

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 627**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2014** **PCT/EP2014/000316**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014** **WO14121931**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2014** **E 14703537 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** **EP 2953944**

54 Título: **Derivados de amidas piridazinona**

30 Prioridad:

07.02.2013 EP 13154390

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

JORAND-LEBRUN, CATHERINE;
KULKARNI, SANTOSH y
CROSIGNANI, STEFANO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 634 627 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amidas piridazinona

La presente invención proporciona derivados de amidas piridazinona de fórmula (I) como inhibidores de IRAK y su uso en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con la sobreexpresión de IRAK, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica.

Antecedentes

Las quinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y desempeñan una función importante en todos los aspectos de la fisiología de las células eucariotas. En especial, las proteína quinasas y las lípido quinasas participan en la señalización que controla la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos como factores de crecimiento, citoquinas o quimioquinas. En general, las proteína quinasas se clasifican en dos grupos, las que fosforilan preferentemente restos tirosina y las que fosforilan preferentemente restos serina y/o treonina.

Las quinasas son objetivos terapéuticos importantes para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), como las quinasas que están implicadas en la organización de las respuestas inmunitarias innata y adquirida. Son quinasas objetivo de especial interés los miembros de la familia IRAK.

Las quinasas asociadas al receptor de interleuquina-1 (IRAK, por sus siglas en inglés) están críticamente implicadas en la regulación de redes de señalización intracelular que controlan la inflamación (Ringwood y Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). Las IRAK se expresan en muchos tipos celulares y pueden mediar señales desde diferentes receptores celulares, como los receptores similares a toll (TLR). Se cree que IRAK4 es la proteína quinasa inicial activada después del receptor de interleuquina-1 (IL-1) y de todos los receptores similares a toll (TLR), excepto TLR3, y que inicia la señalización en el sistema inmunitario innato a través de la rápida activación de IRAK1 y la activación más lenta de IRAK2. IRAK1 fue la primera en identificarse mediante purificación bioquímica de la actividad quinasa dependiente de IL-1 que coimmunoprecipita con el receptor de tipo 1 de la IL-1 (Cao y col., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 se identificó mediante la investigación de secuencias homólogas a IRAK1 en la base de datos de etiquetas de secuencias expresadas (EST) en humanos (Muzio y col., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (también denominada IRAKM) se identificó usando una secuencia EST que codifica un polipéptido con homología significativa con IRAK1 para hacer un cribado de una biblioteca de ADNc de leucocitos de sangre periférica activados con fitohemaglutinina (Wesche y col., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 se identificó buscando en una base de datos secuencias similares a IRAK y PCR de una biblioteca de ADNc universal (Li y col., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8): 5567-5572).

Los ratones que expresan un mutante catalíticamente inactivo de IRAK4 en lugar de la quinasa natural son completamente resistentes al choque septicémico desencadenado por varios agonistas de TLR y tienen alterada su respuesta a IL-1. Los niños que carecen de actividad IRAK4 debido a un defecto genético sufren infección recurrente por bacterias piogénicas. Parece que las TLR y los IL-1R dependientes de IRAK son vitales para la inmunidad infantil frente a algunas bacterias piogénicas, pero en adultos tienen una función redundante en la inmunidad protectora frente a la mayoría de las infecciones. Por tanto, los inhibidores de IRAK4 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas en adultos sin hacerles demasiado susceptibles a infecciones bacterianas y víricas (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8). Se han desarrollado inhibidores potentes de IRAK4 (Buckley y col., 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18(12): 3656-60). IRAK1 es esencial para la activación mediada por TLR7 y por TLR9 de IRF7 y la producción de interferón alfa (IFN- α), lo que sugiere que los inhibidores de IRAK1 pueden ser útiles para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). IRAK2 se activa después de IRAK4 y está implicada en la producción de citoquinas proinflamatorias. Por tanto, los inhibidores de IRAK2 pueden ser útiles para enfermedades inflamatorias.

En el documento EP1604984 se describen fenilpiridazinas que tienen actividad inhibidora frente a la producción de IRAK.

Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I).

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que son adecuados para el uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con IRAK. Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de IRAK en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

También se proporcionan métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son selectivos de IRAK-4 y/o IRAK-1 sobre las otras isoformas.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un kit o set que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Preferiblemente, el kit consta de envases independientes de:

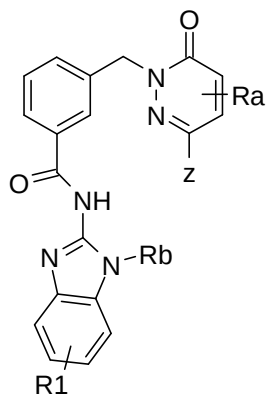
(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

También se proporciona un proceso para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención:

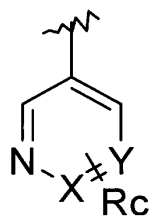
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

Z indica un grupo



donde

X es CH o N,

Y es CH o N,

Ra, Rc, R1 indican independientemente entre sí H, Hal o A1,

Rb es H o alquilo

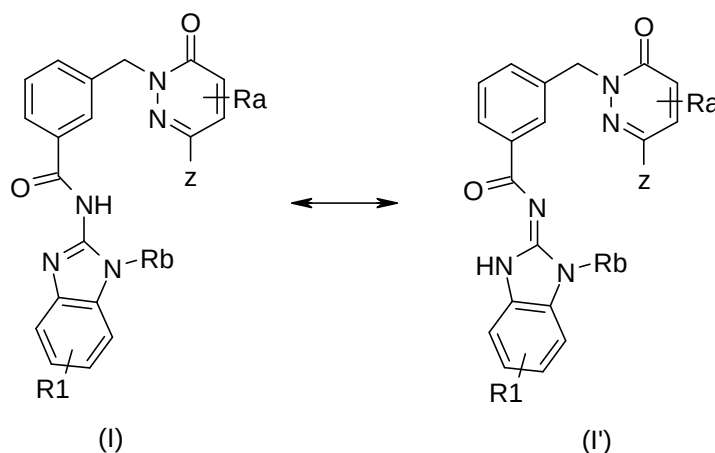
A1 es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, como por ejemplo de 1 a 7, átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, ORb, COORb, CN o N(Rb)₂ y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 5 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, CO, NRb o S, SO, SO₂, 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno, -CH=CH- o -C≡C-,

y

Hal indica F, Cl, Br, I

y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 La presente invención incluye en particular la forma tautomérica (I'):



Si no se indica lo contrario, alquilo indica una cadena de carbonos con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente con 1 a 8 átomos de carbono y, más preferiblemente, con 1 a 6 átomos de carbono. Alquilo muy preferiblemente indica metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1, 2 o 3 metilbutilo, 1,1, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1, 2, 3 o 4 metilpentilo, 1,1, 1,2, 1,3, 2,2, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1 o 2 etilbutilo, 1 etil-1-metilpropilo, 1 etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

El grupo Oalquilo indica preferiblemente metoxi o etoxi.

R es preferiblemente metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

Ra es preferiblemente H, Hal ORd o alquilo, donde Rd es H, alquilo o CORb.

20 R1 indica preferiblemente H, alquilo, Hal, Oalquilo, ORd, o (CH₂)_nCONHRb o (CH₂)_nCOORb, donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y Rb es como se define anteriormente y, donde Rd es H, alquilo o CORb.

