62 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,76 (1H, m).

Ejemplo 254

Ácido 3-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,99 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,42-7,55 (5H, m), 7,57-7,78 (4H, m).

Ejemplo 255

Ácido 5-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,03-1,25 (4H, m), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,90 (2H, t, J = 7 Hz), 2,41 (2H, m), 3,00 (2H, c, J = 7 Hz), 5,97 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,28 (1H, m), 7,35-7,54 (8H, m).

MS (ESI⁺): m/z 433 (M+H)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 104.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 256

3-[2-(Ciclopentilamino)-7-etil-3-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51-1,80 (6H, m), 2,15 (2H, m), 2,96 (2H, c, J = 7 Hz), 3,05 (3H, s), 4,27 (1H, m), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,47-6,53 (2H, m), 7,53-7,59 (3H, m), 7,74 (1H, m).

Ejemplo 257

3-[7-Etil-2-(metilamino)-3-(metilsulfonyl)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,94-3,07 (8H, m), 5,95 (1H, d, J = 5 Hz), 6,50 (2H, m), 7,54-7,59 (3H, m), 7,74 (1H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 113.

Ejemplo 258

[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 2,53 (1H, t, J = 7 Hz), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,48 (2H, m), 6,23 (1H, d, J = 5 Hz), 6,62 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 5 Hz), 7,46-7,52 (3H, m), 7,61 (1H, m), 7,64 (1H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 114.

Ejemplo 259

(Comparativo)

Triacetato de (2R,3S,4S,5R,6R)-2-[(acetiloxi)metil]-6-({5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-fenilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentil}oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,82-1,18 (6H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,92-2,17 (14H, m), 2,35 (2H, m), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 3,16 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,11 (2H, m), 4,10 (2H, m), 4,30 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,96 (1H, m), 5,11 (1H, m), 5,35 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 5 Hz), 7,44-7,53 (5H, m), 7,60-7,80 (4H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 115.

Ejemplo 260

3-[7-Etil-2-(hidroximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,70-2,82 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,71 (1H, t, J = 5 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,89 (2H, d, J = 5 Hz), 5,98 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,52 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 368.

Ejemplo 261

4-[7-Etil-2-(hidroximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,36-2,53 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 3,86 (1H, t, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,90 (2H, m), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,56 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 382.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 262

5-*[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo*

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46-1,65 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,32-2,44 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,86 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,58-7,68 (3H, m), 7,75-7,82 (1H, m).

MS (ESI^+): m/z 406.

10

Ejemplo 263

4-*[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo*

15

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,64-1,79 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42-2,53 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,91 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2 Hz).

20 MS (ESI^+): m/z 446, 448.

Ejemplo 264

25 3-*[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,32 (2H, m), 2,68-2,90 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, m), 4,89 (2H, s), 6,03 (1H, m), 6,65 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,58 (1H, m), 8,83 (1H, m).

30 MS (ESI^+): m/z 432, 434.

Ejemplo 265

35 4-*[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo*

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,67 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37-2,79 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,77 (1H, t, J = 4 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7 Hz), 4,91 (2H, d, J = 4 Hz), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2 Hz).

40

Ejemplo 266

45 3-*[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo*

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,31 (2H, t, J = 8 Hz), 2,85 (2H, t, J = 8 Hz), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 3,69-3,75 (1H, s a), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,58 (2H, s), 6,00 (1H, d, J = 4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,44-7,46 (2H, m).

50

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 119.

Ejemplo 267

55

N-(2-Aminoetil)-3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanamida

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 2,29 (2H, m), 2,72-3,07 (6H, m), 3,33 (2H, c, J = 7 Hz), 3,49 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 5 Hz), 6,06 (1H, m, a), 6,62 (1H, d, J = 5 Hz), 7,89 (1H, m), 8,55 (1H, m), 8,77 (1H, m).

60

MS (ESI^+) m/z: 460 y 462 (M + H)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 133.

65

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 268

3-{7-Etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(2-pirazinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,39 (2H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 2,88-3,03 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,01 (2H, c, J = 7 Hz), 4,83 (2H, s), 4,90 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,53 (1H, s), 8,42 (1H, m), 8,48-8,55 (3H, m), 8,76 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 460.

