

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 494**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2017** **E 20210329 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023** **EP 3848372**

54 Título: **Compuestos tricíclicos fusionados de piridazinona útiles para tratar las infecciones por ortomixovirus**

30 Prioridad:

29.08.2016 US 201662380712 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

JAIN, RAMA;
KOESTER, DENNIS CHRISTOFER;
MANNING, JAMES R.;
MARX, VANESSA;
POON, DANIEL;
SUTTON, JAMES CLIFFORD;
TAFT, BENJAMIN R.;
WAN, LIFENG;
YIFRU, AREGAHEGN y
ZHAO, QIAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 974 494 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

Compuestos tricíclicos fusionados de piridazinona útiles para tratar las infecciones por ortomixovirus

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 **[0001]** La invención proporciona compuestos que inhiben la replicación de ortomixovirus, y son en consecuencia útiles para el tratamiento de infecciones virales causadas por ortomixovirus. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos para tratar o prevenir infecciones virales causadas por ortomixovirus.

ANTECEDENTES

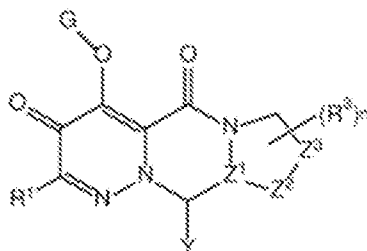
15 **[0002]** Ortomixovirus tienen genomas de ARN de cadena individual de sentido negativo, y se replican en el núcleo de células infectadas, ya que carecen de la maquinaria para generar la estructura de la tapa para producir su propio ARNm. Los miembros de la familia de los ortomixovirus tienen una ARN polimerasa dependiente de ARN con actividad endonucleasa que escinde una sección del extremo 5' protegido del ARNm celular; la ARN polimerasa luego usa el producto de escisión como cebador para la síntesis de ARNm viral. Este proceso se conoce como robo de caperuza. Esta endonucleasa ha sido reconocida como un objetivo prometedor para el desarrollo de antivirales eficaces contra ortomixovirus. ACS Med. Chem. Letters, 2014, vol. 5, 61-64. Se han descrito inhibidores de esta endonucleasa, por ejemplo, en los documentos WO2015/038660, Patente de EE. UU. N° 8,987,441, WO2010/147068, y las solicitudes de Patente de EE. UU. US2012/022251, US2013/0197219, US2014/256937 y US2015/0072982, que informan que tales inhibidores son útiles para tratar infecciones por influenza en mamíferos.

25 **[0003]** La familia de los ortomixovirus incluye influenza A, influenza B e influenza C, todos los cuales pueden infectar a los seres humanos, así como varios otros géneros de virus que generalmente no infectan humanos. La influenza A es la más virulenta de estos patógenos en los seres humanos, y a menudo representa la mayoría de los casos graves de influenza durante una temporada de influenza típica. Se estima que la influenza mata hasta 40.000 personas por año en los EE. UU., a pesar del uso generalizado de vacunas para reducir la incidencia de influenza; por lo tanto, existe una gran necesidad de terapias antivirales efectivas para tratar la influenza, especialmente la influenza A. La presente invención proporciona compuestos que inhiben la replicación de ortomixovirus, incluyendo influenza A, influenza B e influenza C. Sin estar ligado a la teoría, se cree que estos compuestos logran sus efectos antivirales inhibiendo la función endonucleasa de la polimerasa viral. Debido a que esta endonucleasa es altamente conservada a través de virus de influenza A (id.), los compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de la influenza A.

35 **[0004]** El documento WO 2015/038655 divulga "compuestos de aza-piridona, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de aza-piridona, y métodos para sintetizar los mismos".

40 RESUMEN DE LA INVENCION

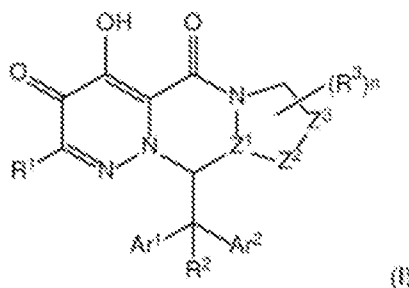
[0005] En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (A):



como se ha descrito en más detalle aquí.

55 **[0006]** En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

60



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H, halo, CN, COOR*, -CONR*₂, o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre -OR* y -NR*₂, C₁-C₄ haloalquilo;
R* es, independientemente en cada aparición H o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con -OR o -NR₂;

Z¹ es N y Z² es C(R)₂;
o Z¹ es CH y Z² es NR, O, S o CH₂;

Z³ es CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-;

Q se selecciona de -NR-, O, S, SO y SO₂;

R² se selecciona de H, halo, CN, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, CN, C₁₋₄ alquilo, -OR, C₁₋₄ haloalcoxi, -NR₂ y C₁₋₄ haloalquilo, OR, y C₁-C₄ haloalquilo;

cada R³ es un sustituyente opcionalmente presente en cualquier átomo de carbono del anillo que contiene Z² y Z³, y es independientemente seleccionado de -OR, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, oxo, CN, -NR₂, y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, C₁₋₄ alquilo, -OR, C₁₋₄ haloalcoxi, -NR₂ y C₁₋₄ haloalquilo;

n es 0-2;

Ar¹ y Ar² representan cada uno independientemente fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, y cada uno está sustituido independientemente con hasta tres grupos seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₂₋₄ alquino, y CN;

y Ar¹ y Ar² están opcionalmente unidos entre sí por un puente de fórmula -C(R^L)₂-L- para formar un grupo tricíclico, en donde Ar¹ y Ar² están cada uno opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₂₋₄ alquino, y CN;

R es independientemente en cada aparición H o C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, OH, oxo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, y C₁₋₄ haloalquilo;

L se selecciona de S, S=O, SO₂, O, NR, C(R^L)₂ y CF₂; y

cada R^L es independientemente H o C₁₋₂ alquilo;

como se describe con más detalle en el presente documento.

[0007] La invención incluye estos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones y combinaciones que comprenden estos compuestos (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y dichos compuestos para su uso en métodos como se describe adicionalmente en este documento.

[0008] Los compuestos de fórmula (A) son inhibidores de la función de endonucleasa de virus de la influenza como se muestra por los datos proporcionados en este documento, y que inhiben la replicación de virus de influenza. Por consiguiente, estos compuestos son útiles para tratar o prevenir infecciones por ortomixovirus en mamíferos susceptibles a tales infecciones y son particularmente útiles para tratar infecciones por virus de la influenza en humanos. También son útiles para inhibir la replicación de ortomixovirus, incluidos los virus de la influenza, en las células.

[0009] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de

fórmula (A) mezclado con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con dos o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden usarse como sales farmacéuticamente aceptables.

[0010] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para su utilización en un método para tratar un sujeto infectado con influenza A, B o C, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (A) o cualquier subgénero o especies de los mismos como se describe en este documento, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. El sujeto puede ser un mamífero y preferiblemente un ser humano, aunque los compuestos y métodos de la invención son adecuados para el tratamiento de otras especies que contraen Influenza A, Influenza B o Influenza C, así como otros ortomixovirus. La invención incluye compuestos de Fórmula (A) y los subgéneros de Fórmula (I) descritos en el presente documento, y todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros) excepto cuando se describe expresamente un isómero específico, así como tautómeros y versiones enriquecidas isotópicamente de los mismos (incluidas sustituciones de deuterio) así como sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Los compuestos de la presente invención también comprenden polimorfos de compuestos de fórmula (A) (o sus subfórmulas) y sales de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] Las siguientes definiciones se aplican a menos que de otro modo expresamente proporcionado: Como se usa aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular, por lo general se refiere a flúor o cloro cuando está unido a un grupo alquilo, y además incluye bromo o yodo cuando está en un grupo arilo o heteroarilo.

[0012] Como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre(s).

[0013] Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo totalmente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 10 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más sustituyentes en lugar de hidrógeno, tal como uno, dos o tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos presentes en el grupo alquilo no sustituido. Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, si no se especifica lo contrario, se pueden seleccionar entre halógeno, CN, oxo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, amino, (C₁₋₄ alquil)amino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilsulfonilo, -C(=O)-C₁₋₄ alquilo, COOH, COO(C₁₋₄ alquilo), -O(C=O)-C₁₋₄ alquilo, -NHC(=O)C₁₋₄ alquilo y grupos -NHC(=O)OC₁₋₄ alquilo, donde los sustituyentes para el cicloalquilo sustituido o fenilo son hasta tres grupos seleccionados de Me, Et, -OMe, -OEt, CF₃, halo, CN, OH y NH₂.

[0014] Como se usa en este documento, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y dos valencias abiertas para unir a otras funciones. A menos que se indique lo contrario, alquilenos se refiere a restos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenos incluyen, pero no se limitan a metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, terc-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno, 2,2-dimetilbutileno y similares. Un alquilenos sustituido es un grupo alquilenos que contiene uno o más, como uno, dos o tres sustituyentes; a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados para un grupo alquilenos se seleccionan entre los sustituyentes enumerados anteriormente para los grupos alquilo.

[0015] Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en este documento, que está sustituido por uno o más grupos halo. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo, incluido el perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un cloro o flúor dentro del grupo alquilo. El cloro y el flúor están presentes comúnmente como sustituyentes en grupos alquilo o cicloalquilo; flúor, cloro y bromo están presentes a menudo en grupos arilo o heteroarilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes en el alquilo. Normalmente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, 10, 8, 6, 4, 3 o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluorocloropropilo y difluorocloropropilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo, por ejemplo, trifluorometilo.

[0016] Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo se define anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares. Normalmente, los grupos alcoxi tienen de 1 a 6 carbonos, más comúnmente de 1 a 4 átomos de carbono.

[0017] Un "alcoxi sustituido" es un grupo alcoxi que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes en la porción alquilo del alcoxi. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados se seleccionan de los sustituyentes enumerados anteriormente para los grupos alquilo, excepto que el hidroxilo y el amino no están normalmente presentes en el carbono que está directamente unido al oxígeno del grupo "alquil-O" sustituido.

[0018] De manera similar, cada parte alquilo de otros grupos como "alquilaminocarbonilo", "alcoxialquilo", "alcoxycarbonilo", "alcoxi carbonilalquilo", "alquilsulfonilo", "alquilsulfoxilo", "alquilamino", "haloalquilo" tendrán el mismo significado que el descrito en la definición de "alquilo" antes mencionada. Cuando se usa de esta manera, a menos que se indique lo contrario, el grupo alquilo es a menudo un alquilo de 1-4 carbonos y no está sustituido adicionalmente por grupos distintos del componente mencionado. Cuando dichos grupos alquilo están sustituidos, los sustituyentes adecuados son los mencionados anteriormente para los grupos alquilo a menos que se especifique lo contrario.

[0019] Como se usa en este documento, el término "haloalcoxi" se refiere a haloalquilo-O-, en donde haloalquilo se define anteriormente. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, y similares. Normalmente, los grupos haloalquilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

[0020] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico saturado o insaturado no aromático, bicíclico, tricíclico o espirocíclico de 3-12 átomos de carbono: el grupo cicloalquilo puede estar insaturado, y puede ser fusionado a otro anillo que puede ser saturado, insaturado o aromático, siempre que el átomo del anillo del grupo cicloalquilo que está conectado a la fórmula molecular de interés no sea un carbono del anillo aromático. A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. Preferiblemente, los grupos cicloalquilo son anillos monocíclicos saturados que tienen 3-7 átomos de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, a menos que se especifique lo contrario.

[0021] Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido por uno, o dos, o tres, o más de tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos en el grupo no sustituido. Normalmente, un cicloalquilo sustituido tendrá 1-4 sustituyentes a menos que se especifique lo contrario. Los sustituyentes adecuados, a menos que se especifique lo contrario, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, C1-C4 alquilimino, C1-C4 alcoximino, hidroxiimino, C1-C4 alquilo, C2-C4 alquenilo, C2-C4 alquinilo, C1-C4 alcoxi, C1-C4 tioalquilo, C2-C4 alquenilo, C2-C4 alquinilo, C1-C4 alquilcarbonilo, carboxi, C1-C4 alcoxycarbonilo, amino, C1-C4 alquilamino, C1-C4 di-alquilamino, C1-C4 alquilaminocarbonilo, di-C1-C4 alquilaminocarbonilo, C1-C4 alquilcarbonilamino, C1-C4 alquilcarbonilo(C1-C4 alquil)amino, C1-C4 alquilsulfonilo, C1-C4 alquilsulfamoilo y C1-C4 alquilaminosulfonilo, donde cada uno de los grupos hidrocarbonados antes mencionados (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, residuos alcoxi) puede estar sustituido adicionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente en cada aparición de la lista de sustituyentes para grupos "alquilo" en la presente. Los sustituyentes preferidos para un grupo cicloalquilo incluyen C1-C4 alquilo y los grupos sustituyentes enumerados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo.

[0022] Los grupos hidrocarbonados monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Ejemplos de grupos hidrocarbonados bicíclicos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados tricíclicos incluyen adamantilo y similares.