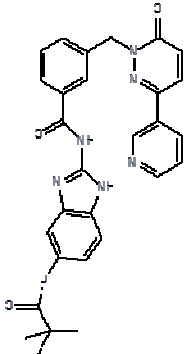
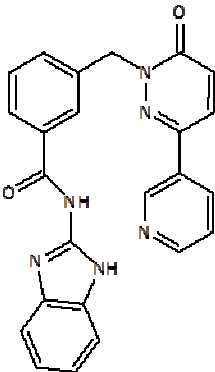
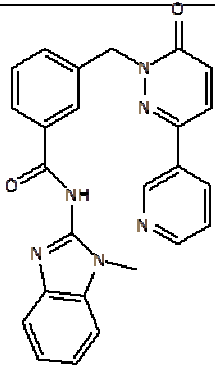
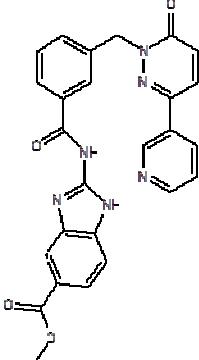
Rb es preferiblemente H, metilo o etilo.

Z preferiblemente indica piridinilo o pirimidinilo.

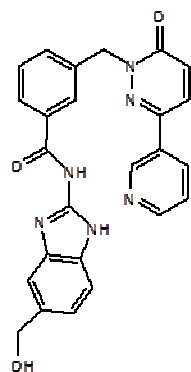
25 Anteriormente y a continuación, todos los radicales e índices tienen el significado indicado en la fórmula (I), siempre que no se establezca expresamente otra cosa.

En general, los compuestos de fórmula I son los más preferidos cuanto más sustituyentes preferidos porten.

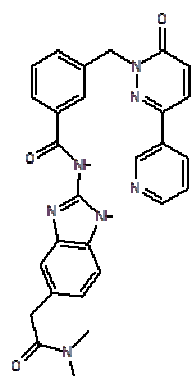
Los compuestos preferidos 1 a 17 de fórmula I se proporcionan a continuación junto con sus actividades (los valores de IC₅₀ se obtuvieron según los ensayos enzimáticos para IRAK1 e IRAK4 descritos en el ejemplo 18):

Ejemplo	Compuesto	IC ₅₀ IRAK1	IC ₅₀ IRAK4
1		**	***
2		***	**
3		nd	*
4		nd	*

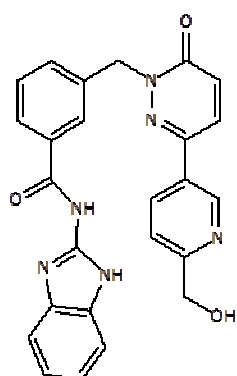
5



6

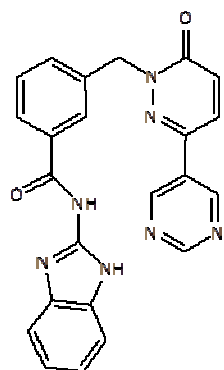


7



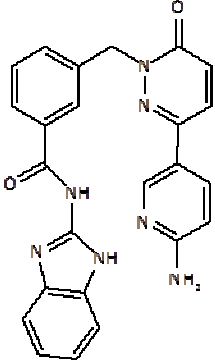
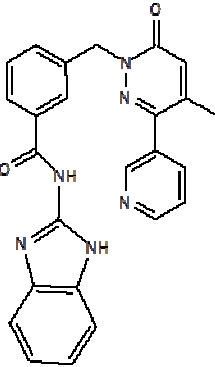
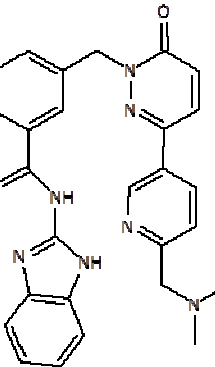
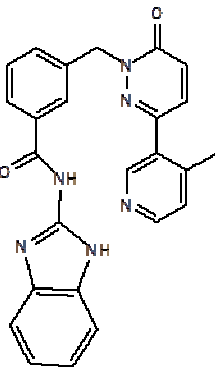
nd

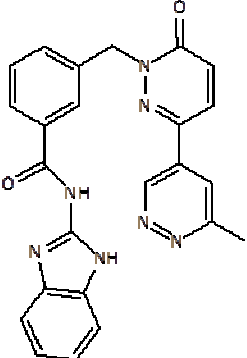
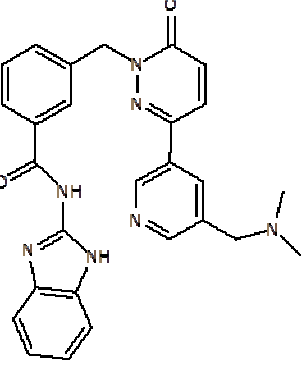
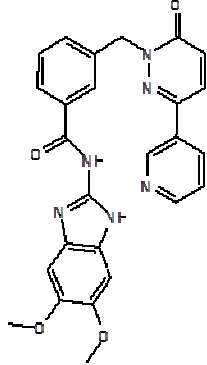
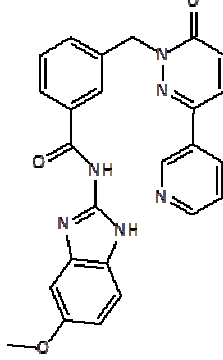
8

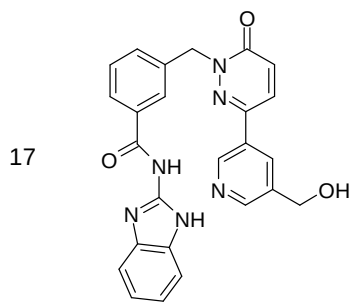


**

**

9		***	***
10		**	nd
11		*	*
12		***	**

13		**	**
14		nd	*
15		**	***
16		***	**



*: $1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 5 \mu\text{M}$

5 **: $0,1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$

***: $\text{IC}_{50} < 0,1 \mu\text{M}$

nd: no determinado

10 Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas usadas a continuación:

Ac (acetilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), dba (dibencilidenacetona), Bu (butilo), tBu (terc-butilo), DCE (dicloroetano), DCM (diclorometano), DIEA (di-isopropil etilamina), DMA (dimetil acetamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida), Dppf (1,1'-bis (difetil fosfina ferroceno)), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), g (gramo), cHex (ciclohexano), HATU (fosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilén]-N-metilmetanaminohexafluoro), HBTU (hexa-fluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), h (hora), CL (cromatografía líquida), LDA (diisopropilamina de litio), LiHMDS (bis-(trimetilsilil)amida de litio), MHz (megahercio), MeOH (metanol), min (minuto), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), pf (punto de fusión), EM (espectrometría de masas), MO (microondas), NMM (N-metilmorfolina), NMP (N-metilpirolidina), RMN (resonancia magnética nuclear), T/N (toda la noche), PBS (solución salina tamponada con fosfato), PPh₃ (trifenilfosfina), TA (temperatura ambiente), TEA (triethyl amina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), oTol (orto-tolilo), T3P (anhídrido propilfosfónico), UV (ultravioleta).