Ejemplo 269

3-{7-Etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,88-3,00 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,99 (2H, c, J = 7 Hz), 4,79 (2H, s), 4,86 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,16-7,23 (1H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,68 (1H, m), 8,42 (1H, m), 8,53 (2H, m).

MS (ESI⁺): m/z 459.

Ejemplo 270

4-{7-Etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,80 (2H, m), 2,13-2,25 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,53-2,76 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 4,83 (2H, m), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 5 Hz), 7,53 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,55 (2H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 473.

Ejemplo 271

5-{4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-[(2-pirazinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,58 (4H, m), 2,11 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,65 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 4,82 (2H, s), 4,86 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,62 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,78 (1H, m), 8,51 (2H, m), 8,74 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 498.

Ejemplo 272

5-{4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32-1,66 (4H, m), 2,10 (2H, t, J = 7 Hz), 2,48-2,60 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,66 (2H, s), 4,75 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28 (1H, m), 7,58-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,66-7,80 (2H, m), 8,54 (1H, m), 8,62 (1H, m).

MS (ESI⁺): m/z 497.

Ejemplo 273

5-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,71 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 4,67 (2H, s), 4,78 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 5 Hz), 7,88 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,58 (2H, d, J = 5 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2 Hz).

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 274

5-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,60 (4H, m), 2,15 (2H, t, J = 7 Hz), 2,50-2,68 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 4,78 (2H, s), 5,95 (1H, m), 6,63 (1H, m), 7,24-7,38 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,89 (1H, m), 8,58 (2H, s), 8,64 (1H, s), 8,80 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 551, 553.

10

Ejemplo 275

5-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-pirazinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoato de etilo

15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,62 (4H, m), 2,15 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53-2,72 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,82 (2H, s), 4,86 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,52 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,74 (1H, m), 8,79 (1H, d, J = 2 Hz).

20

MS (ESI⁺): m/z 552, 554.

Ejemplo 276

25

4-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoato de etilo

30 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,80 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,74 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 6 Hz), 7,88 (1H, m), 8,56 (2H, d, J = 6 Hz), 8,57 (1H, m), 8,80 (1H, m).

MS (ESI⁺): m/z 537, 539.

35

Ejemplo 277

4-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoato de etilo

40 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,55-1,82 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,52-2,12 (2H, m), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,28 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, m), 8,54 (2H, m), 8,62 (1H, s), 8,79 (1H, s).

45

Ejemplo 278

4-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoato de etilo

50 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,82 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7 Hz), 4,80 (2H, s), 4,88 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,22 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 8 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,89 (1H, m), 8,55 (2H, m), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

55

MS (ESI⁺): m/z 537 539.

Ejemplo 279

60

4-{4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-pirazinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoato de etilo

65 $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70-1,82 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7 Hz), 2,56-2,76 (2H, m), 3,06 (2H, c, J = 7 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,84 (2H, s), 4,95 (2H, m), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,50 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,79 (1H, m).

MS (ESI⁺): m/z 538, 540.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 280

4-(4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il)butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,46-1,93 (8H, m), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,76 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46-3,56 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 3,83-3,96 (2H, m), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,63 (1H, m), 4,77 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 4 Hz), 6,60 (1H, d, J = 4 Hz), 7,89 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 281

4-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (2H, t, J = 7 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,55-2,67 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,69 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 8,58 (2H, d, J = 6 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 282

3-[4-(3-Clorofenil)-7-etil-2-(metoximetil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

³H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 8 Hz), 1,37 (3H, t, J = 8 Hz), 2,33-2,44 (2H, m), 2,84-2,94 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 8 Hz), 3,45 (3H, s), 4,05 (2H, c, J = 8 Hz), 4,64 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 5 Hz), 6,58 (1H, d, J = 5 Hz), 7,21-7,29 (1H, solapado con CDCl₃), 7,36 (1H, s a), 7,38-7,46 (2H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 137.