[0023] De manera similar, cada parte cicloalquilo de otros grupos como "cicloalquiloxi", "cicloalcoxialquilo", "cicloalcoxycarbonilo", "cicloalcoxi-carbonilalquilo", "cicloalquilo", "halocicloalquilo" tendrá el mismo significado como se describe en la definición antes mencionada de "cicloalquilo". Cuando se usa en estos términos, el cicloalquilo es típicamente un anillo monocíclico de 3-7 carbonos, que no está sustituido o está sustituido con 1-2 grupos. Cuando están opcionalmente sustituidos, los sustituyentes se seleccionan típicamente de C1-C4 alquilo y los indicados anteriormente como adecuados para grupos alquilo.

[0024] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo de la porción. Normalmente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, a menudo de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo o naftilo. Además, el término "arilo" como se usa en este documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, siempre que el tetrahidronaftilo esté conectado a la fórmula que se describe a través de un carbono del anillo aromático del grupo tetrahidronaftilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo preferido es fenilo.

[0025] Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido por 1-5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, C1-C4 átomos de carbono, C2-C4 alquenilo, C2-C4 alquinilo, C1-C4 alcoxi, C1-C4 tioalquilo, C2-C4 alquenilo, C2-C4 alquinilo, halógeno, C1-C4 alquilcarbonilo, carboxi, C1-C4 alcoxycarbonilo, amino, C1-C4 alquilamino, di-C1-C4 alquilamino, C1-C4

alquilaminocarbonilo, di-C₁-C₄ alquilaminocarbonilo, C₁-C₄ alquilsulfonilamino, C₁-C₄ carbonilo (C₁-C₄-alquil)amino, C₁-C₄ alquilsulfonilo, sulfamoilo, C₁-C₄-alquilsulfamoilo, y C₁-C₄-aminosulfonilo donde cada uno de los grupos hidrocarbonados mencionados anteriormente (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, residuos alcoxi) pueden estar además sustituidos por uno o más grupos seleccionados de forma independiente en cada caso entre los grupos enumerados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo. Los sustituyentes preferidos para un grupo arilo sustituido son C₁₋₄ alquilo y los grupos mencionados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo, excluyendo los grupos divalentes tales como oxo.

[0026] De manera similar, cada parte arilo de otros grupos como "ariloxi", "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo", "ariloxicarbonilalquilo" tendrá el mismo significado como se describe en la definición de "arilo" mencionado anteriormente.

[0027] Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclilo" se refiere a un radical heterocíclico que está saturado o parcialmente insaturado, pero no aromático, y puede ser un anillo monocíclico o un anillo policíclico (en el caso de un anillo policíclico particularmente un anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico); y tiene de 3 a 14, más comúnmente de 4 a 10 y lo más preferiblemente de 5 ó 6 átomos en el anillo; en donde uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N (por tanto los restantes átomos del anillo siendo de carbono). Incluso si se describe como, por ejemplo, un anillo de átomos de C5-6, un heterociclo contiene al menos un heteroátomo como un átomo del anillo con los otros átomos del anillo siendo carbono, y tiene el número de átomos del anillo indicado, por ejemplo, 5-6 en este ejemplo. Preferiblemente, un grupo heterociclilo tiene uno o dos de tales heteroátomos como átomos del anillo, y preferiblemente los heteroátomos no están conectados directamente entre sí. El anillo de enlace (es decir, el anillo que se conecta a la Fórmula de interés) tiene preferiblemente de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos de anillo a menos que se especifique lo contrario. El grupo heterocíclico se puede fusionar a un anillo aromático, siempre que el átomo del grupo heterocíclico unido a la fórmula de interés no sea aromático. El grupo heterocíclico se puede unir a la fórmula de interés mediante un heteroátomo (típicamente nitrógeno) o un átomo de carbono del grupo heterocíclico. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o con puentes, así como anillos espirocíclicos, y solo un anillo de un grupo heterocíclico policíclico necesita contener un heteroátomo como átomo del anillo. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfina y similares.

[0028] Un heterociclilo sustituido es un grupo heterociclilo sustituido independientemente por 1-5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes descritos anteriormente para un grupo cicloalquilo.

[0029] De manera similar, cada parte heterociclilo de otros grupos como "heterocicliloxi", "heterocicliloxialquilo", "heterocicliloxicarbonilo" tendrá el mismo significado como se describe en la definición de "heterociclilo" antes mencionado.

[0030] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático bicíclico, monocíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene 1 a 8 heteroátomos como miembros del anillo, con los átomos del anillo restantes carbono, y el los heteroátomos se seleccionan de N, O y S. Normalmente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros, especialmente un grupo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, 1- o 2-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

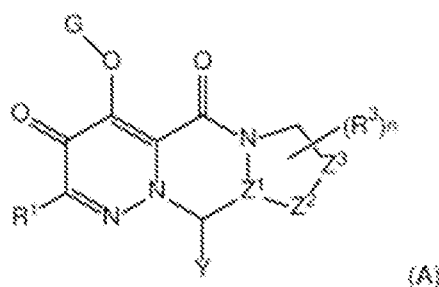
[0031] El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos de arilo, cicloalquilo, o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

[0032] Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes, típicamente uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados para un grupo arilo.

[0033] De manera similar, cada parte heteroarilo de otros grupos como "heteroariloxi", "heteroariloxialquilo", "heteroariloxicarbonilo" tendrá el mismo significado como se describe en la definición de "heteroarilo" mencionada anteriormente.

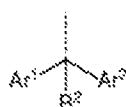
[0034] En el presente documento se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar más realizaciones de la presente invención. Las siguientes realizaciones enumeradas son representativas de aspectos de la invención:

En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

Y es un grupo de fórmula



en donde la línea discontinua representa un enlace que conecta Y al núcleo tricíclico de Fórmula (A);

G es H o un grupo seleccionado de $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$ y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado de C₁-C₆ alquilo, fenilo, piridilo, C₃-C₇ cicloalquilo y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no es H está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halo, CN, -OH, amino, C₁₋₄ alquilo, fenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi;

y cada R^G se selecciona independientemente entre H y C₁₋₄ alquilo;

R^1 es H, halo, CN, COOR*, -CONR*₂ o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre -OR* y -NR*₂, C₁-C₄ haloalquilo;

R* es, independientemente en cada aparición H o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con -OR o -NR₂;

Z¹ es N y Z² es C(R)₂;

o Z¹ es CH y Z² es NR, O, S o CH₂;

Z³ es CH₂, Q, -CH₂-CH₂-, -Q-CH₂-, -CH₂-Q-, -CH₂-Q-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-;

Q se selecciona de -NR-, O, S, SO y SO₂;

R² se selecciona de H, halo, CN, C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, CN, C₁₋₄ alquilo, -OR, C₁₋₄ haloalcoxi, -NR₂ y C₁₋₄ haloalquilo, OR, y C₁-C₄ haloalquilo;

cada R³ es un sustituyente opcionalmente presentes en cualquier átomo de carbono del anillo que contiene Z² y Z³, y es independientemente seleccionado de -OR, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, oxo, CN, -NR₂, y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, C₁₋₄ alquilo, -OR, C₁₋₄ haloalcoxi, -NR₂ y C₁₋₄ haloalquilo;

n es 0-2;

Ar¹ y Ar² representan cada uno independientemente fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, y cada uno está sustituido independientemente con hasta tres grupos seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₂₋₄ alquino, y CN;

y Ar¹ y Ar² están opcionalmente unidos entre sí por un puente de fórmula $-C(R^L)_2-L-$ para formar un grupo tricíclico, en donde Ar¹ y Ar² están cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₂₋₄ alquino, y CN;

R es independientemente en cada aparición H o C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, OH, oxo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, y C₁₋₄ haloalquilo;

L se selecciona de S, S=O, SO₂, O, NR, C(R^L)₂ y CF₂; y

cada R^L es independientemente H o C_{1-2} alquilo.

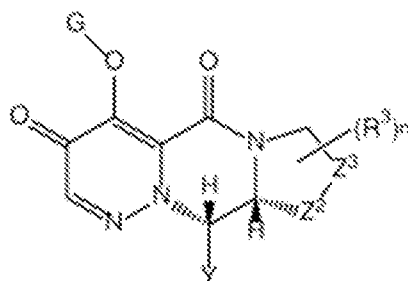
[0035] Los compuestos de fórmula (A) donde G no es H puede actuar como profármacos que se convierten fácilmente *in vivo* en compuestos en los que G es H.

[0036] En una realización de los compuestos de Fórmula (A), G es H.

[0037] En otra realización de los compuestos de Fórmula (A), G se selecciona de $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$ y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilo, fenilo, piridilo, C_3-C_7 cicloalquilo y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R que no es H está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halo, CN, -OH, amino, C_{1-4} alquilo, fenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi.

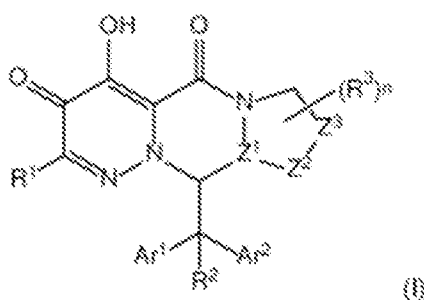
[0038] En algunas de las realizaciones anteriores, G se selecciona de $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, donde cada R^0 es independientemente H o C_{1-4} alquilo, y cada R^G es H o C_{1-4} alquilo. En algunas de estas realizaciones, cada R^G es H y R^0 es C_{1-4} alquilo.

[0039] En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de Fórmula (A) es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0040] En otra realización (realización 1), la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es H, halo, CN, $COOR^*$, $-CONR^*_2$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre $-OR^*$ y $-NR^*_2$, C_{1-4} haloalquilo;

R^* es, independientemente en cada aparición H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con $-OR$ o $-NR_2$;

Z^1 es N y Z^2 es $C(R)_2$;

o Z^1 es CH y Z^2 es NR, O, S o CH_2 ;

Z^3 es CH_2 , Q, $-CH_2-CH_2-$, $-Q-CH_2-$, $-CH_2-Q-$, $-CH_2-Q-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

Q se selecciona de $-NR-$, O, S, SO y SO_2 ;

R^2 se selecciona de H, halo, CN, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, CN, C_{1-4} alquilo, $-OR$, C_{1-4} haloalcoxi, $-NR_2$ y C_{1-4} haloalquilo, OR, y C_{1-4} haloalquilo;

cada R^3 es un sustituyente opcionalmente presente en cualquier átomo de carbono del anillo que contiene Z^2 y Z^3 , y es independientemente seleccionado de -OR, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, oxo, CN, $-NR_2$, y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, C_{1-4} alquilo, -OR, C_{1-4} haloalcoxi, $-NR_2$ y C_{1-4} haloalquilo;

n es 0-2;

Ar^1 y Ar^2 representan cada uno independientemente fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, y cada uno está sustituido independientemente con hasta tres grupos seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquino, y CN;

y Ar^1 y Ar^2 están opcionalmente unidos entre sí por un puente de fórmula $-C(R^L)_2-L-$ para formar un grupo tricíclico, en donde Ar^1 y Ar^2 están cada uno opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquino, y CN;

R es independientemente en cada aparición H o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionado entre halo, OH, oxo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, y C_{1-4} haloalquilo;

L se selecciona de S, S=O, SO_2 , O, NR, $C(R^L)_2$ y CF_2 ;

y cada R^L es independientemente H o C_{1-2} alquilo.

[0041] En una realización preferida de cualquiera de los compuestos de Fórmula (G) o la Fórmula (I) en las realizaciones anteriores, si Z^2 es NR, O o S, entonces Z^3 es CH_2 , CH_2CH_2 , o $CH_2CH_2CH_2$.

[0042] Las formas de realización siguientes enumeradas describen e ilustran ciertos aspectos de la invención.

2. Un compuesto según la realización 1, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z^1 es CH.

3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o la realización 2, o cualquiera de las realizaciones de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 es N.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z^2 es CH_2 o $-CH_2-CH_2-$.

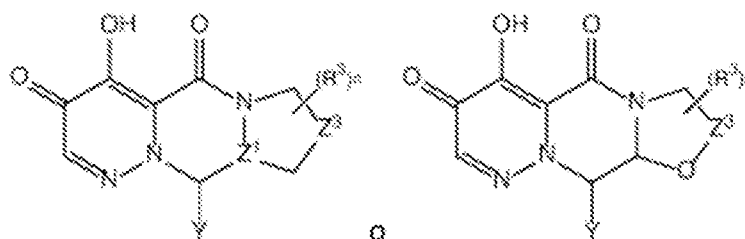
5. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^3 es CH_2 , $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, u O.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es H.