En general, los compuestos según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente asequibles. Si estas materias primas no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, siendo apreciados estos factores por los expertos en la materia. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos más adelante en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I). Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como las temperaturas, solventes o correactivos, se proporcionan solo como ejemplos y no son restrictivos. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

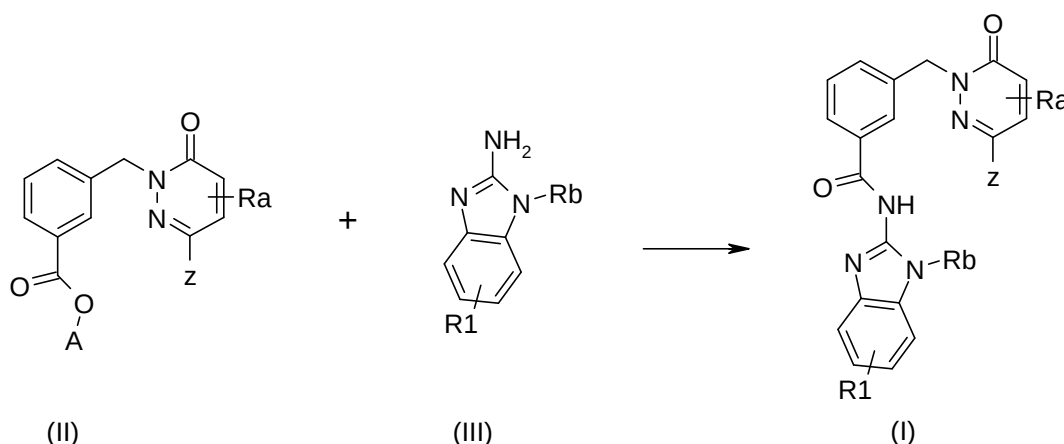
Dependiendo de la naturaleza de R¹, R^a, R^b, X, Y y Z se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes R¹, R^a, R^b, X, Y y Z son como se define anteriormente en la descripción siempre que no se mencione lo contrario.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse conjugando un compuesto de ácido carboxílico de fórmula general (II) donde A es H, Li, Na o K y un aminobenzimidazol de fórmula general (III) donde R¹ y R^b son como se define anteriormente como se describe en el esquema 1. Los protocolos generales para

dicha reacción se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Pueden usarse agentes de conjugación convencionales, como HBTU, EDC, T3P o clorofornato de isobutilo en presencia o no de un aditivo como HOBt y una base como DIEA, TEA o NMM en un solvente adecuado como DMF, acetonitrilo, THF o DCM a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a 50 °C. Alternativamente, un derivado de ácido carboxílico (como cloruro de acilo) puede conjugarse con el amino-bencimidazol, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de una base como piridina o DIEA en un solvente adecuado como tolueno, DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a TA, preferiblemente a TA, durante varias horas.

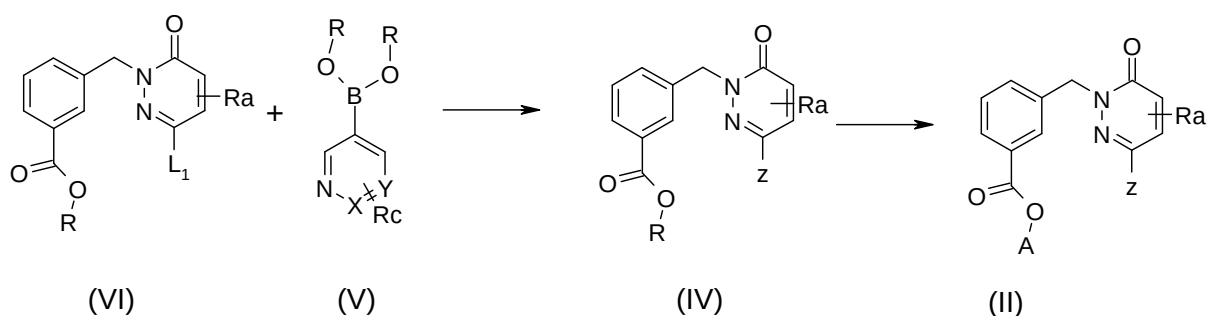
10

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (II) donde A es H o Li, Na o K y R^a y Z son como se define anteriormente pueden prepararse en dos pasos mediante la reacción de conjugación de Suzuki-Miyaura entre una piridazinona de fórmula general (VI) donde L₁ es halógeno o un grupo trifluorometanosulfonato y R es un grupo alquilo y un ácido o éster borónico de fórmula (V) donde R es un grupo alquilo para obtener un éster de fórmula general (IV) donde R es un grupo alquilo seguido de un hidrólisis del éster (IV) en el ácido o sal de ácido (II) como se indica en el esquema 2. Los protocolos generales para la reacción de conjugación de Suzuki-Miyaura se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para realizar dicha conjugación (véase por ejemplo, Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577). En un procedimiento típico, una piridazinona de fórmula general (VI) y un ácido o éster borónico de fórmula (V) se calientan en un solvente adecuado, como THF, tolueno, DMF o dioxano, en presencia o ausencia de agua como cosolvente, en presencia de una base como Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, CsF, con un catalizador apropiado, como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), Pd(PPh₃)₄ o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio(II), Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(Cl)₂(PPh₃)₂ o Pd/C en presencia o ausencia de un ligando adicional, como por ejemplo, pero sin limitaciones, P(tBu)₃, P(oTol)₃, PPh₃, BINAP. Esta reacción de conjugación puede realizarse a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 150 °C, preferiblemente a aproximadamente 120 °C durante unos minutos a unas horas, posiblemente con irradiación de microondas. La hidrólisis del éster (IV) puede realizarse, por ejemplo, usando HCl, H₂SO₄, o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Se obtiene una forma ácido o sal dependiendo del tratamiento de reacción seleccionado (condiciones básicas o ácidas).

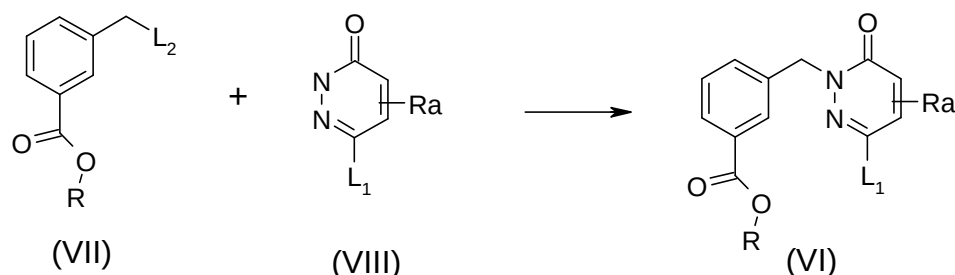
Esquema 2



Los aminobencimidazoles de fórmula general (III) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden sintetizarse siguiendo procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, los descritos en *J. Org. Chem.* 1977, 42, 542 o *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16, 2842–2845.