Ejemplo 283

5-(4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il)pentanoato de etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,55 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,48-2,66 (12H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,61 (2H, t, J = 5 Hz), 3,66 (2H, s), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 284

4-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(4-tiomorfolinilmetil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,70 (2H, t, J = 7, 7 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7 Hz), 2,50-2,67 (6H, m), 2,86 (4H, t, J = 5 Hz), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,70 (2H, s), 4,05 (2H, c, J = 5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 285

4-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,72 (2H, t, J = 7, 7 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,56-2,69 (6H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,68-3,71 (6H, m), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 286

Ejemplo 287

Una mezcla de ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico (1,07 g), difenilfosforilazida (1,14 g) y Et₃N (0,576 ml) en BuOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una so-

ES 2 291 729 T3

lución ac. de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y AcOEt (20:1 - 3:1) para dar {2-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etil}carbamato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo (450 mg).

{2-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]etil}carbamato de terc-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,31 (9H, s), 1,31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,64 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,10-3,27 (2H, m), 4,40-4,52 (1H, m), 5,89 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,89 (1H, m), 8,53 (1H, m), 8,77 (1H, m).

Ejemplo 288

A una suspensión de NaH al 60% (74 mg) en DMF (3 ml) se le añadió 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo (200 mg) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. A esto se le añadió hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina (234 mg) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua. La capa acuosa se separó, se acidificó a un valor de pH de 3-4 con HCl y se extrajo con AcOEt . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de CHCl_3 y MeOH (100:1 - 20:1) para dar ácido 3-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoico en forma de un polvo amarillo (110 mg).

Ácido 3-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(3-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoico

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,41 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,80-2,98 (2H, m), 3,04 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,70 (2H, s), 4,83 (2H, s), 5,93 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,81 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,87 (1H, m), 8,52 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,63 (1H, s), 8,77 (1H, d, $J = 2$ Hz).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 288.

Ejemplo 289

Ácido 4-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-metoxietoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,72-1,83 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,60-2,77 (2H, m), 3,03 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,77 (2H, m), 4,75 (2H, s), 5,93 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,92 (1H, m), 8,56 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2$ Hz).

MS (ESI^-): m/z 474, 476, MS (ESI^+): m/z 476, 478.

Ejemplo 290

Ácido 3-{4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}propanoico

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,38 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,48-2,62 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,05 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,82 (2H, s), 4,88 (2H, s), 5,94 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,77 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,90 (1H, m), 8,56 (2H, m), 8,80 (1H, m).

MS (ESI^+): m/z 495, 497.

Ejemplo 291

A una suspensión de NaH al 60% (695 mg) en DMF (3 ml) se le añadió 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (200 mg) con refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. A esto se le añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (659 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y AcOEt (20:1 - 1:1) para dar 4-morfolinacarboxilato de [4-(5-bromo-3-piridinil)-3-(5-etoxi-5-oxopentil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il]metilo en forma de un aceite amarillo (75 mg).

ES 2 291 729 T3

4-Morfolinacarboxilato de [4-(5-bromo-3-piridinil)-3-(5-etoxi-5-oxopentil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il]metilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,60 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,42-2,54 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,53-3,37 (4H, m), 3,63-3,78 (4H, m), 4,09 (2H, c, J = 7 Hz), 5,33 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 4 Hz), 7,87 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 573, 575.

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 291.

Ejemplo 292

3-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-2-({[(dimetilamino)carbonil]oxi}metil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 2,37 (2H, t, J = 7 Hz), 2,82-2,93 (2H, m), 2,97 (6H, s), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,32 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4 Hz), 7,88 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 293

A una solución de hidruro sódico (93,1 mg) en DMF (4 ml) se le añadió 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-(hidroximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo (150 mg) con refrigeración con agua enfriada con hielo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A esto se le añadió hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (196 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de CHCl₃-MeOH = 30-1 para dar ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico (18 mg) en forma de un sólido amarillo.

Ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33 (2H, t, J = 7 Hz), 2,84-2,91 (2H, m), 3,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,73 (2H, s), 4,82 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 5 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36-7,38 (3H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 8,41 (2H, d, J = 5 Hz).

MS (m/z) 450 (M+H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 293.

Ejemplo 294

Ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-[(2-pirazinilmetoxi)metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42; (2H, t, J = 7 Hz), 2,91-2,97 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,83 (2H, s), 4,90 (2H, s), 5,96 (2H, d, J = 5 Hz), 6,62 (2H, d, J = 5 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,43-7,44 (2H, m), 8,51-8,53 (2H, m), 8,75 (1H, s).