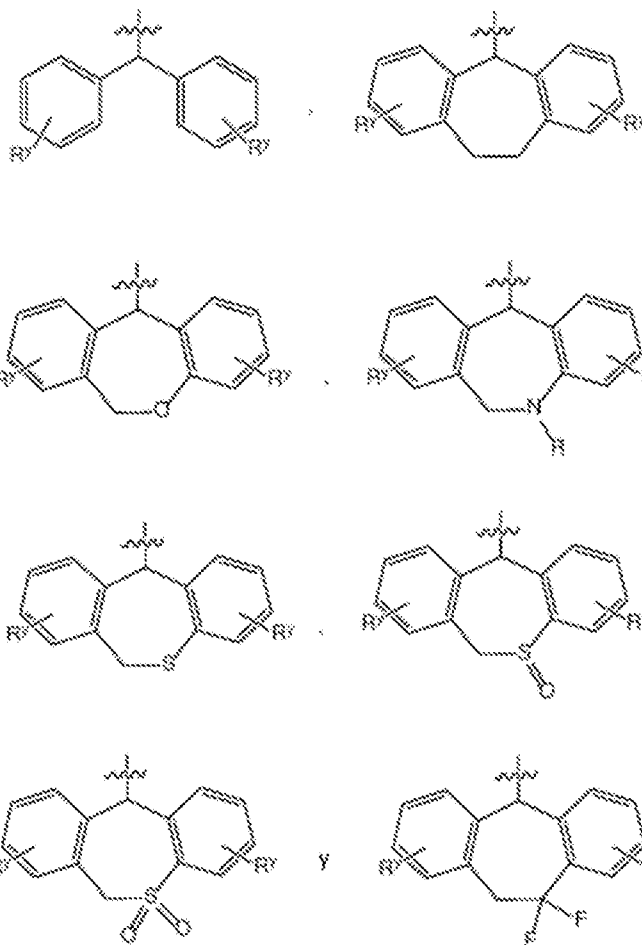
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es H.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar^1 y Ar^2 son ambos fenilo y cada uno está sustituido independientemente con hasta dos grupos seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquino, y CN.

9. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, que es de la fórmula:

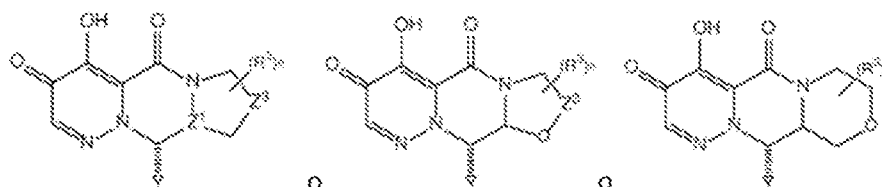


en la que Y representa un grupo seleccionado de



en donde cada R^y se selecciona independientemente de H, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{2-4} alquino, y CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la realización 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es de la fórmula



en la que Z^1 es N o CH; y Z^3 es CH_2 o $-CH_2-CH_2-$.

11. Un compuesto de la realización 1, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), que se selecciona del grupo que consiste en los Ejemplos 1-149, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cada uno de los compuestos de los ejemplos es una realización específica de la invención, por lo que la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

1 12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-3,5-diona;

2 12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;

3 12-(bis(4-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;

	4	12-(bis(3-clorofenil)metil)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-3,5-diona;
5	5	12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	6	13-benzhidril-4-idroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1.2.4]triazino[1.2-a][1.2]diazepina-3,5-diona;
10	7	13-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-idroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1.2.4]triazino[1.2-a][1.2]diazepina-3,5-diona;
15	8	(R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	9	(S)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
20	18	(10aS, 11R)-11-benzhidril-4-idroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona;
	19A	12-benzhidril-7-idroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazina-6,8-diona;
25	19B	12-benzhidril-7-idroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazina-6,8-diona;
30	21	12-(1,1-difeniletil)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	22	12-(bis(2-fluorofenil)metil)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
35	23A	12-benzhidril-4-idroxi-10-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	23B	12-benzhidril-4-idroxi-10-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
40	24	12-benzhidril-4-idroxi-7-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
45	25A	12-benzhidril-4-idroxi-7,10-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	25B	12-benzhidril-4-idroxi-7,10-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
50	26A	12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-il)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	26B	12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-il)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
55	27A	12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-il)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
	27B	12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-il)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;
60	28A	12-(7,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-il)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-3,5-diona;
65	28B	12-(7,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-il)-4-idroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-3,5-diona;

29 (S)-12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;

30 (S)-12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;

31 (R)-12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona;

123 (10aR,11S)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona;

124A 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona;

124B 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona;

125A 11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona;

125B 11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona;

126 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona;

127 11-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona;

134 carbonato de etilo (S)-((12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-il)oxi)metilo;

144 carbonato de metilo (S)-((12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-il)oxi)metilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

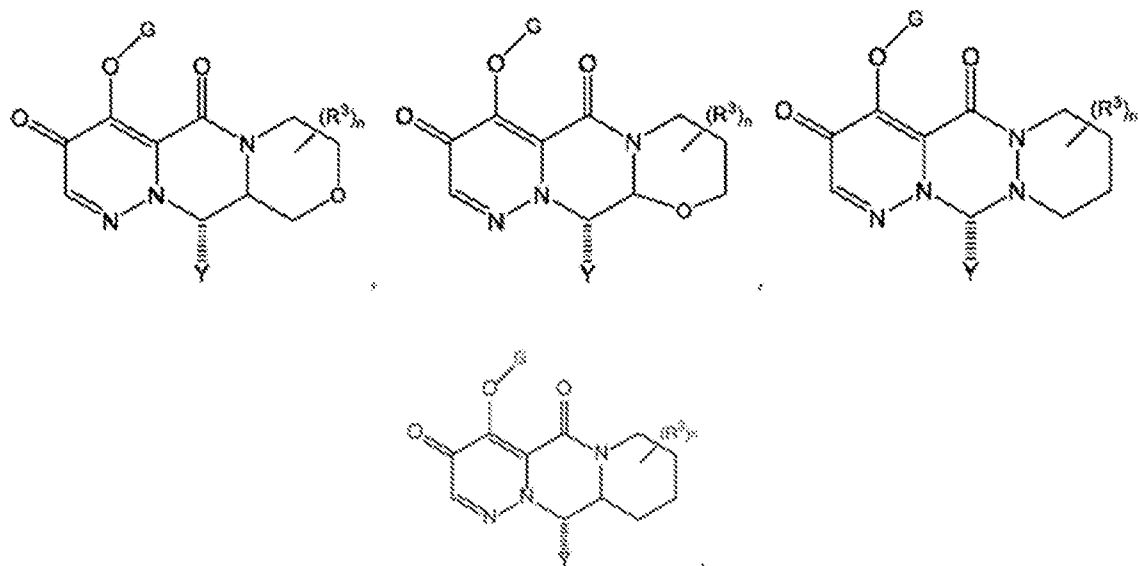
14. Un método para tratar la influenza, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-11, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la influenza.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o cualquiera de las realizaciones de Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la influenza.

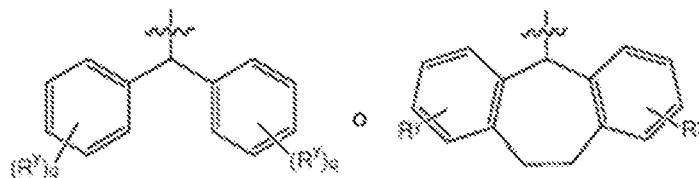
[0043] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) es un compuesto de una de las fórmulas siguientes:



en donde G es H, o G se selecciona de $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, donde cada R^0 es independientemente H o C_1-C_4 alquilo, y cada R^G es H o C_1-C_4 alquilo. En algunas de estas realizaciones, cada R^G es H y R^0 es C_1-C_4 alquilo;

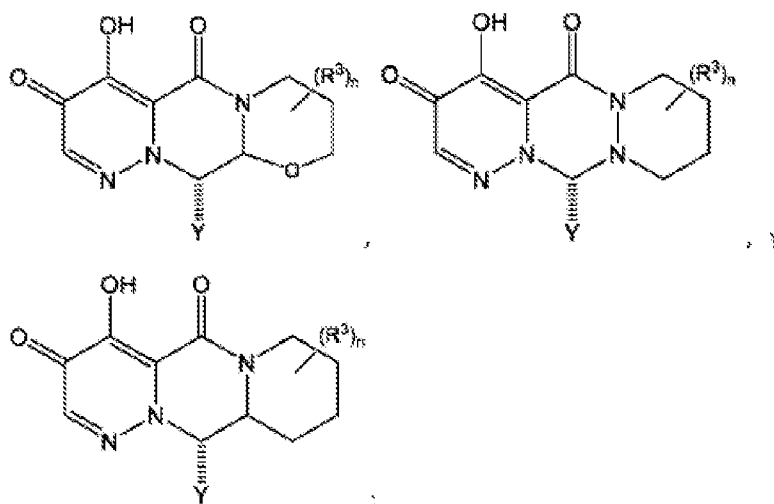
n es 0, 1 o 2;

cada R^3 representa Me, OH, OMe, o halo; e Y representa,



en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 , y CN; y cada q es independientemente 0, 1, o 2.

[0044] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de una de las fórmulas siguientes:



en donde n es 0, 1 o 2;
cada R³ representa Me, OH, OMe, o halo; e Y representa,



en donde cada R^y se selecciona independientemente de H, F, Cl, Me, OMe, CF₃, OCF₃, y CN.

[0045] Tal como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse en su pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer en su pareja de imagen especular. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema 'RS' de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

[0046] Dependiendo de la elección de los materiales de partida y procedimientos de síntesis, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo en forma de isómeros ópticos puros, o como mezclas isoméricas, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, mezclas diastereoisómeras y formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z a menos que se especifique. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans, a menos que se especifique lo contrario. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

[0047] En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares. Como se usa en este documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son indeseables biológicamente o de otro modo.

[0048] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, sulfonato de alcanfor, cloruro/clorhidrato, clorotefilinato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, oleatecanoalato, nitrato, oleatecanoalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

[0049] Los ácidos inorgánicos de los que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

[0050] Los ácidos orgánicos a partir de los cuales sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

[0051] Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas y pueden tener contraiones inorgánicos u orgánicos.

5 **[0052]** Contraiones inorgánicos para tales sales de base incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, el contraión se selecciona de sodio, potasio, amonio, alquilamonio que tiene de uno a cuatro grupos C₁-C₄ alquilo, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

10 **[0053]** Las bases orgánicas de las que las sales se pueden derivar incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, las resinas básicas de intercambio iónico, y el similares. Las aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

15 **[0054]** Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible.

25 **[0055]** Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas sin marcar (es decir, compuestos en los que todos los átomos están presentes en abundancias isotópicas naturales, y no enriquecidas isotópicamente) así como formas isotópicamente enriquecidas o marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente enriquecidos o marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que al menos un átomo del compuesto se reemplaza por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o la distribución de masa atómica que se produce naturalmente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos enriquecidos o marcados de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl y ¹²⁵I. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, como el ²H y el ¹³C, están presentes en niveles significativamente superiores a la abundancia natural de estos isótopos. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (p. ej., con ¹⁴C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) que incluye ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

45 **[0056]** Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (es decir, ²H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento en la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

60 **[0057]** Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO, así como solvatos con disolventes no enriquecidos.

65 **[0058]** Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristalinas adecuadas. Estos cocrystalos se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de cocrystalos. Dichos procedimientos incluyen triturar, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (I) con el formador de cocrystalos en condiciones de

cristalización y aislar co-cristales así formados. Los formadores de cocrystalos adecuados incluyen los descritos en el documento WO2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además cocrystalos que comprenden un compuesto de fórmula (I).

- 5 **[0059]** Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, como sabrán los
- 10 expertos en la técnica para su uso en una composición farmacéutica para la administración a un sujeto humano (ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª ed.). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 15 **[0060]** El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir de uno o más síntomas, aliviar afecciones, retardar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando administrado
- 20 a un sujeto, es eficaz para reducir uno o más síntomas asociados con una infección por el virus de la influenza, o para acortar la duración de la etapa sintomática de una infección por el virus de la influenza, o para retrasar la progresión de una infección por el virus de la influenza, o para reducir o detener la exacerbación de una afección subyacente por una infección por el virus de la influenza.
- 25 **[0061]** En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para provocar una reducción estadísticamente significativa en la tasa de replicación o proliferación de una cepa de ortomixovirus.
- 30 **[0062]** Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el sujeto es un ser humano.
- [0063]** Como se usa en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibido" se refiere a la reducción o supresión de una determinada condición, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la
- 35 actividad basal de una actividad biológica o proceso.
- [0064]** Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratado" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar",
- 40 "tratado" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.
- 45 **[0065]** Como se usa en este documento, un sujeto es "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida de dicho tratamiento.
- [0066]** Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el", "ella" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como en plural a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga
- 50 claramente.
- [0067]** Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.
- 55 **[0068]** Cualquier átomo de carbono asimétrico (por ejemplo, de carbono o similares) del (de los) compuesto(s) de la presente invención pueden estar presentes en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico de la configuración (R)- o (S)-; es decir, para compuestos ópticamente activos, a menudo se prefiere usar un enantiómero con exclusión sustancial del otro enantiómero, por lo que típicamente se prefiere una pureza enantiomérica de al menos 95%. Los sustituyentes de átomos con dobles enlaces insaturados
- 60
- 65

pueden, si es posible, estar presentes en forma cis-(Z)- o trans-(E)-.

[0069] Por consiguiente, como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros., isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos. "Sustancialmente puro" o "sustancialmente libre de otros isómeros" como se usa en este documento significa que el producto contiene menos del 5%, y preferiblemente menos del 2%, de otros isómeros en relación con la cantidad del isómero preferido, en peso.

[0070] Mezclas resultantes de isómeros se pueden separar típicamente sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

[0071] Los racematos de productos finales o intermedios pueden resolverse típicamente en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoisómeras de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse un resto básico para disolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una fase estacionaria quiral.