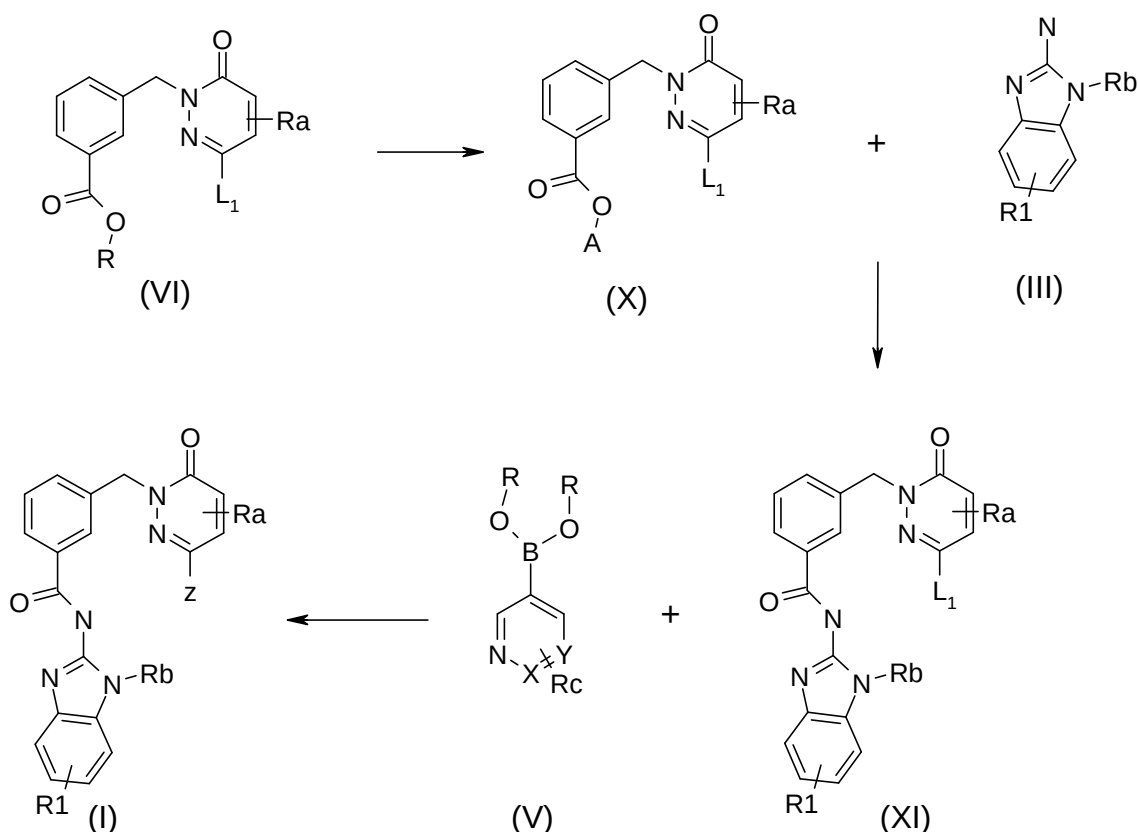
Los compuestos de fórmula (VI) donde R^a , L_1 y R son como se define anteriormente pueden prepararse mediante alquilación de una piridazinona de fórmula general (VIII) donde R^a y L_1 son como se define anteriormente con un compuesto de fórmula general (VII) donde R es como se define anteriormente y L^2 es un grupo saliente como bromo, cloro, yodo, un alquilsulfonato o cualquier otro grupo saliente adecuado conocido por los expertos en la materia o un grupo OH como se indica en el esquema 3. Los protocolos generales para dicha transformación se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. En un procedimiento típico, un compuesto de fórmula (VII), donde L^2 es un grupo saliente, se trata con una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, NaH, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LDA, LiHMDS, preferiblemente NaH, y con una piridazinona de fórmula (VIII), en un solvente adecuado como THF, dioxano, DMF, DMA, a una temperatura de entre $-20^\circ C$ y aproximadamente $150^\circ C$ durante un tiempo de entre unos minutos y unas horas. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI), donde R^a , L_1 y R son como se define anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula (VII) donde L^2 es un grupo OH con una piridazinona de fórmula (VIII) usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia para una reacción de Mitsunobu (véase, por ejemplo, Hughes, D. L. *Organic Reactions* (New York), 1992, 42, 335-656; Reynolds, A. J.; Kassiou, M. *Current Organic Chemistry*, 2009, 13 (16); 1610-1632). Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de una fosfina, de entre otros $P(tBu)_3$, $PPBu_3$, $P(oTol)_3$, PPh_3 , en presencia de un azadicarboxilato, como por ejemplo, pero sin limitaciones, dietilazadicarboxilato, diisopropilazadicarboxilato, tetrametilazodicarboxamida, en un solvente como THF, dioxano, DCM, DCE, a una temperatura entre $-20^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un tiempo de entre unos minutos y unas horas.

Esquema 3



Alternativamente, el compuesto de fórmula general (I) puede prepararse usando pasos químicos similares, pero en un orden diferente como se indica en el esquema 4. Tras la hidrólisis del compuesto de fórmula general (VI) en un ácido o sal de ácido de fórmula general (X), la conjugación con un aminobencimidazol de fórmula general (II) puede producir piridazinona de fórmula general (XI) que puede reaccionar finalmente con un ácido o éster borónico de fórmula general (V) a través de la reacción de conjugación de Suzuki-Miyura para obtener el compuesto de fórmula general (I). Los protocolos generales para dichas transformaciones se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Las condiciones típicas para dichas transformaciones son las mismas que se han descrito anteriormente.

Esquema 4



Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de un solvente apropiado o mediante evaporación de un solvente apropiado.

5 Las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío.

10 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución del ácido libre puede tratarse con una base adecuada, pura o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución de una sal alcalina o alcalinotérrea (como etilhexanoato sódico, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal alcalina o

15 alcalinotérrea deseada de los compuestos de fórmula (I), o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

20 Dependiendo de las condiciones utilizadas, los tiempos de reacción están generalmente entre unos minutos y 14 días. La temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y aproximadamente 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y 70 °C.

25 La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

30 El término «derivados profármaco» se refiere a compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos. Preferiblemente «profármaco», como de los compuestos de fórmula I, se refiere a compuestos derivados que se transforman rápidamente *in vivo* para dar lugar al compuesto parental de fórmula I, como por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. T. Higuchi y V. Stella

proporcionan una discusión exhaustiva del concepto de profármaco en «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14 de la Serie de simposios de la A.C.S., American Chemical Society (1975). Pueden encontrarse ejemplos de ésteres útiles como profármacos para los compuestos que contienen grupos carboxilo en las páginas 14-21 d «Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application», editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York (1987).

También se describen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos de fórmula (I), como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La fórmula (I) también abarca mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o

soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar las etapas de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden así mismo añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales o solvatos de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales o solvatos de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están conjugadas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden conjugarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamido-fenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además estar conjugados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.

- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

- Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto per se.

- En este documento se describe un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionados con IRAK, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. En la presente memoria descriptiva se describe un método en el que el trastorno relacionado con IRAK es un trastorno autoinmune o una afección asociada a una respuesta inmunitaria hiperactiva o a cáncer. También se describe un método de tratamiento de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula (I), en una cantidad que es eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. En este documento se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. También se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. Adicionalmente se describe un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmía primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad

obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de células T cutáneo, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis, eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Preferiblemente, las enfermedades asociadas con IRAK se seleccionan a partir de artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, ictus, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cáncer.

Los compuestos preferidos de fórmula (I), muestran una IC_{50} para la unión a IRAK de menos de aproximadamente 5 μM , preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μM .

PARTE EXPERIMENTAL

A continuación, la presente invención se ilustrará a modo de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

General:

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue.

Método A: Columna Waters XbridgeTM C8 50 mm x 4,6 mm con un flujo de 2 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O:CH₃CN:TFA de 100:0:0,1 % a 0:100:0,05 %.

Detección UV: máx. absor. o longitud de onda especificada.

Los datos de CL/EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

CL:

Método A: Columna Waters XbridgeTM C8 50 mm x 4,6 mm con un flujo de 2 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O:CH₃CN:TFA de 100:0:0,1 % a 0:100:0,05 %.

Método B: Columna Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4,6 mm con un flujo de 1 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O:CH₃CN: NH₄HCO₃ de 100:0:0,1 % a 0:100:0,05 %

Detección UV: máx. absor. o longitud de onda especificada.

Espectro de masas: EM Waters ZMD (ESI).

- 5 Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron usando un Bruker AV-400 MHz.

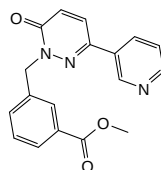
Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares utilizados en el programa Autonom.

- 10 Los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varias técnicas de síntesis, usando tanto protocolos químicos en fase de solución como en fase sólida o protocolos de mezcla de soluciones y fase sólida. A continuación, en los ejemplos se describen ejemplos de rutas de síntesis. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de fórmula (I) obtenidos como una mezcla racémica se pueden separar para proporcionar una mezcla enriquecida enantioméricamente o un enantiómero puro.

- 15 Los materiales de partida disponibles en el mercado utilizados en la siguiente descripción experimental se adquirieron de Aldrich, Sigma o ABCR, siempre que no se indique lo contrario.