Ejemplo 295

Una mezcla de 5-[2-(bromometil)-4-(3-cianofenil)-7-etilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo (70,0 mg), fenol (21,1 mg) y carbonato potásico (31,0 mg) en N,N-dimetilformamida se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-(fenoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo en forma de una goma amarilla (77,5 mg, 108%).

5-[4-(3-Cianofenil)-7-etil-2-(fenoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,53 (7H, m), 2,07 (2H, m), 2,54 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7 Hz), 5,24 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80-7,01 (3H, m), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (2H, t, J = 9 Hz), 7,55-7,63 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, m).

MS (ESI⁺): m/z 482 (M + H)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 16.

ES 2 291 729 T3

Preparación 216

2-[(5-Bromo-3-piridinil)carbonil]-4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,96-1,10 (3H, m), 3,23 (1,5H, s), 3,49 (1,5H, s), 4,00-4,34 (4H, m), 4,57 (1H, s), 8,00 (0,5H, s a), 8,23 (0,5H, s a), 8,60-8,91 (2H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 77.

10

Preparación 217

4-Metoxi-3-oxobutanoato de etilo

- 15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, J = 8 Hz), 3,42 (3H, s), 3,51 (2H, s), 4,09 (2H, s), 4,20 (2H, c, J = 8 Hz).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 11.

20 Ejemplo 296

4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

- 25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,04 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 3,06 (2H, c, J = 8 Hz), 3,39 (3H, s), 4,10 (2H, c, J = 8 Hz), 4,76 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 5 Hz), 7,96 (1H, s a), 8,61 (1H, s a), 8,78 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI^+): m/z 418,420 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 41.

30

Ejemplo 297

Ácido (2E)-3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrílico

- 35 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 3,07 (2H, c, J = 8 Hz), 3,51 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 15 Hz), 6,27 (1H, d, J = 5 Hz), 6,74 (1H, d, J = 5 Hz), 7,68 (1H, d, J = 15 Hz), 7,93 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2 Hz).

- 40 MS (ESI^+): m/z 416, 418 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 80.

45 Ejemplo 298

(2E)-3-[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrilato de etilo

- 50 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,21 (3H, t, J = 8 Hz), 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 3,06 (2H, c, J = 8 Hz), 3,51 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 8 Hz), 4,64 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 15 Hz), 6,24 (1H, d, J = 5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 15 Hz), 7,91 (1H, s a), 8,57 (1H, s a), 8,70 (1H, s a).

MS (ESI^+): m/z 444, 446 (M + H).

- 55 El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 108.

Ejemplo 299

- 60 *[4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol*

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 3,05 (2H, c, J = 8 Hz), 3,45-3,55 (4H, m), 4,40 (2H, d a, J = 7 Hz), 4,77 (2H, s a), 6,22 (1H, d, J = 5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5 Hz), 8,11 (1H, m), 8,74 (1H, s a), 8,80 (1H, d, J = 2 Hz).

- 65 MS (ESI^+): m/z 376, 378 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 111.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 300

Ácido 4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 3,06 (2H, c, J = 8 Hz), 3,44 (3H, s), 4,82 (2H, s), 6,36 (1H, d, J = 5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5 Hz), 8,09 (1H, s a), 8,65 (1H, s a), 8,72 (1H, s a).

MS (ESI⁺): m/z 390, 392 (M + H).

Ejemplo 301

Ácido 4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,70 (3H, s), 3,06 (2H, c, J = 8 Hz), 6,26 (1H, d, J = 5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 5,1 Hz), 7,43 (1H, s a), 8,50 (1H, d, J = 5 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 316 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 125.

Ejemplo 302

4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 8 Hz), 2,81 (3H, s), 3,09 (2H, c, J = 8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 5 Hz), 7,34 (1H, d a, J = 5 Hz), 7,46 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 5 Hz), 9,76 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 300 (M + H).

Ejemplo 303

4-(5-Bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 8 Hz), 3,14 (2H, c, J = 8 Hz), 3,55 (3H, s), 4,94 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 5 Hz), 7,95 (1H, s a), 8,12 (1H, s a), 8,84 (1H, s a), 9,85 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 374,376 (M + H).