[0072] Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, pueden obtenerse también en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluida agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las que se utilizan comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de disolvente es agua.

[0073] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos dos excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos por los expertos en la técnica, y pueden seleccionarse, por ejemplo, de vehículos y excipientes usados en agentes terapéuticos formulados aprobados (registrados) que se administran por vías de administración similares. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, y similares. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (que incluyen, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponadores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

[0074] En una realización, los compuestos de la invención se formulan para la administración oral. Normalmente, estas composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo (al menos un compuesto de Fórmula (I)) junto con uno o más excipientes seleccionados entre:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

[0075] Los comprimidos pueden recubrirse con una película o recubrirse entéricamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

[0076] Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la

invención en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite. medio, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0077] Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

[0078] Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

[0079] Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración por aerosol o similares. Dichos sistemas de administración tópica pueden pertenecer a una inhalación o una aplicación intranasal que puede ser adecuada para su uso para tratar la influenza, por ejemplo, y pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes. Se pueden administrar convenientemente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol de un recipiente, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizados, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

[0080] La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

[0081] Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poca humedad o baja humedad. Se puede preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que pueden incluirse en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a láminas, plásticos, envases de dosis unitaria herméticamente sellados (por ejemplo, viales), envases blíster y envases de tiras.

[0082] La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan en esta memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sales, etc.

[0083] Los compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, inhiben o previenen la replicación del ortomixovirus, como lo indican los datos de prueba proporcionados en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para terapia o para uso como químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramientas tales como el estudio de la replicación de un ortomixovirus, particularmente influenza A, influenza B o influenza C. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en

el tratamiento de una infección causada por un ortomixovirus, particularmente influenza A, influenza B o influenza C, especialmente en sujetos humanos. En algunas realizaciones, el sujeto a tratar es un ser humano que tiene o está en riesgo de contraer una infección viral de la influenza. Por ejemplo, los sujetos que tienen afecciones preexistentes, como asma o EPOC, que pueden agravarse en gran medida por una infección por influenza, pueden ser tratados con los métodos o compuestos de la invención antes de presentar síntomas de una infección por influenza, especialmente si corren el riesgo de contraer influenza debido a la proximidad a personas tales como miembros de la familia que tienen o parecen tener influenza. En otras realizaciones, el sujeto para el tratamiento mediante los métodos y composiciones de la invención es uno diagnosticado con síntomas consistentes con una infección por influenza. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que ha sido probado con métodos de diagnóstico conocidos tales como una prueba de diagnóstico rápido de influenza (RIDT) o métodos de transcriptasa inversa PCT (RT-PCR) para detectar la presencia del virus de la influenza, y se encontró que es infectado con influenza, independientemente de la presencia de síntomas típicos de influenza.

[0084] Los compuestos son adecuados para su uso para tratar a un sujeto que tiene o en riesgo particularmente alto para una infección viral de ortomixovirus, especialmente Influenza A, Influenza B, o Influenza C.

[0085] En otra realización, la invención proporciona un compuesto para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad causada por un ortomixovirus, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones dentro del alcance de la Fórmula (I) como se describe en el presente documento a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía oral. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona entre Influenza A, Influenza B e Influenza C. El método típicamente comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en este documento, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de dicho compuesto a un sujeto en necesidad de tal tratamiento. El compuesto puede administrarse mediante cualquier método adecuado, como los descritos en este documento, y la administración puede repetirse a intervalos que pueden ser seleccionados por un médico tratante. En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se administra por vía oral.

[0086] Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las formas de realización de tales compuestos se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento. En una realización particular, el medicamento es para el tratamiento de una infección de ortomixovirus, especialmente Influenza A, Influenza B, o Influenza C.

[0087] El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de uno o más coagente(s) terapéutico(s). El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que el (los) coagente(s). Los coagentes adecuados para su uso con los compuestos de la invención incluyen antivirales activos sobre los virus de la influenza, tales como inhibidores de la neuraminidasa que incluyen oseltamivir, peramivir, zanamivir y laninamivir, octanoato de laninamivir y adamantanos tales como amantadina y rimantadina. Los coagentes adicionales para usar en estos métodos incluyen un inhibidor de la proteína M2, un inhibidor de la polimerasa, un inhibidor de PB2, favipiravir, fludasa, ADS-8902, beraprost, Neugene®, ribavirina, CAS Reg. N° 1422050-75-6, VX-787, Flu Mist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® y FluBlok®.

[0088] En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro coagente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente influenza A, influenza B o influenza C. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos uno del (de los) otro(s) coagente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y al menos otro(s) coagente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit para su uso para tratar a un sujeto mediante los métodos descritos en este documento.

[0089] En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) coagente(s) terapéutico(s). Los coagentes adecuados incluyen antivirales activos sobre los virus de la influenza, tales como inhibidores de la neuraminidasa que incluyen oseltamivir, peramivir, zanamivir y laninamivir, y adamantanos tales como amantadina y rimantadina. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

[0090] En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). La otra composición farmacéutica puede contener uno de los coagentes adecuados. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un blíster, como se usa típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

[0091] El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las

composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

[0092] En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el coagente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el coagente terapéutico se pueden combinar en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el coagente terapéutico.

[0093] En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente influenza, que puede ser influenza A, influenza B o influenza C, en donde el medicamento se prepara para su administración con un coagente terapéutico. Normalmente, en los métodos de uso de los compuestos de la invención, el serotipo de influenza no se identifica antes del tratamiento. La invención también proporciona el uso de un coagente terapéutico para tratar una enfermedad o afección, en donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

[0094] La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente Influenza A, Influenza B o Influenza C, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para administración con un coagente terapéutico. La invención también proporciona otro coagente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente influenza, por ejemplo, Influenza A, Influenza B o Influenza C, donde el coagente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente Influenza A, Influenza B o Influenza C, en donde el compuesto de fórmula (I) se administra con un coagente terapéutico. La invención también proporciona un coagente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente Influenza A, Influenza B o Influenza C, en donde el coagente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I).

[0095] La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente de la gripe, por ejemplo, Influenza A, Influenza B o Influenza C, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una infección viral causada por un ortomixovirus, particularmente Influenza A, Influenza B o Influenza C, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

[0096] En una realización, el coagente terapéutico se selecciona de los antivirales pretendidos para ser útil para el tratamiento de infecciones causadas por virus de la gripe, tales como inhibidores de la neuraminidasa incluyendo oseltamivir, peramivir, zanamivir y laninamivir, y adamantanos como la amantadina y rimantadina.

[0097] La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en dosis unitaria que contiene aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente activo para un sujeto humano de alrededor de 50-70 kg, o alrededor de 1-500 mg, o aproximadamente 1-250 mg, o aproximadamente 1-150 mg, o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de los mismos que se están tratando. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

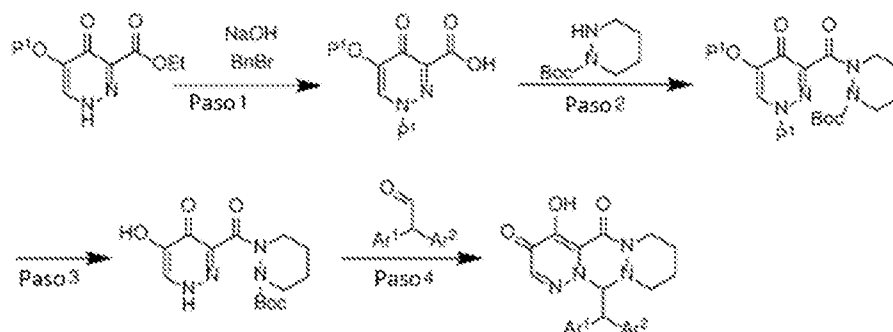
[0098] Las propiedades de dosificación anteriormente citadas son demostrables in vitro y en ensayos in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, por ejemplo, como suspensión o en solución acuosa. La dosis in vitro puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} concentraciones molares y 10^{-9} molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg o entre aproximadamente 0,1-50 mg/kg.

[0099] La invención incluye además procedimientos para preparar los compuestos de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, y cualquier variante de los presentes procesos, en los que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa se utiliza como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en donde los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

[0100] Los compuestos de la invención y productos intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos para los expertos en la técnica.

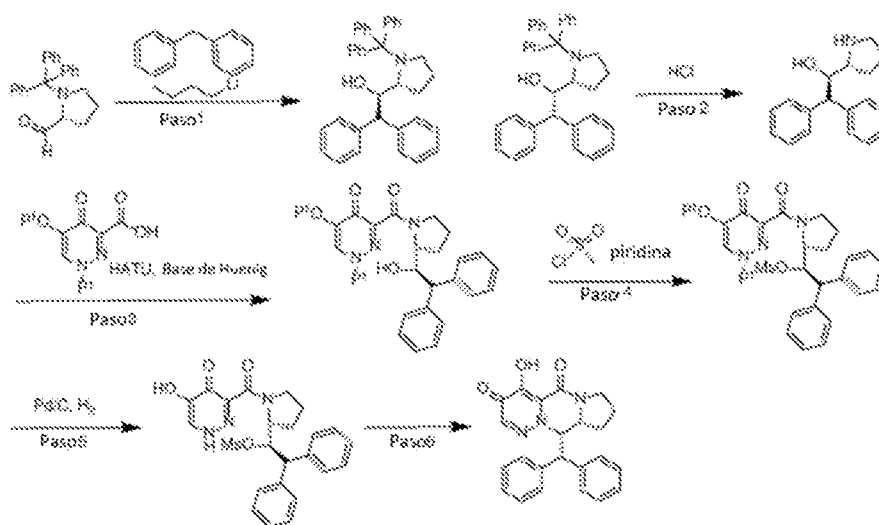
[0101] Los métodos para sintetizar compuestos de Fórmula (I) se representan en los Esquemas A-C y se ilustran mediante los Ejemplos de este documento. El Esquema A representa una forma de preparar compuestos en los que Z¹ es N, Z² es C(R)₂ y Z³ es -CR₂-CR₂-, y también debe permitir la síntesis de compuestos con otros enlaces Z³. Comienza con un compuesto de ácido 5-hidroxipiridazin-4-ona-3-carboxílico, donde tanto el 5-hidroxi como el NH del anillo están protegidos con un grupo protector adecuado que se puede eliminar fácilmente. El ácido carboxílico se condensa con un enlace hidrazina cíclico para proporcionar los dos anillos externos. Después de la desprotección del nitrógeno del anillo, el anillo central se forma por condensación con un aldehído.

Esquema A.

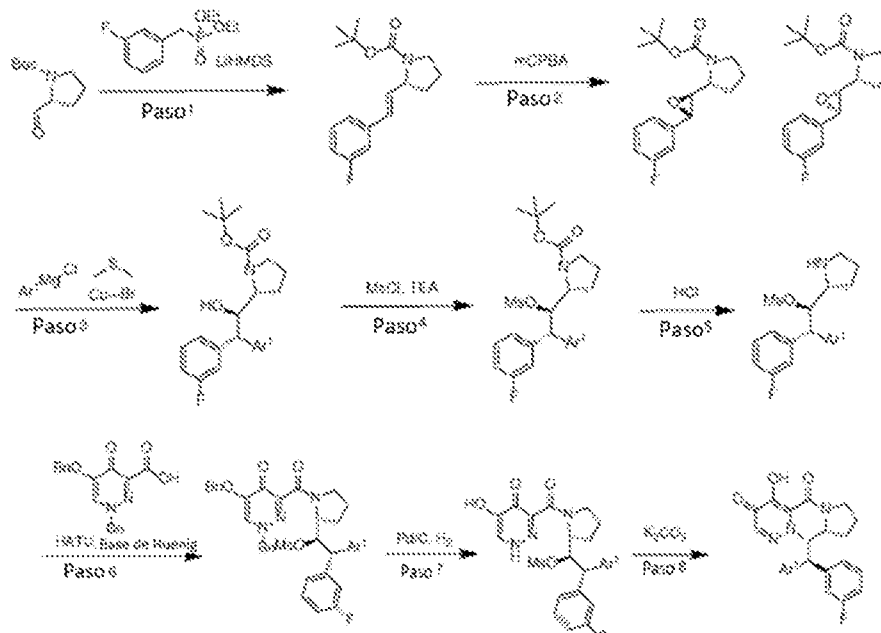


Los Esquemas B y C representan métodos para preparar compuestos de Fórmula (I) en los que Z¹ es CR, Z² es CR₂ y Z³ es CR₂.

Esquema B.



Esquema G.



[0102]

Usando estos esquemas de síntesis y los ejemplos proporcionados, el experto en la materia puede preparar los compuestos de Fórmula (I).