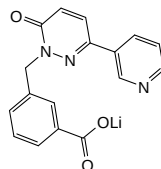
Compuesto intermedio 1: 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio

Etapla 1: formación de éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



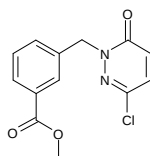
- 20 Se añadió tribromofosfano (1,7 g; 6,6 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-metil-benzoico (1 g, 6,0 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se atemperara a TA y se agitó durante 2 h. A continuación se trató con agua. La fase acuosa se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener éster metílico
- 25 del ácido 3-bromometil-benzoico que se disolvió en NMP. A continuación se añadieron 6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona (1,1 g; 6,5 mmol) y carbonato de cesio (2,1 g; 6,5 mmol) a esta solución y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Se trató con agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió
- 30 obtener el producto del título como un sólido de color amarillo (0,8 g; 57 %). CL/EM: (método A) 322,2 (M+H), tR. 2,51min; 66,4 % (máx.).

Etapla 2: formación de 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio



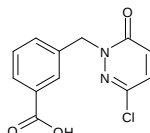
- 35 Una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,35 g; 8,7 mmol) y éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (1,4 g; 4,35 mmol) en THF:agua (1:2, 10 ml) se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo la mezcla azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,5 g; 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,01 (s, 1H), 9,09-9,08 (m, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,27-8,24 (m, 1H), 8,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H),
- 40 5,41 (s, 2H). CL/EM: (método A) 308,0 (M+H), tR. 2,0 min; 90,1 % (máx.).

Compuesto intermedio 2: éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 1 a partir del éster metílico del ácido 3-hidroximetil-benzoico y 6-cloro-3-il-2H-piridazin-3-ona como un sólido blanquecino (9,8 g; 94 %). CL/EM: (método A) 279,0 (M+H), tR. 3,7 min; 93,8 % (máx.); 93,9 % (254 nm).

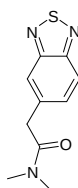
Compuesto intermedio 3: ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



Una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,307 g; 7,5 mmol) y éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (1,2 g; 4,30 mmol) en THF:agua (2:1, 30 ml) se agitó a TA durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,5 g; 83 %). CL/EM: (método A) 265,0 (M+H), tR. 2,9 min; 94,1 % (máx.).

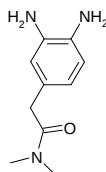
Compuesto intermedio 4: 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida

Etapla 1: formación de 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida

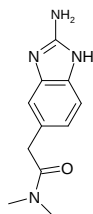


A una solución de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético (preparada como se describe en *Bioorg.Med.Chem.Lett.* (1998) p 17-22, 5 g; 25,7 mmol) en THF se añadió N,N-dimetilamina (15,4 ml; 30,8 mmol) y trietilamina (0,1 ml; 0,8 mmol) a 0 °C. A esta mezcla de reacción se añadió T₃P (solución al 50 % p/v en acetato de etilo, 49 ml; 77,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico al 10 % (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (3 g, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). CL/EM: (método A) 222,0 (M+H), tR. 2,4 min; 96,1 % (máx.); 96,5 % (220 nm).

Etapla 2: formación de 2-(3,4-diaminofenil)-N,N-dimetilacetamida



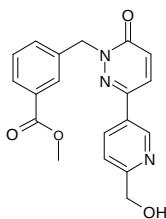
Se añadió níquel de Raney (9 g; 40,5 mmol) a una solución de 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida (3 g; 13,5 mmol) en metanol (100 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 12 h en un autoclave. Después se filtró a través de un relleno de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (2,0 g; 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,72-6,35 (m, 2H), 6,29-6,16 (m, 1H), 4,39 (sa, 2H), 4,29 (sa, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). CL/EM: (método B) 194,3 (M+H), tR. 2,4 min; 92,9 % (máx.).

Etapla 3: formación de 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida

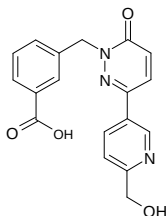
Una solución de 2-(3,4-diaminofenil)-N,N-dimetilacetamida (3,0 g; 15,5 mmol) en etanol (15 ml) se añadió durante un periodo de 30 min a una solución de bromuro de cianógeno (1,8 g; 17,0 mmol) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El etanol se eliminó con presión reducida. La fase acuosa resultante se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,0 g; 45 %). RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,58 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,70 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,05 (sa, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM: (método A) 219,2 (M+H), tR. 1,5 min; 97,0 % (máx.); 97,0 % (220 nm).

Compuesto intermedio 5: ácido 3-[3-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

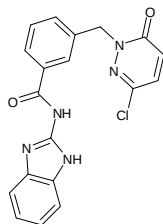
Etapla 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



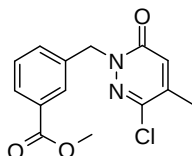
Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (0,5 g; 1,79 mmol) y [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]metanol (0,831 g; 3,53 mmol) en DMF/H₂O (9 ml/1 ml) se degaseó bajo atmósfera de N₂ durante 10 min, se añadió Na₂CO₃ (2,6 ml; solución 2 M; 5,39 mmol) a la anterior seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,063 g; 0,089 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (n-hexano: EtOAc, 80:20) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (380 mg; 52 %). CL/EM: (método A) 352,0 (M+H), tR. 2,4 min; 94,8 % (máx.).

Etapla 2: formación de ácido 3-[3-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 3 a partir del éster metílico del ácido 3-[3-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido blanquecino (230 mg; 63 %). CL/EM: (método A) 338,2 (M+H), tR. 1,9 min; 95,1 % (máx.); 93,4 % (254 nm).

Compuesto intermedio 6: *N*-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benz-amida

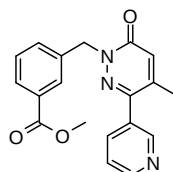
Una solución de 1H-benzoimidazol-2-ilamina (0,55 g; 4,17 mmol), ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (0,85 g; 3,21 mmol), *N*-metil morfolina (0,4 ml; 3,38 mmol), 1-hidroxi benzotriazol (47 mg; 3,53 mmol) y HBTU (1,4 g; 3,69 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,7g; 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (s, 2H), 8,07 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, 9,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 3H), 5,28 (s, 2H). CL/EM: (método A) 380,0 (M+H), tR. 3,0 min; 98,8 % (máx.).

Compuesto intermedio 7: éster metílico del ácido 3-(3-cloro-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (3,0 g; 13,1 mmol), 6-cloro-5-metil-2H-piridazin-3-ona (1,9 g; 13,1 mmol) y carbonato de cesio (4,25 g; 13,1 mmol) en *N*-metil pirrolidina (15 ml) se agitó a TA durante 14 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante columna de cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,5 g; 39 %). CL/EM: (método A) 293,0 (M+H), tR. 4,4 min; 90,1 % (máx.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,88 (dd, *J* = 1,2; 7,7 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

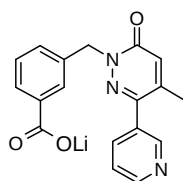
Compuesto intermedio 8: 3-(4-metil-6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-(4-metil-6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



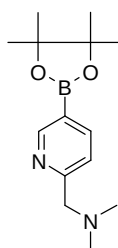
Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (1,5 g; 5,13 mmol) y ácido 3-piridina borónico (0,94 g; 7,7 mmol) en DMF/H₂O (9:1; 30 ml) se degaseó bajo atmósfera de N₂ durante 10 min, se añadió Na₂CO₃ (7,7 ml; 15,4 mmol) a la anterior seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,18 g; 0,25 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h y se filtró a través de un relleno de celite. El relleno de celite se lavó con diclorometano/metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (1 g, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69-8,64 (m, 2H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). CL/EM: (método A) 336,2 (M+H), tR. 2,5 min; 89,5 % (máx.); 89,1 % (254 nm).