Ejemplo 304

Una solución de oxícloruro de fósforo (241 mg, 1,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (428 mg, 1,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó durante 45 min. Como aún quedaba material de partida, se añadió una solución de oxícloruro de fósforo (621 mg, 0,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla resultante se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y bicarbonato sódico saturado. Toda la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar un aceite de color azul. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano = de 1-20 a 1-10 produjo 4-(4-fluorofenil)-7-formil-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo (360 mg, 77,5%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,02 (3H, t, J = 7 Hz), 1,41 (6H, d, J = 7 Hz), 3,29 (1H, septuplete, J = 7 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20 (2H, t, J = 9 Hz), 7,45-1,51(3H, m), 10,56 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 355 (M + H)

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 16.

ES 2 291 729 T3

Preparación 218

4-Metoxi-2-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-3-oxobutanoato de etilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,97,1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,40 (3H, s), 3,24, 3,35, 3,49 (3H, s), 3,98-4,20 (2H, m), 4,11, 4,20, 4,54 (2H, s), 5,70 (1H, s), 7,67, 7,92, 8,02, 8,50-8,66, 8,77, 8,89 (3H, m).

Preparación 219

- 10 *2-[(5-Cloro-3-piridinil)carbonil]-4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo*

- ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,00,1,06,1,28,1,35 (3H, t, $J = 7$ Hz), 3,23, 3,43, 3,49 (3H, s), 4,05-4,33 (2H, m), 4,56 (2H, s), 7,85, 8,05, 8,22, 8,29, 8,58-8,82, 8,85, 9,01, 9,10 (3H, m).
- 15

Preparación 220

- A una suspensión de litio (316 mg) en éter (10 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilo (2,50 g) en éter (10 ml) durante 20 min en un baño de metanol-hielo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 0,5 horas en un baño de hielo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. A la mezcla se le añadió una solución de triisopropoxiborano (5,05 g) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico. El disolvente orgánico se retiró por evaporación y la solución residual se extrajo con éter (30 ml, cinco veces). El extracto combinado se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para dar un sólido blanco (968 mg). El sólido se trituro en hexano frío para dar ácido ciclopropilborónico en forma de un polvo blanco (789 mg).
- 20
- 25

Ácido ciclopropilborónico

- 30 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ -0,40 (1H, m), 0,32 (2H, m), 0,39 (2H, m), 7,28 (2H, s).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 11.

Ejemplo 305

7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

- 40 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,99 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,41 (3H, s), 3,06 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,38 (3H, s), 4,06 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,75 (2H, s), 6,33 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,61 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 354.

Ejemplo 306

4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo

- 50 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7$ Hz), 3,06 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,39 (3H, s), 4,09 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,76 (2H, s), 6,33 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 2, 2$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2$ Hz).

- 55 MS (m/z) 374 ($M+1$).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 41.

Ejemplo 307

Ácido (2E)-3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrílico

- 65 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,43 (3H, s), 3,07 (2H, c, $J = 7$ Hz), 3,51 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,97 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,27 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 16$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2$ Hz).

MS (ESI^+): m/z 352.

ES 2 291 729 T3

Ejemplo 308

Ácido (2E)-3-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrílico

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 3,51 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 16 Hz), 6,27 (1H, d, J = 4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 16 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (m/z) 400 (M+1).

Ejemplo 309

Ácido 4-[4-(5-ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,78 (2H, m), 1,10 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,23 (2H, m), 2,62 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,65 (2H, c, J = 7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5 Hz), 7,36 (1H, m), 8,41 (1H, m), 8,47 (1H, m).

Ejemplo 310

Ácido 5-[4-(5-ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,75 (2H, m), 1,08 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,57 (4H, m), 1,96 (1H, m), 2,18 (2H, m), 2,51 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 4,61 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5 Hz), 7,34 (1H, m), 8,39 (1H, m), 8,50 (1H, m).

Ejemplo 311

Ácido 3-[4-(5-ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,76 (2H, m), 1,08 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,95 (1H, m), 2,48 (2H, m), 2,87 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47 (3H, s), 4,66 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,35 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,48 (1H, m).

Ejemplo 312

Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-oxopentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 1,73-1,85 (2H, m), 2,26 (2H, t, J = 8 Hz), 2,36 (2H, t, J = 8 Hz), 2,46 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5 Hz), 7,34 (1H, d a), 7,45 (1H, s a), 8,53 (1H, d, J = 6 Hz).