EJEMPLOS

[0103] Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones al respecto. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (aproximadamente 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

[0104] Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden ser producidos por métodos orgánicos de síntesis conocidos por un experto ordinario en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica a la vista de los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

[0105]

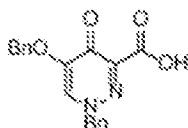
	ATP	adenosina 5'-trifosfato
	Bn	bencilo
	BOC	butil carboxi terciario
5	br	ancho
	BSA	albúmina sérica bovina
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	DCM	diclorometano
10	DEAD	dietil azodicarboxilato
	DBAD	di-terc-butil azodicarboxilato
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA	dietilisopropilamina
15	DME	1,4-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DTT	ditiotreitól
	EDTA	ácido etilendiamina tetraacético
	ESI	ionización por electrospray
20	EtOAc	acetato de etilo
	FCC	cromatografía en columna flash
	h	hora(s)
	HBTU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazoliohexafluorofosfato(1-) 3-óxido
	HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
25	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	IR	espectroscopia infrarroja
	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MS	espectrometría de masas
30	MW	microondas
	m	multiplete
	min	minutos
	mL	mililitro(s)
	m/z	relación masa/carga
35	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	NMP	N-metil pirrolidinona
	NMR	resonancia magnética nuclear
	ppm	partes por millón
40	PyBOP	benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
	rac	racémico
	rt	temperatura ambiente
	s	sinalete
45	SEM	(2-(trimetilsilil)etoxi)metil
	t	tripleto
	TBDMS	t-butildimetilsililo
	TBDPS	t-butildifenilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
50	THF	tetrahidrofurano
	Tris. HCl	clorhidrato deaminotris(hidroximetil)metano

Ejemplo 1: 12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona

55 Intermedio 1.1: Ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico

[0106]

60



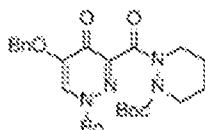
65

[0107] A una suspensión de clorhidrato de 5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,83

mmol) en MeOH a TA, se añadió NaOH (0,792 g, 19,79 mmol). Agitado a TA durante 2 h. Se añadió bromuro de bencilo (2,067 ml, 17,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró en un evaporador rotatorio, luego se añadió EtOAc y agua. Después, la mezcla se acidificó con 1 M HCl a pH 3. El sólido se precipitó mientras se añadía HCl. filtrado. El sólido blanco se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc y agua. El sólido blanco recogido en el filtro se secó al vacío para dar ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (1,1 g, 3,27 mmol, rendimiento del 67,7%), que se usó sin purificación adicional. MS m/z 337,3 (M+1).

Intermedio 1.2: 2-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)tetrahidropiridazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

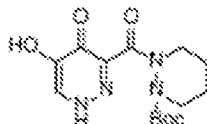
[0108]



[0109] A una solución de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (850 mg, 2,53 mmol) en DCM (Volumen: 12,600 mL) a TA se añadió Base de Huenig (1,170 mL, 6,70 mmol) y HATU (1249 mg, 3,29 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, luego se añadió tetrahidropiridazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (518 mg, 2,78 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml) y luego con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 40-100% en heptano) para dar 2-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)tetrahidropiridazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,22 g, 2,418 mmol, rendimiento del 96%) como una espuma blanca. MS m/z 505,4 (M+1).

Intermedio 1.3: 2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)tetrahidropiridazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

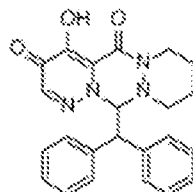
[0110]



[0111] Una solución de 2-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)tetrahidropiridazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,436 mmol) en MeOH (Volumen: 21,800 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió una punta de espátula de Pd-C (10%) (46,4 mg, 0,044 mmol) y se adjuntó un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente a TA bajo un globo de hidrógeno. Después de 30 min, la reacción se purgó con nitrógeno y luego se filtró a través de un lecho corto de celite, usando MeOH para lavar. El filtrado se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional. MS m/z 325,3 (M+1).

Ejemplo 1: 12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona

[0112]

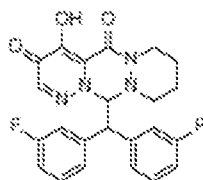


[0113] 2,2-difenilacetaldehído (77 mg, 0,392 mmol) se añadió a un vial que contiene 2-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)tetrahidropiridazina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo crudo (141 mg, 0,436 mmol) y una barra de agitación. Se añadió TFA (Volumen: 2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (MeCN/agua con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para dar 12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1.2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona (19 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 8,27%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 4H), 7,25-7,10

(m, 4H), 6,33 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,86 (td, J = 11,1, 2,6 Hz, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 1,70 - 1,39 (m, 4H). MS m/z 403,4 (M+1).

Ejemplo 2. 12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5(12H)-diona

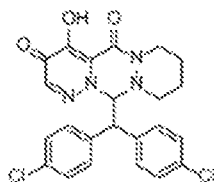
[0114]



[0115] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50-7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,13 (m, 3H), 7,12 - 6,94 (m, 2H), 6,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,88 (td, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 2,39 (td, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (dddd, J = 30,2, 15,0, 6,1, 3,3 Hz, 3H). MS m/z 439,3 (M+1).

Ejemplo 3. 12-(bis(4-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5(12H)-diona

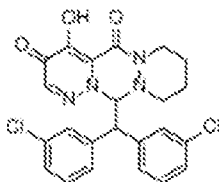
[0116]



[0117] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,36 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 2,87 (td, J = 11,1, 2,7 Hz, 1H), 2,40 (td, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 3H). MS m/z 471,2 (M+1).

Ejemplo 4. 12-(bis(3-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5(12H)-diona

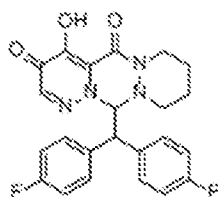
[0118]



[0119] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,47 (q, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,88 (td, J = 11,2, 2,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,37 (m, 3H). MS m/z 471,2 (M+1).

Ejemplo 5. 12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5(12H)-diona

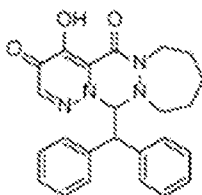
[0120]



[0121] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, disolvente) δ ppm 7,52 (s, 1H) 7,43 - 7,49 (m, 2H) 7,21 - 7,28 (m, 2H) 7,04 - 7,13 (m, 2H) 6,88 - 6,95 (m, 2H) 6,12 (d, J = 10,32 Hz, 1H) 4,65 (d, J = 10,37 Hz, 1H) 4,38 - 4,52 (m, 1H) 3,23 (dt, J = 10,99, 3,26 Hz, 1H) 2,88 - 2,99 (m, 1H) 2,68 (td, J = 12,18, 4,16 Hz, 1H) 1,72 - 1,83 (m, 2H) 1,56 - 1,70 (m, 2H). MS m/z 439,3 (M+1).

Ejemplo 6. 13-benzhidril-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidropiridazino[1',6':4,5][1.2.4]triazino[1.2-a][1.2]diazepina-3,5(7H,13H)-diona

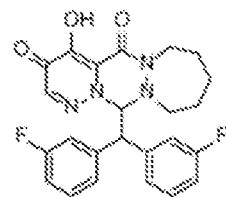
[0122]



[0123] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62-7,54 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 2H), 7,30 - 7,09 (m, 6H), 6,39 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 13,4, 8,8, 4,9 Hz, 1H), 3,31 (dt, J = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 2,70 (dq, J = 12,6, 3,7 Hz, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 4H), 1,32 - 1,18 (m, 1H), 1,14 - 1,00 (m, 1H). MS m/z 417,4 (M+1).

Ejemplo 7. 13-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidropiridazino[1',6':4,5][1.2.4]triazino[1.2-a][1.2]diazepina-3,5(7H,13H)-diona

[0124]

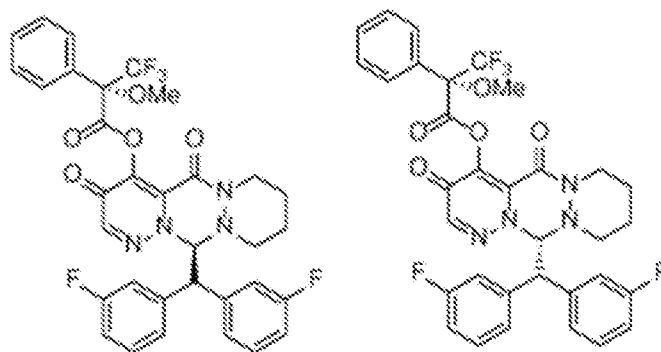


[0125] Este compuesto fue elaborado por mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (dt, J = 7,8; 1,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 6,46 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 13,3, 8,8, 4,8 Hz, 1H), 3,29 (dt, J = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 2,71 (dddd, J = 18,7, 10,9, 7,1, 2,9 Hz, 2H), 1,66 - 1,41 (m, 4H), 1,26 (q, J = 9,4, 8,9 Hz, 1H), 1,15 - 1,00 (m, 1H). MS m/z 453,3 (M+1).

Ejemplo 8. (R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona

Intermedio 8.1. (R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-ilo (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato y (S)-12-(bis(3-fluorofenil)metilo)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-ilo (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato

[0126]



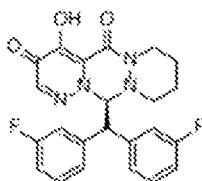
[0127] 12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona (127 mg, 0,290 mmol) se disolvió con agitación bajo N₂ en THF seco (Volumen: 4 ml) antes de la adición de TEA (0,081 ml, 0,579 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (73,2 mg, 0,290 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de dividirse entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 24 g, EtOAc al 0-100% en heptano). Los diastereoisómeros se separaron luego mediante HPLC quiral (columna IC, heptanos/EtOH = 80/20) para producir:

(R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-ilo (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (63 mg, 0,096 mmol, 33% de rendimiento, 99% de ee). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 4H), 7,19 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,81 (m, 6H), 5,57 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,68 - 4,43 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,66 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,93 - 1,46 (m, 4H). MS *m/z* 655,3 (*M*+1).

[0128] (S)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-ilo (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (57 mg, 0,087 mmol, 30% de rendimiento, 99% ee). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,94 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,35 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 14,8, 8,4 Hz, 3H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,09 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,66 (td, *J* = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,27 (s, 1H). MS *m/z* 655,3 (*M*+1).

Ejemplo 8. (R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona

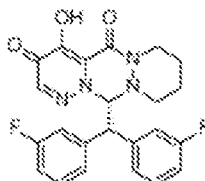
[0129]



[0130] A una solución de (R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazin-4-ilo (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (50 mg, 0,076 mmol) disuelto en MeOH (Volumen: 382 μl, Relación: 1,000) y H₂O (Volumen: 382 μl, Relación: 1,000) se le añadió LiOH·H₂O (32,1 mg, 0,764 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se diluyó con EtOAc, se lavó con 1N HCl, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ filtrado y concentrado. El producto crudo fue purificación por HPLC de fase inversa (MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones se combinaron que contenían el producto, se congelaron y se liofilizaron para dar (R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-3H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5(12H)-diona (3,7 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 8,33%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,20 (ddd, *J* = 24,4, 19,0, 9,8 Hz, 3H), 7,09 - 6,92 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,86 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 1H), 1,72 - 1,33 (m, 4H). MS *m/z* 439,1 (*M*+1).

Ejemplo 9. (S)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona

[0131]

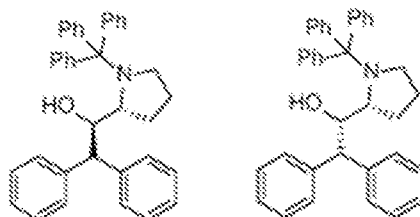


[0132] Este compuesto se preparó mediante el mismo proceso utilizado para preparar el Ejemplo 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 6,39 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,29 (re, J = 11,2 Hz, 1H), 3,20 (re, J = 10,1 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 1,70 - 1,35 (m, 4H). MS m/z 439,1 ($M+1$).

Ejemplo de referencia 10. (9aR,10S)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

Intermedio 10,1. (R)-2,2-difenil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etan-1-ol y (S)-2,2-difenil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etan-1-ol

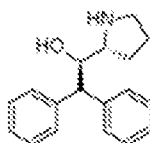
[0133]



[0134] A una solución de difenilmetano (2,155 ml, 12,89 mmol) en THF (Volumen: 58,6 ml) a TA se añadió una solución de *n*-butillitio (2,5 M en hexano) (4,69 ml, 11,71 mmol). Después de 10 minutos, se añadió a la mezcla una solución de (R)-1-tritilpirrolidin-2-carbaldehído (2 g, 5,86 mmol: véase J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 7562-7563) en THF (6 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 220 g, EtOAc al 0-40% en heptano) para dar (R)-2,2-difenil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etan-1-ol (1,64 g, 3,22 mmol, 54,9% de rendimiento) (pico 1) como un sólido blanco pegajoso (^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,50 - 7,43 (m, 6H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,09 (m, 17H), 5,90 (s, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J = 12,9, 9,3, 6,9 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J = 13,3, 8,9, 4,9 Hz, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 0,76 (ddd, J = 12,1, 8,9, 2,8 Hz, 1H), 0,65 (ddd, J = 13,0, 5,9, 2,6 Hz, 1H), 0,59 - 0,46 (m, 1H)) y (S)-2,2-difenil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etan-1-ol (0,62 g, 1,216 mmol, rendimiento del 20,77%) (pico 2) como un sólido blanco (^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,41 (dt, J = 6,2, 1,6 Hz, 6H), 7,30 - 7,01 (m, 17H), 6,67 - 6,61 (m, 2H), 4,81 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,32 (ddd, J = 8,9, 6,8, 2,4 Hz, 1H), 3,16 (ddd, J = 12,1, 10,4, 6,3 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 11,6, 7,8, 2,5 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 1,82 (dddd, J = 12,4, 10,0, 8,0, 6,6 Hz, 1H), 1,23 (ddp, J = 14,9, 8,8, 3,2 Hz, 1H), 1,17 - 1,03 (m, 1H), -0,01 - 0,15 (m, 1H)).