Etapla 2: formación de 3-(4-metil-6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio



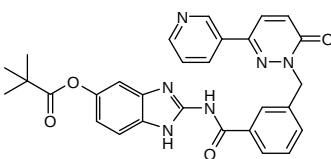
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 1 a partir del éster metílico del ácido 3-(4-metil-6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como un sólido de color marrón (0,5 g; 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69-8,64 (m, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). CL/EM: (método A) 322,2 (M+H), tR. 2,0 min; 88,7 % (máx.); 90,2 % (254 nm).

Compuesto intermedio 9: dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-amina

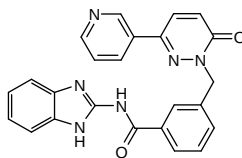


Una mezcla de (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-dimetil-amina (adquirida en Rare Chemicals, 3 g; 13,94 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,9 g; 15,34 mmol) en dioxano (40 ml) se degaseó bajo atmósfera de N₂ durante 10 min, se añadió acetato de potasio (2,8 g; 27,89 mmol) a la anterior seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II).CH₂Cl₂ (0,50 g; 0,69 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 14 h y se filtró a través de un relleno de celite. El relleno de celite se lavó con diclorometano/metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como una goma de color marrón (1,5 g; 41 %). CL/EM: (método A) 181,0 (M-82, ácido borónico), tR. 0,42 min; 97,09 % (máx.).

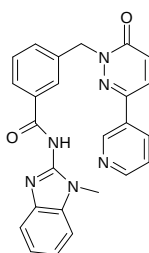
Ejemplo 1: éster 2-[3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-benzimidazol-5-ilico del ácido 2,2,-dimetil-propiónico



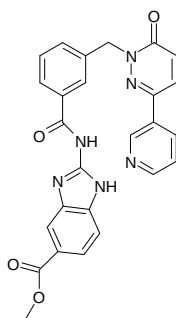
Una solución de éster 2-amino-1H-benzimidazol-5-ilico del ácido 2,2-dimetil-propiónico (adquirido en Ambinter Stock Screening Collection; 0,15 g; 0,6 mmol), 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)benzoato de litio (0,1 g; 0,3 mmol), N-metil morfolina (0,1 ml; 0,9 mmol), 1-hidroxi benzotriazol (80 mg; 0,6 mmol) y HBTU (200 mg; 0,6 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato sódico al 10 % (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se agitó con metanol (5 ml), se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (29 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,37 (sa, 2H), 9,12 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,8; 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 4,9; 2,3 Hz, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,6; 1,9 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 1,31 (s, 9H). CL/EM: (método A) 523,3 (M+H), tR. 3,2 min; 91,9 % (máx.); 90,3 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 3,5 min; 92,1 % (máx.); 93,1 % (254 nm).

Ejemplo 2: *N*-(1H-benzimidazol-2-il)-3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida

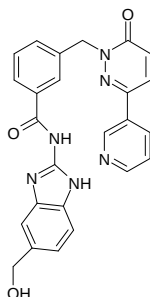
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)- benzoato de litio y 1H-benzimidazol-2-amina como un sólido de color marrón (135 mg; 12 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,39 (sa, 2H), 9,12 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,76; 1,6 Hz, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 3H), 5,44 (s, 2H). CL/EM: (método A) 423,0 (M+H), tR. 2,4 min; 97,8 % (máx.); 98,3 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,4 min; 98,3 % (máx.); 97,8 % (254 nm).

Ejemplo 3: *N*-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida

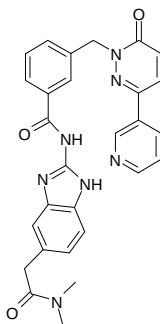
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio y 1-metilbenzimidazol-2-amina como un sólido blanquecino (11 mg; 18 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,70 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,7; 1,5 Hz, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 8,18-8,16 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 3,64 (s, 3H). CL/EM: (método A) 437,2 (M+H), tR. 2,5 min; 96,3 % (máx.); 96,7 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,4 min; 96,1 % (máx.); 95,6 % (254 nm).

Ejemplo 4: éster metílico del ácido 2-[3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico

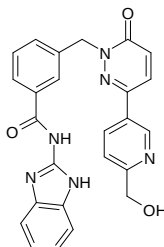
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)- benzoato de litio y 2-amino-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (adquirido en PharmaCore inc.) como un sólido de color marrón (13 mg; 19 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,65 (sa, 1H), 12,25 (sa, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,7; 1,3 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,12-7,98 (m, 3H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 9,72 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). CL/EM: (método A) 481,2 (M+H), tR. 2,6 min; 94,9 % (máx.); 93,7 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,5 min; 92,6 % (máx.); 92,5 % (254 nm).

Ejemplo 5: *N*-(5-hidroximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio y (2-amino-1H-bencimidazol-5-il)metanol (adquirido en FCH Group Reagents for Synthesis) como un sólido de color amarillo (6 mg; 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,60 (sa, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,15 (sa, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,53 (s, 1H). CL/EM: (método A) 453,3 (M+H), tR. 2,0 min; 94,5 % (máx.); 96,0 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,0 min; 98,1 % (máx.); 97,3 % (254 nm).

Ejemplo 6: *N*-(5-dimetilcarbamoilmetil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida

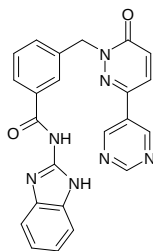
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de benzoato de 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-litio y 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida como un sólido blanquecino (49 mg; 19 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,26 (sa, 2H), 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,28 (td, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,8 (s, 3H). CL/EM: (método A) 508,2 (M+H), tR. 2,2 min; 97,1 % (máx.); 98,9 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,1 min; 96,5 % (máx.); 95,4 % (254 nm).

Ejemplo 7: *N*-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-[3-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir del ácido 3-[3-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico y 1H-bencimidazol-2-amina como un sólido blanquecino (28 mg; 12 %). RMN ¹H 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,29 (sa, 2H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,32 Hz,

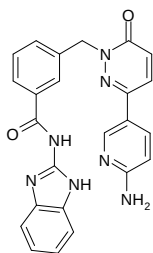
2H). CL/EM: (método A) 453,3 (M+H), tR. 2,2 min; 97,8 % (máx.); 98,2 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,4 min; 98,3 % (máx.); 97,8 % (254 nm).

Ejemplo 8: N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(6-oxo-3-pirimidin-5-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida



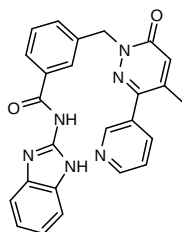
- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5 a partir de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina como un sólido blanquecino (12 mg; 9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (sa, 2H), 9,31(s, 2 H), 9,26 (s, 1 H), 8,22-8,07 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 7,18 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 5,44 (s, 2H). CL/EM: (método A) 424,2 (M+H), tR. 2,6 min; 95,6 % (máx.); 97,9 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,6 min; 98,7 % (máx.); 98,4 % (254 nm).
- 10

Ejemplo 9: 3-[3-(6-amino-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida

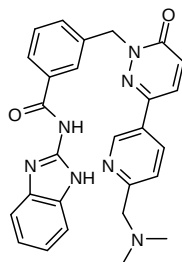


- 15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5 a partir de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como un sólido de color amarillo (55 mg; 36 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,32 (s, 2H), 8,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,36 (s, 2H). CL/EM: (método A) 438,2 (M+H), tR. 2,3 min; 94,9 % (máx.); 98,3 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,5 min; 99,5 % (máx.); 99,2 % (254 nm).
- 20

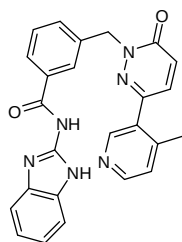
Ejemplo 10: N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(2-ciano-5-(piridin-3-il)fenoxi)benzamida