Ejemplo 313

Ácido (2E)-3-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrílico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,67 (3H, s), 3,05 (2H, c, J = 8 Hz), 5,79 (1H, d, J = 15 Hz), 6,19 (1H, d, J = 5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5 Hz), 7,24-7,29 (1H, solapado con CDCl₃), 7,40 (1H, s a), 7,51 (1H, d, J = 15 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 79.

Ejemplo 314

(2E)-3-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrilato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 2,65 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 8 Hz), 5,76 (1H, d, J = 15 Hz), 6,16 (1H, d, J = 5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 5 Hz), 7,24-7,29 (1H, solapado con CDCl₃), 7,40 (1H, s a), 7,53 (1H, d, J = 15 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

ES 2 291 729 T3

MS (ESI⁺): m/z 370 (M + H).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 80.

Ejemplo 315

(2E)-3-[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrilato de etilo

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 3,51 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 16 Hz), 6,24 (1H, d, J = 4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 16 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 96.

Ejemplo 316

Cloruro de 4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbonilo

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 244.

Ejemplo 317

7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 3,12 (2H, c, J = 7 Hz), 3,56 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 4 Hz), 7,62 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,79 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 310.

Ejemplo 318

4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7 Hz), 3,12 (2H, c, J = 7 Hz), 3,54 (3H, s), 4,94 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2 Hz), 9,85 (1H, s).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 258.

Ejemplo 319

[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,43 (3H, s), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,52 (3H, s), 4,37-4,31 (2H, a), 4,66-4,78 (2H, a), 6,20 (1H, d, J = 4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4 Hz), 7,75 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,60 (1H, s).

MS (ESI⁺): m/z 312.

Ejemplo 320

[4-(5-Cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metanol

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 3,05 (2H, c, J = 7 Hz), 3,53 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 6 Hz), 4,77 (2H, s), 6,22 (1H, d, J = 4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 4 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 2, 2 Hz), 8,69-8,71 (2H, m).

MS (m/z) 332 (M+1).

Ejemplo 321

Una mezcla de 7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbaldehído (48 mg) y (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (56,8 mg) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

ES 2 291 729 T3

una mezcla de hexano y AcOEt (5:1 - 2:1) para dar (2E)-3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrilato de etilo en forma de un polvo amarillo (30 mg).

(2E)-3-[7-Etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]acrilato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,07 (2H, c, J = 7 Hz), 3,51 (3H, s), 4,12 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 16 Hz), 6,24 (1H, d, J = 4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 16 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2 Hz).

MS (ESI⁺): m/z 380.

Ejemplo 322

A una mezcla de 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo (75,0 mg), ácido ciclopropilborónico (18,2 mg), triciclohexilfosfina (4,57 mg) y fosfato potásico (104 mg) en tolueno-agua (1 ml, 0,2 ml) se le añadió acetato de paladio (1,83 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a 100°C. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos = 1-3) produjo 4-[4-(5-ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo en forma de una goma amarilla (60,9 mg).

4-[4-(5-Ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,76 (2H, m), 1,07 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 1,68 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,17 (2H, m), 2,56 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,03 (2H, c, J = 7 Hz), 4,65 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 5 Hz), 7,30 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,51 (1H, m).

El(los) siguiente(s) compuesto(s) se obtuvo(obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 322.

Ejemplo 323

5-[4-(5-ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,76 (2H, m), 1,08 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,57 (7H, m), 1,96 (1H, m), 2,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,53 (2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7 Hz), 4,62 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5 Hz), 7,29 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,52 (1H, m).

Ejemplo 324

3-[4-(5-Ciclopropil-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,76 (2H, m), 1,08 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,97 (1H, m), 2,38 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 3,46 (3H, s), 4,04 (2H, c, J = 7 Hz), 4,64 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5 Hz), 7,29 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,53 (1H, m).

Ejemplo 325

A un matraz de 3 bocas que contenía el par Zn-Cu se le añadió una solución de 4-yodobutanoato de etilo (369 mg) en tolueno (3 ml) y N,N-dimetilacetamida (0,2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y después a 60°C durante 3 h. Se añadió una suspensión de tetraquis (trifenilfosfina)paladio (44 mg) en tolueno (0,5 ml) y se agitó durante 5 min. Después de la retirada del baño de aceite, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbonilo (212 mg) en DCM (1 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre AcOEt y H₂O. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gel de sílice, 80 ml) eluyendo con hexano-AcOEt = 10-1 y 5-1 para dar 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-oxopentanoato de etilo en forma de un material amorfo de color amarillo (343 mg).