Intermedio 10,2. (R)-2,2-difenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol

[0135]

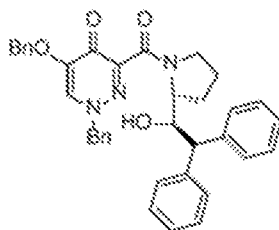


[0136] Se añadió HCl (3,0 M en agua) (683 ml, 2,048 mmol) a una suspensión de (R)-2,2-difenil-1-((R)-1-tritilpirrolidin-2-il)etan-1-ol (348 mg, 0,683 mmol) en MeOH (Volumen: 6828 μl) a TA. La suspensión blanca finalmente se volvió transparente y luego se formó nuevamente un precipitado. Después de 1 hora, la mezcla se concentró luego en el rotavapor para dar un aceite amarillo. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró de nuevo en el rotavapor hasta un

sólido blanco aceitoso. Usado sin más purificación. MS m/z 268,2 (M+1).

Intermedio 10,3. 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((R)-1-hidroxi-2,2-difeniletil)pirrolidin-1-carbonil)piridazin-4(1H)-ona

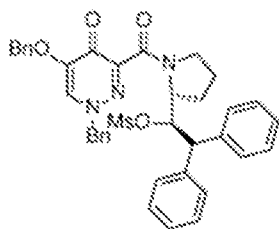
[0137]



[0138] A una solución de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (253 mg, 0,751 mmol) en DCM (4 ml) a TA se añadió Base de Huenig (477 ml, 2,73 mmol) y HATU (338 mg, 0,888 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se agregó una solución de (R)-2,2-difenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol crudo (208 mg, 0,683 mmol) y base de Huenig (0,4 ml) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 5-100% (que contiene MeOH al 10%) en heptano) para dar 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((R)-1-hidroxi-2,2-difeniletil)pirrolidin-1-carbonil)piridazin-4(1H)-ona (315 mg, 0,538 mmol, rendimiento del 79%) como un aceite. MS m/z 586,4 (M+1).

Intermedio 10,4. (R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2,2-difeniletilo metanosulfonato

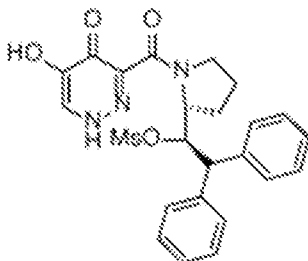
[0139]



[0140] A una solución de 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((R)-1-hidroxi-2,2-difeniletil)pirrolidina-1-carbonilo)piridazin-4(1H)-ona (315 mg, 0,538 mmol) en piridina (Volumen: 5378 µl) a 0°C se añadió MsCl (168 µl, 2,151 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se agregaron otros 100 µL de cloruro de mesilo. Revuelto 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, luego con HCl acuoso 0,5 N (2 veces) y nuevamente con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc al 5-100% (que contiene MeOH al 10%) en heptano) para dar metanosulfonato de (R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2,2-difeniletilo (120 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 33,6%) como un sólido amarillo. MS m/z 664,3 (M+1).

Intermedio 10,5. metanosulfonato de (R)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2,2-difeniletilo

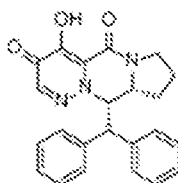
[0141]



[0142] Una solución de metanosulfonato de (R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2,2-difeniletilo (102 mg, 0,154 mmol) en MeOH (Volumen: 5 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió una punta de espátula de Pd/C al 10% (32,7 mg, 0,031 mmol) y se adjuntó un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente a TA bajo un globo de hidrógeno. Después de 30 min, la reacción se purgó con nitrógeno y luego se filtró a través de un lecho corto de celite, usando MeOH para lavar. El filtrado se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente en tolueno y se usó sin purificación adicional. MS m/z 484,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 10. (9aR,10S)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

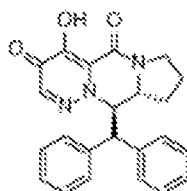
[0143]



[0144] A una solución de metanosulfonato de (R)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2,2-difeniletilo crudo (61,4 mg, 0,127 mmol) en DMF (Volumen: 2 ml) a TA se añadió carbonato de potasio (52,7 mg, 0,381 mmol). Después de una noche a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó en 2 lotes directamente en la HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/H₂O con eluyente de TFA al 0,1%) para dar (9aR,10S)-10-benzhidrido-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (18 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 28,0%) como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (td, J = 4,9, 2,3 Hz, 3H), 6,95 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 10,1, 5,9, 4,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 2H), 1,91 (tdd, J = 9,5, 5,0, 3,0 Hz, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 1H). MS m/z 388,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 11. (9aR,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

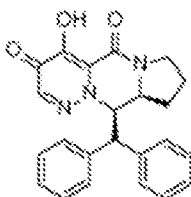
[0145]



[0146] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 8H), 5,45 (dd, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (td, J = 10,5, 5,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 1,89 (dt, J = 12,6, 7,4 Hz, 1H), 1,74 - 1,59 (m, 1H), 1,55 - 1,38 (m, 2H). MS m/z 388,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 12. (9aS,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

[0147]

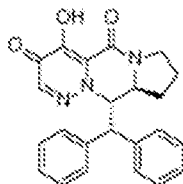


[0148] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 5,68 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 10,3, 6,1, 4,0 Hz, 1H), 3,78 -

3,68 (m, 1H), 3,62 (td, J = 11,7, 11,0, 7,2 Hz, 1H), 1,91 (tdd, J = 9,1, 5,7, 1,7 Hz, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 1H). MS m/z 388,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 13. (9aR,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

[0149]

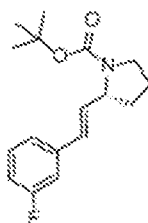


[0150] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 5,8, 3,5 Hz, 6H), 7,21 (dtd, J = 7,1, 4,5, 2,1 Hz, 2H), 5,45 (dd, J = 10,4, 6,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04 (td, J = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 12,2, 10,0, 7,7 Hz, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 2H). MS m/z 388,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 14. (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

Intermedio 14,1. 2-(3-fluoroestiril)pirrolidin-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo

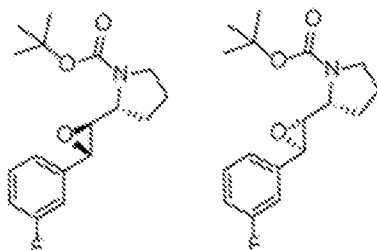
[0151]



[0152] A una solución de 3-fluorobencilfosfonato de dietilo (2,60 g, 10,54 mmol) en THF (Volumen: 30 ml) a 0°C se añadió gota a gota, una solución de LHMDS (1,0 M en THF) (10,44 ml, 10,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos, luego se añadió gota a gota una solución de 2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2 g, 10,04 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA en 1 hora y luego se agitó durante 1 hora más a TA. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc al 0-40% en heptano) para dar 2-(3-fluoroestiril)pirrolidina-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (2,15 g, 7,23 mmol), Rendimiento del 72,0%) como un sólido blanco. MS m/z 292,0 (M+1).

Intermedio 14,2. 2-((2S,3S)-3-(3-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y 2-((2R,3R)-3-(3-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

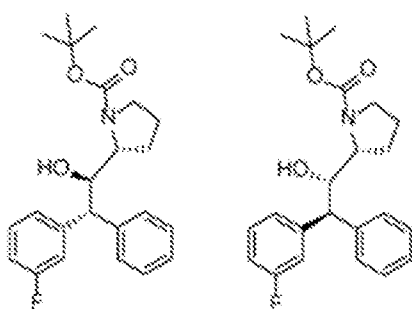
[0153]



[0154] Se agregó mCPBA (1327 mg, 7,69 mmol) a una solución de 2-(3-fluoroestirilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (640 mg, 2,197 mmol) en DCM (Volumen: 20 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato de sodio sat., bicarbonato de sodio y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-40% en heptano) para dar una mezcla de 2-((2S,3S)-3-(3-fluorofenil)oxirano-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y 2-((2R,3R)-3-(3-fluorofenil)oxirano-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,35 g, 1,025 mmol, 46,7% de rendimiento). MS m/z 308,3 (M+1).

Intermedio 14,3. 2-((1R, 2R)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato y (R)-terc-butilo 2-((1S, 2S)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

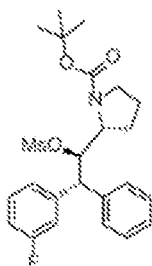
[0155]



[0156] Una mezcla de 2-((2S,3S)-3-(3-fluorofenil)oxirano-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo y 2-((2R,3R)-3-(3-fluorofenil)oxirano-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (220 mg, 0,716 mmol) y complejo de sulfuro de cobre(I) bromuro-dimetilo (169 mg, 0,823 mmol) en THF (Volumen: 4 mL) se enfrió entre -20 y -30 ° C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de fenilmagnesio (2,0 M en THF) (2,86 ml, 5,73 mmol). Después de 40 min a esta temperatura, la mezcla de reacción se calentó lentamente a 0°C en 30 min y se mantuvo a 0°C durante 60 min adicionales. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 12 g, EtOAc al 0-40% en heptano) para producir 2-((1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 14,50%, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (d, J = 7,73 Hz, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 4H), 6,91 (td, J = 8,84, 2,62 Hz, 1H), 4,09 - 4,25 (m, 1H), 4,01 (d, J = 2,89 Hz, 1H), 3,73 - 3,87 (m, 1H), 3,50 (br d, J = 4,84 Hz, 1H), 3,19 - 3,34 (m, 1H), 1,80 - 1,99 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 2H), 1,37 - 1,49 (m, 9 H)) y 2-((1S, 2S)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (85 mg, 0,221 mmol, rendimiento del 30,8%, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 (dt, J = 14,71, 7,44 Hz, 4H), 7,06 - 7,25 (m, 4H), 6,77 - 6,96 (m, 1H), 4,96 (br d, J = 10,03 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 10,32 Hz, 1H), 3,74 (ancho s, 1H), 3,55 (ancho s, 1H), 3,20 (dt, J = 10,66, 7,46 Hz, 1H), 2,00 - 2,20 (m, 1H), 1,72 - 1,93 (m, 3H), 1,57 - 1,68 (m, 1H), 1,49 (s, 9 H)). MS m/z 386,3 (M+1).

Intermedio 14,4. 2-((1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

[0157]

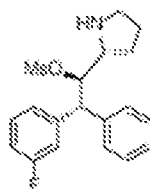


[0158] A una solución de 2-((1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (85 mg, 0,221 mmol) en DCM (Volumen: 2 ml) a 0°C se añadió TEA (0,154 ml, 1,103 mmol) y MsCl (0,052 ml, 0,662 mmol). Después de 10 min a esta temperatura, la mezcla de reacción se sacó del baño de hielo y se agitó 1 h a TA. Se añadió MsCl adicional (0,052 ml, 0,662 mmol). Después de otras 2 h a ta, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua

y salmuera. La capa de DCM se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 12 g, EtOAc al 0-50% en heptano) para dar 2-((1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletíl)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (10,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 9,98%). MS m/z 464,2 (M+1).

Intermedio 14,5. Metanosulfonato de (1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo

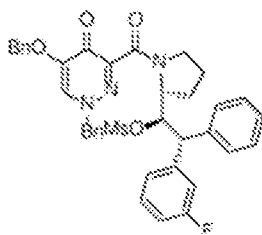
[0159]



[0160] Se añadió HCl (1 ml, 4,0 mmol, 4,0 M en dioxano) a 2-((1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletíl)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (10,2 mg, 0,022 mmol) a TA. Después de 1 h a TA, la mezcla se concentró al vacío y se procedió al paso siguiente. MS m/z 364,3 (M+1).

Intermedio 14,6. metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-feniletilo

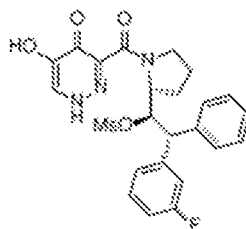
[0161]



[0162] Se agregó base de Huenig (0,019 ml, 0,110 mmol) y HATU (10,88 mg, 0,029 mmol) a una solución de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (8,14 mg, 0,024 mmol) en DCM (Volumen: 1 ml) a TA. Después de 15 min, se añadió a la mezcla una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo crudo (8 mg, 0,022 mmol) y base de Huenig (0,05 ml) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice de 4 g, EtOAc al 0-100% (que contiene MeOH al 10%) en heptano) para dar metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-feniletilo (14,2 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 95%). MS m/z 682,1 (M+1).