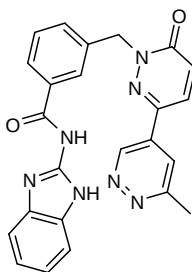
- 25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-(4-metil-6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio y 1H-bencimidazol-2-amina con una etapa adicional de purificación mediante cromatografía ultrarrápida en sílice como un sólido blanquecino (26 mg; 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,32 (s, 2H), 8,73-8,66 (m, 2H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,52 (t, J = 9,5 Hz, 5H), 7,13 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). CL/EM: (método B) 437,3 (M+H), tR. 4,73 min; 96,41 % (máx.); 93,83 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,37 min; 94,94 % (máx.); 95,06 % (254 nm).
- 30

Ejemplo 11: N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-((3-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzamida

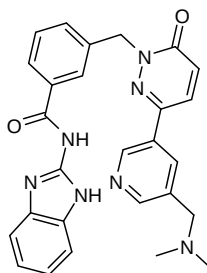
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5 a partir de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida y dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilmetil]-amina como un sólido blanquecino (103 mg; 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,29 (s, 2H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,19 (s, 6H). CL/EM: (método A) 437,3 (M+H), tR. 2,34 min; 98,15 % (máx.); 98,58 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,38 min; 98,34 % (máx.); 98,69 % (254 nm).

Ejemplo 12: N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-((3-(4-metilpiridin-3-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzamida

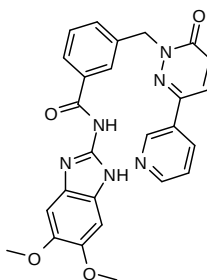
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5 a partir de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (adquirida en Boron Molecular) como un sólido de color beis (12 mg; 5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,35 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 3H), 5,40 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). CL/EM: (método A) 480,3 (M+H), tR. 2,32 min; 98,90 % (máx.); 99,16 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,41 min; 96,97 % (máx.); 97,22 % (254 nm).

Ejemplo 13: N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-((3-(6-metilpiridazin-4-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzamida

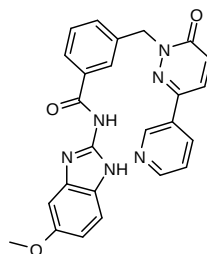
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5 a partir de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (adquirida en Boron Molecular) como un sólido de color blanco (35 mg; 12 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s, 2H), 9,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,14 (sa, 1H), 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,68 (s, 3H). CL/EM: (método A) 438,3 (M+H), tR. 2,45 min; 96,32 % (máx.); 93,47 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,49 min; 94,55 % (máx.); 94,92 % (254 nm).

Ejemplo 14: N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-((3-(5-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzamida

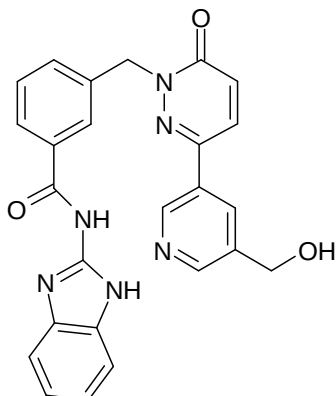
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5 a partir de N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzamida y dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amina (adquirida en Small Molecules, inc.) como un sólido de color blanco (94 mg; 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s, 2H), 9,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18-8,12 (m, 3H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,13 (s, 6H). CL/EM: (método A) 480,2 (M+H), tR. 2,31 min; 98,46 % (máx.); 99,18 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,41 min; 99,04 % (máx.); 98,82 % (254 nm).

Ejemplo 15: N-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-((6-oxo-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)benzamida

15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6 a partir de 5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-ilamina (adquirida en Enamine) y 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)benzoato de litio como un sólido de color amarillo (46 mg; 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,16 (s, 2H), 9,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,75 (s, 6H). CL/EM: (método A) 483,3 (M+H), tR. 2,34 min; 96,83 % (máx.); 96,63 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,37 min; 96,48 % (máx.); 97,91 % (254 nm).

Ejemplo 16: N-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-((6-oxo-3-(piridin-3-il)piridazin-1(6H)-il)metil)benzamida

25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 6 a partir de 5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilamina (adquirida en Anichem) y 3-(6-oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)benzoato de litio como un sólido de color amarillo (101 mg; 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,20 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). CL/EM: (método A) 453,3 (M+H), tR. 2,44 min; 97,51 % (máx.); 99,01 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 2,45 min; 99,09 % (máx.); 98,82 % (254 nm).

Ejemplo 17: N-(1H-benzoimidazol-2-il)-3-[3-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-[3-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoato de litio y 1H-bencimidazol-2-amina como un sólido blanquecino (119 mg; 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (sa, 2H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,42 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,43 (d, J = 6. Hz, 2H), 4,60 (d, J = 5,2 Hz, 3H). CL/EM: (método A) 453,0 (M+H), tR. 2,2 min; 98,7 % (máx.); 99,5 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 2,2 min; 98,2 % (máx.); 97,6 % (254 nm).

Ejemplo 18: Ensayos enzimáticos para IRAK1 e IRAK4Ensayo enzimático para IRAK1:

IRAK1 es una enzima recombinante purificada humana (His-TEV-IRAK1 [194-712])

En este ensayo, IRAK-1 hidroliza el ATP y se autofosforila.

La medición de la inhibición de IRAK-1 se realiza en FlashPlate de 384 pocillos recubiertos de estreptavidina (PerkinElmer N.º SMP410A).

Se incuban His-TEV-IRAK-1 (15 ng/pocillo), ATP (1 μM, [³³P]ATP 0,25 μCi/pocillo) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones de 20 μM a 1 nM) o controles (DMSO al 2 %) durante 3 horas a 30 °C en tampón del ensayo: Hepes pH 7,0 50 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,1 %, ditioneitol DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 0,5 mM, Triton-X-100 al 0,01 %. La reacción quinasa se detiene mediante la adición de EDTA. Se desecha el sobrenadante, las placas se lavan tres veces con NaCl 150 mM y a continuación se mide la reactividad en un lector Microbeta Trilux.

Ensayo enzimático para IRAK4:

IRAK4 es una enzima recombinante purificada humana (His-TEV-IRAK1 [194-712])

IRAK4 hidroliza el ATP, se autofosforila y fosforila un sustrato peptídico genérico serina/treonina (STK: 61ST1BLC de CisBio International con base en Bagnols/Cèze FR).

La medición de la inhibición de IRAK-4 se realiza en FlashPlate de 384 pocillos recubiertos de estreptavidina (PerkinElmer N.º SMP410A). Se incuban His-TEV-IRAK4 (20 ng/pocillo), ATP (2 μM, [³³P]ATP 0,25 μCi/pocillo), péptido STK1-biotina (300 nM) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones de 20 μM a 1 nM) o controles (DMSO al 2 %) durante 3 horas a 30 °C en tampón del ensayo: Hepes pH 7,0 50 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,1 %, ditioneitol DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 0,5 mM, Tween-20 al 0,01 % y MnCl₂ al 5 mM.

La reacción quinasa se detiene mediante la adición de EDTA. Se desecha el sobrenadante, las placas se lavan tres veces con NaCl 150 mM y a continuación se mide la reactividad en un lector Microbeta Trilux.

Ejemplo 19: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

5 Formulación 2: cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg por cápsula de compuesto activo según la invención).