5-[4-(2-Cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-oxopentanoato de etilo

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,38 (3H, t, J = 8 Hz), 1,71-1,84 (2H, m), 2,17 (3H, t, J = 8 Hz), 2,32 (3H, t, J = 8 Hz), 2,46 (3H, s), 3,04 (2H, c, J = 8 Hz), 4,06 (2H, c, J = 8 Hz), 6,32 (1H, d, J = 5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 5, 1), 7,46 (1H, s a), 8,53 (1H, d, J = 5 Hz).

Ejemplo 326

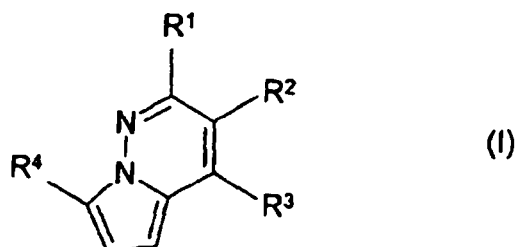
A una solución de ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-oxopentanoico (47 mg) en EtOH (1 ml) se le añadió borohidruro sódico (5 mg) en un baño de hielo-agua en una atmósfera de N₂. Después de 10 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió más cantidad de borohidruro sódico (5 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre CHCl₃ y H₂O. La capa acuosa se extrajo dos veces con CHCl₃. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por TLC-p (CHCl₃-MeOH = 10-1) para dar ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-hidroxipentanoico en forma de un material amorfo de color amarillo (28 mg).

Ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-5-hidroxipentanoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 8 Hz), 1,46-1,83 (3H, m), 1,95 (1H, m), 2,70 (3H, s a), 3,01 (2H, c, J = 8 Hz), 4,63 (1H, m), 5,85 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 5 Hz), 7,18-7,29 (1H, solapado con CDCl₃), 7,34 (1H, d, J = 2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5 Hz).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que

R^1 es (1) mono- o dialquil(inferior)amino,

(2) fenilo,

(3) un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo y piridinilo, o

(4) alquilo inferior opcionalmente sustituido con (i) alcoxi inferior o (ii) un grupo heteromonocíclico de 5 o 6 miembros, saturado, seleccionado del grupo que consiste en piperazinilo y morfolinilo, donde alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con cicloalquilo(inferior) o piridinilo,

R^2 es R^7 o $-A^2-R^7$, donde

A^2 es $-(CH_2)_n-$ o $-(CH=CH)_m-$ [donde n es un número entero que puede variar de 2 a 6 y m es un número entero de 1 o 2], y

R^7 es hidrógeno, alquilsulfonilo inferior, carboxi, carboxi esterificado o piridinilo,

R^3 es (1) fenilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), alcoxi inferior, halógeno, ciano o carbamoilo; o

(2) quinolinilo; o piridinilo sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo(inferior), alcoxi inferior, carbamoilo o halógeno, y

R^4 es alquilo inferior,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un profármaco de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^1 es fenilo, pirrolilo, isooxazolilo, furanilo, tienilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior, piperazinilo o morfolinilo, donde el grupo alcoxi inferior está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (inferior) o piridinilo,

R^2 es $-(CH_2)_p-R^7$, donde n es un número entero que puede variar de 2 a 5, y R^7 es carboxi o carboxi esterificado, y

R^3 es (1) fenilo sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, halógeno, ciano o carbamoilo; o

(2) piridinilo sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo (inferior), alcoxi inferior, carbamoilo o halógeno.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

(1) 3-[7-etil-2-metil-3-(4-piridinil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo,

(2) 3-[7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo,

(3) 4-[7-etil-2-metil-3-(metilsulfonil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzonitrilo,