Intermedio 14,7. metanosulfonato de (1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2 feniletilo

[0163]

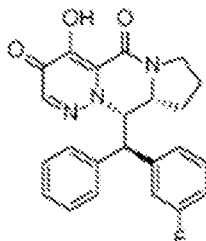


[0164] Una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-2-feniletilo (14,5 mg, 0,021 mmol) en MeOH (Volumen: 5 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió una punta de espátula de Pd/C al 10% (4,53 mg, 4,25 mmol) y se adjuntó un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente a TA bajo un globo

de hidrógeno. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. Filtrado y evaporado. Continúe con el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 502,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 14. (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

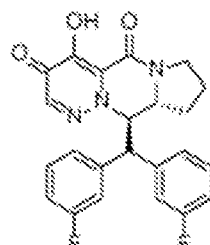
[0165]



[0166] Se añadió carbonato de potasio (8,76 mg, 0,063 mmol) a una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-feniletilo crudo (10,6 mg, 0,021 mmol) en DMF (Volumen: 1 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 4 h, se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó en 2 lotes directamente en la HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/H₂O con eluyente TFA al 0,1%). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y liofilizaron para dar (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (3,9 mg, 7,36 nmol, 34,8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 4H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 5,70 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 1H), 1,91 (dt, J = 12,6, 6,7 Hz, 1H), 1,85 - 1,60 (m, 2H), 1,40 (qd, J = 11,5, 6,9 Hz, 1H). MS m/z 406,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 15. (9aR,10R)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

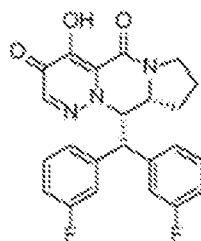
[0167]



[0168] Este compuesto fue hecho por el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 14. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 2H), 7,08 - 7,22 (m, 3H), 6,94 - 7,07 (m, 3H), 5,40 (dd, J = 10,78, 6,09 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 4,09 (td, J = 10,51, 5,87 Hz, 1H), 3,67 - 3,77 (m, 1H), 3,53 - 3,65 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,58 - 1,85 (m, 3H). MS m/z 424,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 16. (9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

[0169]

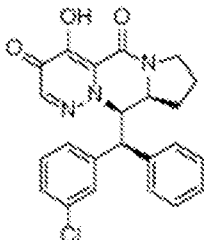


[0170] Este compuesto se preparó mediante el mismo proceso utilizado para hacer el Ejemplo 14. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,29 - 7,52 (m, 4H), 7,01 - 7,12 (m, 2H), 6,70 - 6,86 (m, 3H), 5,76 (dd, J = 9,59, 3,62 Hz, 1H), 4,61 (d, J

= 9,63 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 10,20, 5,12 Hz, 1H), 3,82 - 3,93 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,16, 7,56 Hz, 1H), 2,01 - 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,97 (m, 2H), 1,54 - 1,67 (m, 1H). MS m/z 424,3 (M+1).

Ejemplo de referencia 17. (9aS,10R)-10-((S)-(3-clorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

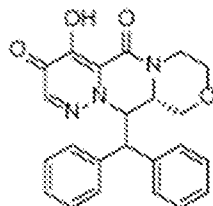
[0171]



[0172] Este compuesto se preparó mediante el mismo proceso utilizado para preparar el Ejemplo 14. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 2H), 5,73 (dd, J = 9,5, 3,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 10,2, 5,4, 3,4 Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,62 (td, J = 11,7, 11,0, 7,2 Hz, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,44 (qd, J = 11,6, 6,8 Hz, 1H). MS m/z 422,3 (M+1).

Ejemplo 18. (10aS)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona

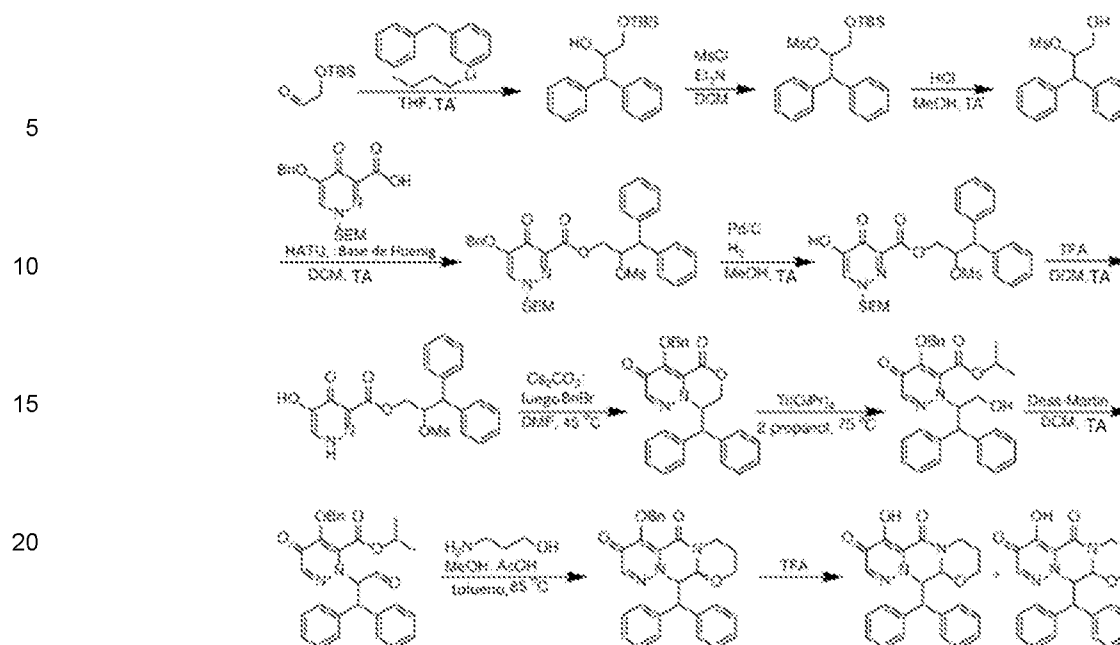
[0173]



[0174] Este compuesto se preparó mediante el mismo proceso utilizado para preparar el Ejemplo 14, excepto que se comenzó con (R)-3-formilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (q, J = 6,1 Hz, 3H), 5,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,04 - 2,95 (m, 1H). MS m/z 404,3 (M+1).

Ejemplos 19A y 19B.

[0175]



Intermedio 19,1. 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difenilpropan-2-ol

[0176] A una solución de difenilmetano (8,69 g, 51,6 mmol) en THF (258 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de n-butilitio (2,5 M en hexanos, 19,6 ml, 49,0 mmol). La solución roja se agitó a TA durante 3 minutos, luego se añadió rápidamente con una jeringa 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (5,00, 25,8 mmol). La mezcla se agitó durante otros 5 minutos, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (dos veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20% en heptano) proporcionó 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difenilpropan-2-ol (4,7 g, aceite incoloro) con un rendimiento del 53%. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,17 (m, 8H), 4,42 (ddd, $J = 9,3, 6,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 10,1, 3,4$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 10,1, 6,2$ Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 0,90 (s, 9 H), 0,03 - 0,01 (m, 6H).

Intermedio 19,2. 3-((terc-butildimetilsililo)oxi)-1,1-difenilpropan-2-ilo

[0177] Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 17,8 mmol) gota a gota a una solución de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difenilpropan-2-ol (4,70 g, 13,7 mmol) y trietilamina (3,8 ml, 27,4 mmol) en DCM (137 ml) a 0°C . La solución se agitó durante 30 minutos y luego se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró en vacío para dar metanosulfonato de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1,1-difenilpropan-2-ilo como un aceite incoloro. Usado sin más purificación. MS m/z 421,4 ($M+1$).

Intermedio 19,3. metanosulfonato de 3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-ilo

[0178] Una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 5,2 ml, 20,6 mmol) se añadió a una solución de metanosulfonato de 3-((terc-butildimetilsililo)oxi)-1,1-difenilpropan-2-ilo crudo (5,8 g, 13,7 mmol) en metanol (137 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano al 25-80%) proporcionó metanosulfonato de 3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-ilo (3,81 g, aceite incoloro) con un rendimiento del 91%. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 6H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 5,46 (ddd, $J = 10,2, 5,4, 2,6$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 12,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 12,9, 5,5$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

Intermedio 19,4. 5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo

[0179] A una solución de ácido 5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (700 mg, 1,86 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C se añadió base de Huenig (812 ml, 4,65 mmol) y HATU (848 mg, 2,23 mmol). Se agitó durante 15 min, luego se añadió una solución de metanosulfonato de 3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-ilo (854 mg, 2,79 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante la noche, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano al 5-80%) proporcionó 5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo (878 mg, espuma blanca) con un rendimiento del 71%. MS m/z

665,2 (M+1).

Intermedio 19,5. 5-hidroxi-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo

[0180] Una solución de 5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo (1,0 g, 1,5 mmol) en metanol (40 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (160 mg, 0,15 mmol) y el matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno desde un globo (3 veces). La mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. A continuación, el matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, usando metanol para lavar la torta del filtro. El filtrado se concentró al vacío para dar 5-hidroxi-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo crudo, que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 575,4 (M+1).

Intermedio 19,6. 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo

[0181] Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) se añadió a una solución de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo 5-hidroxi-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato (864 mg, 1,50 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h y luego se concentró al vacío para dar 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo crudo, que se usó sin más purificación. MS m/z 445,3 (M+1).

Intermedio 19,7. 8-benzhidril-4-(benciloxi)-7,8-dihidropiridazino[6.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona

[0182] Carbonato de cesio se añadió (5,39 g, 16,5 mmol) a una solución de 5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de 2-((metilsulfonil)oxi)-3,3-difenilpropilo crudo (840 mg, 1,50 mmol) en DMF a TA. Después, la mezcla se agitó a 45°C durante 3 h. Luego se añadió bromuro de bencilo (1 ml) y la mezcla se agitó durante otra hora a 45°C. Después, la mezcla se enfrió a TA y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en lotes mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/H₂O con eluyente de TFA al 0,1%) para dar, después de la liofilización, 8-benzhidril-4-(benciloxi)-7,8-dihidropiridazino[6.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona (91 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 11%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 - 7,07 (m, 16H), 5,63 (ddd, J = 11,7, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 12,2, 1,3 Hz, 1H). MS m/z 439,2 (M+1).

Intermedio 19,8. 4-(benciloxi)-2-(3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-il)-5-oxo-2,5-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo

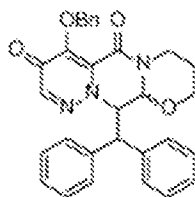
[0183] Isopropóxido de titanio (0,11 ml, 0,37 mmol) se añadió a una suspensión de 8-benzhidril-4-(benciloxi)-7,8-dihidropiridazino[6.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona (34 mg, 0,062 mmol) en 2-propanol (6 ml). La mezcla se calentó a 75°C durante 3 h y luego se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo blanco. El residuo se trituró con DCM y la capa de DCM se retiró con pipeta y se concentró al vacío para dar una mezcla de material de partida y 4-(benciloxi)-2-(3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-il)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo crudo, que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 499,3 (M+1).

Intermedio 19,9. 4-(benciloxi)-5-oxo-2-(3-oxo-1,1-difenilpropan-2-il)-2,5-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo

[0184] Periodinano de Dess-Martin (37 mg, 0,087 mmol) a una solución de 4-(benciloxi)-2-(3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-il)-5-oxo-2,5-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo crudo en DCM (1 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar de 4-(benciloxi)-5-oxo-2-(3-oxo-1,1-difenilpropan-2-il)-2, 5-dihidropiridazin-3-carboxilato de isopropilo, que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 497,2 (M+1).

Intermedio 19. 12-benzhidril-7-(benciloxi)-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazina-6,8-diona

[0185]



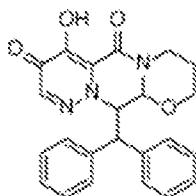
[0186] Metanol (2,4 ml, 60 mmol), 3-amino-1-propanol (1,8 ml, 24 mmol), y ácido acético (1,15 ml, 20,1 mmol) se añadieron cuidadosamente a tolueno (9 ml) a temperatura ambiente (exotérmico). La mezcla se agitó y se retiraron 5 ml de la mezcla y se añadieron a 4-(benciloxi)-5-oxo-2-(3-oxo-1,1-difenilpropan-2-il)-2,5-dihidropiridazina-3-carboxilato de isopropilo crudo (0,1 g, 0,2 mmol) en un vial. El vial se tapó y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua con eluyente de TFA al 0,1%) para dar dos diastereómeros de 12-benzhidril-7-(benciloxi)-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazin-6,8-diona (sólido blanco).

[0187] Diastereómero 1: CLEM Tr 0,91/1,50 min, m/z 494,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 7 H), 7,16 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 3H), 5,45 (dd, J = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 11,5, 4,7 Hz, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,00 (td, J = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 17,0, 8,4, 4,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H).

[0188] Diastereómero 2: CLEM Tr 0,92/1,50 min, m/z 494,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 4H), 7,40 - 7,28 (m, 5 H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 5H), 5,61 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 13,4, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,2, 11,7, 4,0 Hz, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,66 (dt, J = 13,8, 3,4 Hz, 1H).

Ejemplos 19A y 19B. 12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazina-6,8-diona

[0189]



[0190] Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) al 12-benzhidril-7-(benciloxi)-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazina-6,8-diona crudo (mezcla de diastereómeros) a TA y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, la reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en DMSO. Purificado por HPLC de preparación en fase inversa (MeCN/H₂O con eluyente de TFA al 0,1%) para dar, después de la liofilización, las sales de trifluoroacetato de dos diastereómeros de 12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-b][1.3]oxazin-6,8-diona (sólido blanco).