Formulación 3: líquido

- 10 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. n.º de malla 10 y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

15 Formulación 4: comprimidos

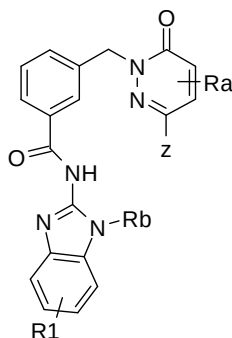
Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

20 Formulación 5: inyección

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

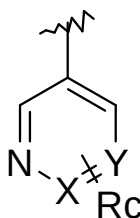
1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 donde

Z indica un grupo



10

donde

X es CH o N,

Y es CH o N,

Ra, Rc, R1 indican independientemente entre sí H, Hal o A1,

15 Rb es H o alquilo

A1 es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, como por ejemplo de 1 a 7, átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, ORb, COORb, CN o N(Rb)₂ y donde uno o más, preferiblemente de 1 a 5 grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, CO, NRb o S, SO, SO₂, 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno, -CH=CH- o -C≡C-,

20 y

Hal indica F, Cl, Br, I

y los solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde Ra es Hal ORd o alquilo, donde Rd es H, alquilo o COH o COalquilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 donde R1 indica H, alquilo, Hal, Oalquilo, ORd o (CH₂)_nCONHRb o (CH₂)_nCOORb, donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y Rb es como se define anteriormente y donde Rb es H, alquilo o CORb.

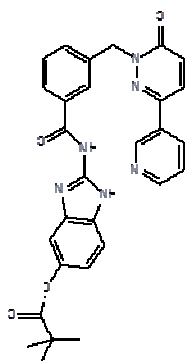
4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 o 3 donde Z es piridinilo o pirimidinilo.

30 5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado entre el siguiente grupo:

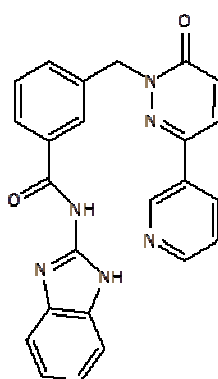
Ejemplo

Compuesto

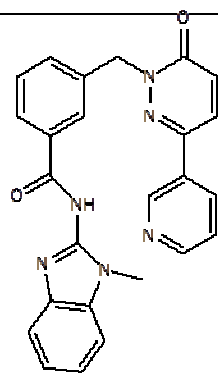
1



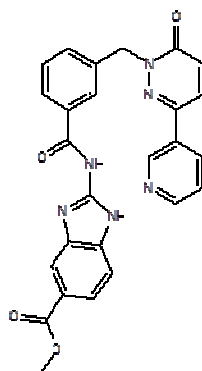
2



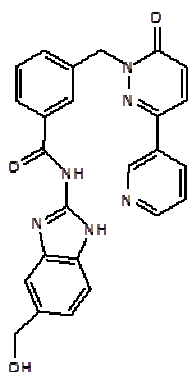
3



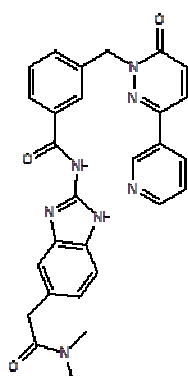
4



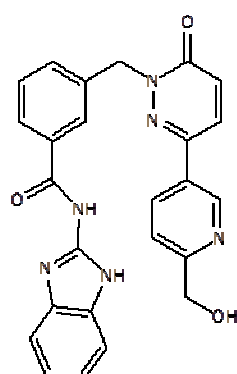
5



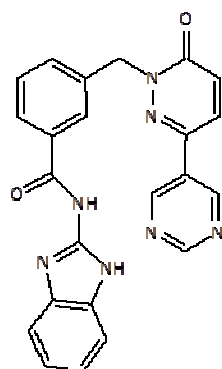
6



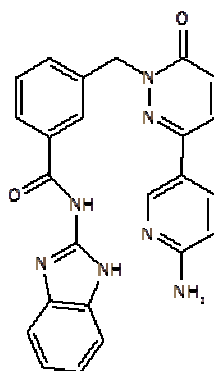
7



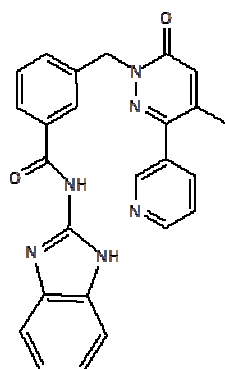
8



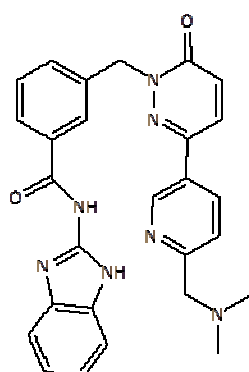
9



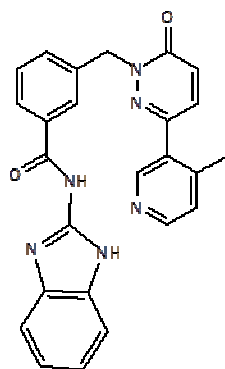
10



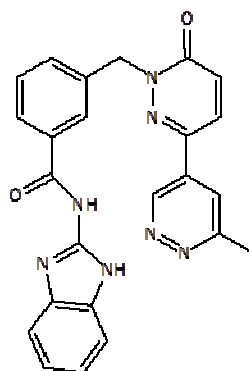
11



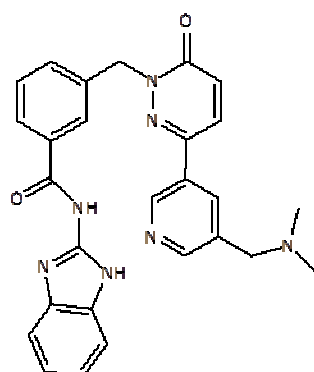
12



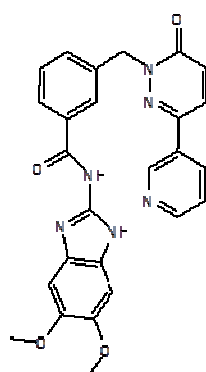
13



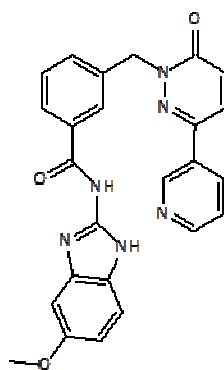
14



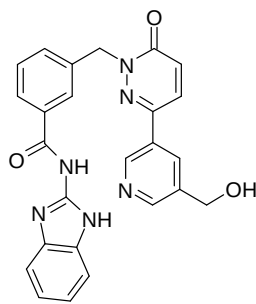
15



16



17



y los solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 **6.** Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriores, y los solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento.
- 7.** Un compuesto para su uso según la reivindicación 6 en el tratamiento o prevención de enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, cáncer o esclerosis múltiple y trastornos relacionados.
- 10 **8.** Un compuesto para su uso según la reivindicación 7 en el que la enfermedad autoinmune se selecciona entre el grupo compuesto por asma, artritis reumatoide, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, penfigoide ampolloso, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, antitransglutaminasa, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, nefropatía por IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esquizofrenia, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, esclerosis sistémica, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo, granulomatosis de Wegener.
- 15 **9.** Un compuesto para su uso de la reivindicación 7 en el que la enfermedad se seleccionan a partir de artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still del adulto, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, ic-
20 tus, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cáncer.
- 25 **10.** Un compuesto para su uso de la reivindicación 6 en el que la enfermedad se selecciona a partir de artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico.
- 30 **11.** Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para su uso en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades asociadas con la sobreexpresión de IRAK.
- 35 **12.** Un kit compuesto por envases independientes de:
 - (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y/o solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y
 - 40 (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

- 13.** Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o cualquier solvato, sal y estereoisómero del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 5 **14.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 13 que contiene adicionalmente al menos un medicamento adicional utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes.
- 15.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 que contiene adicionalmente al menos un agente inmunomodulador adicional.