(4) 3-[7-etil-2-(2-furil)pirrolo[1,2-b]piridazin-4-il]benzamida,

- (5) 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo,
- (6) 2-[[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]metil]-1,3-propanodiol,
- (7) ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-propanoico,
- (8) ácido 5-[7-etil-2-metil-4-(6-quinolinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-pentanoico,
- (9) ácido 5-[4-(2-cloro-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-pentanoico,
- (10) ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (11) ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (12) ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
- (13) ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (14) (2E)-3-[7-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-propenoato de etilo,
- (15) ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico,
- (16) ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
- (17) ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,
- (18) ácido 5-[2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (19) ácido 5-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)-metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico,
- (20) ácido 4-{4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)-metil]pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}butanoico,
- (21) ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,
- (22) ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,
- (23) ácido 5-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico, o
- (24) ácido 5-{4-(3-cianofenil)-7-etil-2-[(4-piridinilmetoxi)metil]-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

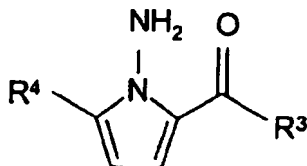
- (1) 5-[4-(3-cianofenil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoato de etilo,
- (2) ácido 3-[4-(3-clorofenil)-7-etil-2-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
- (3) ácido 5-[4-(2-cloro-4-piridinil)-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]-pentanoico,
- (4) ácido 5-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (5) ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (6) ácido 3-[7-etil-2-(metoximetil)-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
- (7) ácido 5-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(4-morfolinilmetil)-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (8) ácido 6-{4-[4-(aminocarbonil)fenil]-7-etil-2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}hexanoico,
- (9) ácido 3-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]propanoico,
- (10) ácido 4-[4-(5-bromo-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico,
- (11) ácido 5-[2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico,
- (12) ácido 5-{7-etil-4-(5-metil-3-piridinil)-2-[(4-piridinilmetoxi)-metil]-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il}pentanoico,

(13) ácido 4-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]butanoico, o

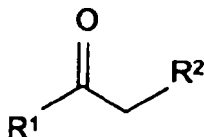
(14) ácido 5-[4-(5-cloro-3-piridinil)-7-etil-2-(metoximetil)pirrolo[1,2-b]piridazin-3-il]pentanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende

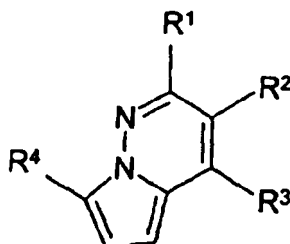
(1) la reacción de un compuesto (II) de fórmula general



[en la que R³ y R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1] o una sal del mismo con un compuesto (III) de fórmula general

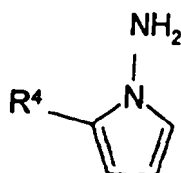


[en la que R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1] o una sal del mismo, para obtener un compuesto (I) de fórmula general

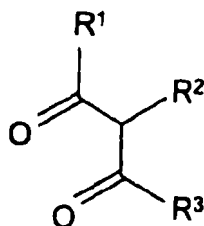


[en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1] o una sal del mismo, o

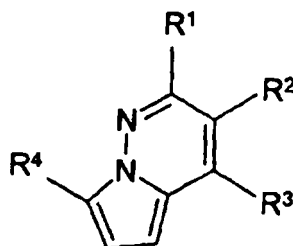
(2) la reacción de un compuesto (V) de fórmula general



[en la que R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1] o una sal del mismo con un compuesto (VI) de fórmula general



[en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1] o una sal del mismo, para obtener un compuesto (I) de fórmula general



[en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1] o una sal del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6, para inhibir la actividad de la enzima fosfodiesterasa IV (PDE-IV) y/o inhibir la producción del factor de necrosis tumoral (TNF).

8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6, para la prevención o tratamiento de enfermedades para las que es relevante la terapia con un inhibidor de PDE-IV o inhibidor de la producción de TNF.

9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6, para la prevención o tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad fibrótica, hepatitis aguda y fulminante, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica), hepatitis crónica (viral o no viral), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino, dermatitis atópica, enfermedad de Alzheimer e infección viral.

10. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades para las que es relevante la terapia con un inhibidor de PDE-IV o un inhibidor de la síntesis de TNF.

11. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad fibrótica, hepatitis aguda y fulminante, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica), hepatitis crónica (viral o no viral), cirrosis hepática, hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino, dermatitis atópica, enfermedad de Alzheimer e infección viral.