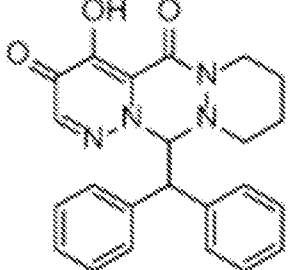
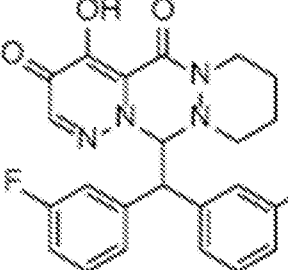
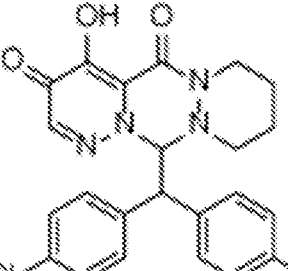
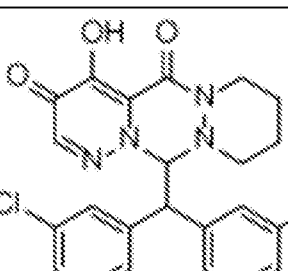
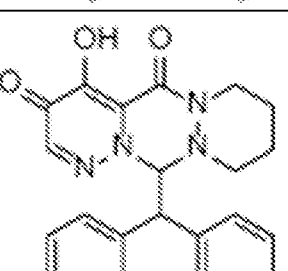
[0191] Ejemplo 19A. CLEM Tr 0,80/1,50 min, m/z 404,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 7H), 7,13 (dd, J = 4,9, 2,7 Hz, 2H), 5,50 (dd, J = 11,2, 1,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 11,9, 7,0 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,12 (td, J = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 1,64 (dt, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 1H).

[0192] Ejemplo 19B. CLEM Tr 0,82/1,50 min, m/z 404,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,02 (m, 8 H), 5,64 (dd, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 (qd, J = 7,1, 6,0, 3,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,2, 4,7 Hz, 1H), 3,43 (td, J = 11,8, 2,4 Hz, 1H), 3,19 (td, J = 12,9, 3,8 Hz, 1H), 1,93 (dddd, J = 12,5, 9,0, 7,1, 5,2 Hz, 1H), 1,68 (ddd, J = 14,1, 4,0, 2,1 Hz, 1H).

[0193] Obsérvese que los ejemplos de otros números de ejemplo 19A y 19B, y que incluyen A o B, se separaron y ensayaron como isómeros individuales, y se informa de la actividad biológica para cada isómero aislado. Sin embargo, dado que no se ha determinado la estereoquímica absoluta de los dos isómeros, las estructuras mostradas para estos

ejemplos no representan la estereoquímica, por lo que las estructuras A y B tienen el mismo aspecto, pero cada una representa un solo diastereómero.

Tabla 1a. Compuestos de los ejemplos precedentes.

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
1		12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona
2		12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona
3		12-(bis(4-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona
4		12-(bis(3-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona
5		12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
6		13-benzhidril-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1.2.4]triazino[1.2-a][1.2]diazepina-3,5-diona
7		13-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1.2.4]triazino[1.2-a][1.2]diazepina-3,5-diona
8		(R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona
9		(S)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1.2.4]triazina-3,5-diona
10		(9aR,10S)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

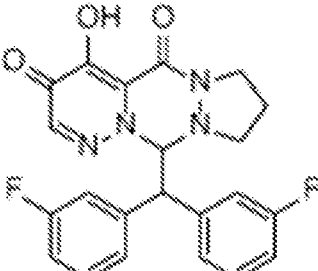
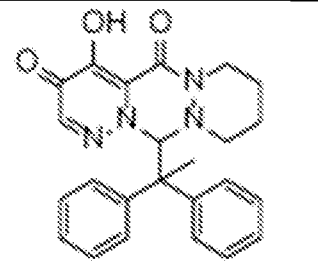
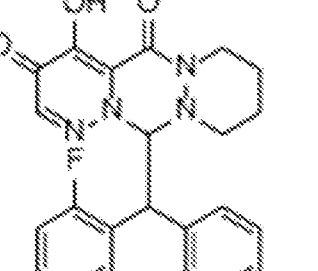
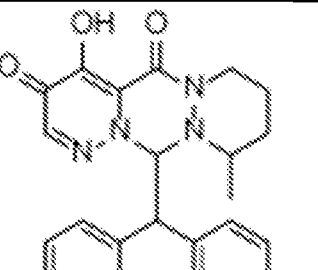
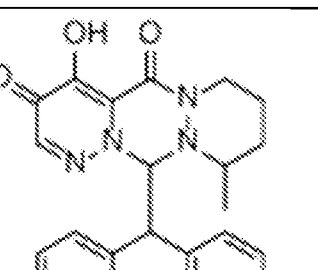
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
11		(9aR,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona
12		(9aS,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona
13		(9aS,10S)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona
14		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona
15		(9aR,10R)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

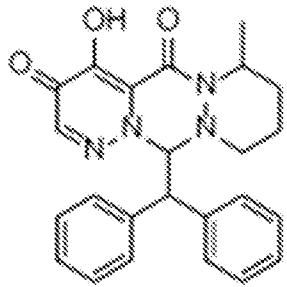
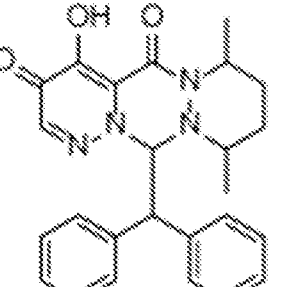
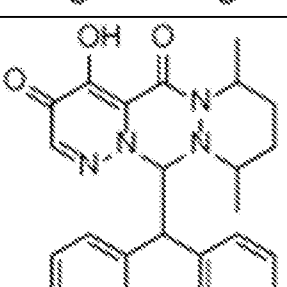
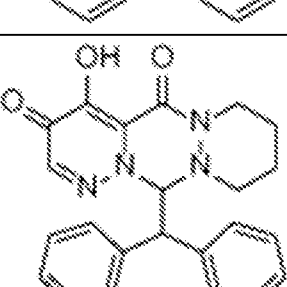
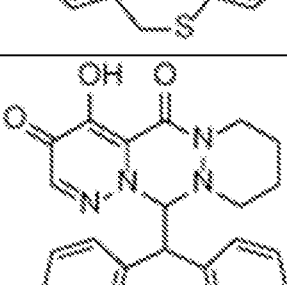
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Nombre
16		(9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona
17		(9aS,10R)-10-((S)-(3-clorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona
18		(10aS,11R)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1.4]oxazina-3,5-diona
19A		12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-b][1.3]oxazina-6,8-diona
19B		12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-b][1.3]oxazina-6,8-diona

Tabla 1b. Ejemplos adicionales hechos por el método del Ejemplo 1.

20		425,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (dt, J = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 2H), 6,95 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,03 (dt, J = 11,5; 6,7 Hz, 1H), 3,15 - 3,01 (m, 2H), 2,83 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 3H)
21		417,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (s, 1H), 7,31 - 7,11 (m, 8 H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,88 (dd, J = 12,7, 4,6 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,66 (td, J = 12,7, 3,2 Hz, 1H), 1,81 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,44 - 1,24 (m, 1H)
22		439,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 12,1, 9,4 Hz, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 1,64 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,59 - 1,33 (m, 3H)
23A		417,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,55-7,46 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 7,6, 4,1 Hz, 4H), 7,26 - 7,06 (m, 4H), 6,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 1,71 - 1,47 (m, 2H), 1,39 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 0,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H)
23B		417,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,16 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 2,91 (ddt, J = 12,4, 6,2, 3,1 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 15,8, 8,3, 5,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,54 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,21 - 1,03 (m, 4H)

(Continuación)

24		417,3	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,34 - 7,19 (m, 5H), 7,10 (dp, J = 30,0, 7,0 Hz, 5H), 6,34 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,51 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,35 - 3,13 (m, 1H), 2,80 (td, J = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,57 (tt, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 1,43 (dt, J = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 0,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
25A		431,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 6H), 6,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 4H), 3,73 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 1,95 - 1,67 (m, 2H), 1,33 - 1,02 (m, 2H), 0,69 (dd, J = 6,6, 4,3 Hz, 6H)
25B		431,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,23 - 7,09 (m, 4H), 6,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 11,2, 6,1, 2,6 Hz, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,66 (ddd, J = 14,3, 9,0, 4,0 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,26 - 1,11 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
26A		447,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 (s, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 15,4, 10,5 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,45 (d, J = 14,7 Hz, 4H)
26B		447,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,16 (q, J = 7,4, 6,8 Hz, 3H), 6,95 (td, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 15,3, 10,4 Hz, 3H), 3,11 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 2H), 1,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 9,2 Hz, 3H)

(Continuación)

27A		431,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,32 - 7,25 (m, 4H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 2H), 5,94 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 12,2, 8,4 Hz, 3H), 3,04 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,75 (m, 2H), 1,72 - 1,39 (m, 4H)
27B		431,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,27 (dd, J = 7,5, 5,0, 2,6 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 19,1, 7,7 Hz, 3H), 6,95 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 3H)
28A		483,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (s, 1H), 7,32 (td, J = 7,2, 3,1 Hz, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 2H), 4,39 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 2H)
28B		483,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (s, 1H), 7,32 (q, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,88 (td, J = 7,3, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 15,8, 2,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,33 - 2,17 (m, 1H), 1,67 - 1,34 (m, 4H)

Tabla 1c. Compuestos adicionales preparados por el método de los Ejemplos 8-9.

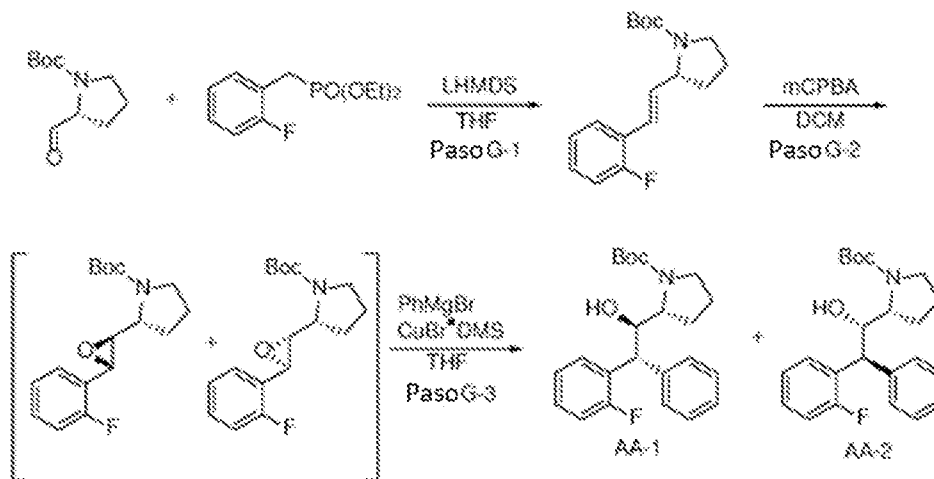
Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
29		403,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 5 H), 7,22 - 7,05 (m, 4H), 6,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 3,23 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,84 (td, J = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 2,40 (td, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,60 - 1,33 (m, 3H)

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
30		439,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,13 (m, 1H), 3,20 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 12,3, 9,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 1,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,49 (dt, J = 37,6, 12,3 Hz, 3H)
31		439,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 12,3, 9,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 1H), 1,64 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,59 - 1,37 (m, 3H)

Síntesis General de Chiral N-Boc Amino Alcoholes

[0194]



Paso G-1: (R,E)-2-(2-fluoroestiril)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0195] Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 36,5 ml, 36,5 mmol) gota a gota a una solución de 2-fluorobencilfosfonato de dietilo (9,08 g, 36,9 mmol) en THF (80 mL) a 0°C. Se agitó a 0°C durante 20 minutos, luego se añadió gota a gota una solución de 2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7 g, 35,1 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(2-fluoroestiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, sólido blanco) con un rendimiento del 64%. MS m/z 236,3 (MtBu+H).

Paso G-2: (R)-2-((2S,3S)-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

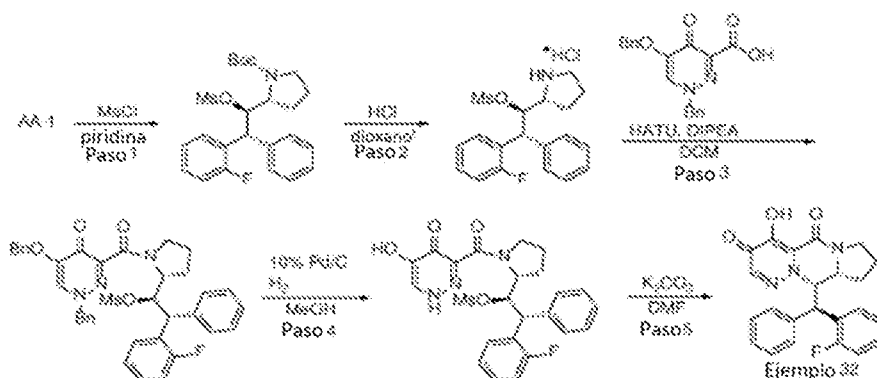
[0196] A (R,E)-2-(2-fluoroestirilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,85 g, 6,35 mmol) en DCM (60 ml) se añadió mCPBA (7,83 g, 31,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó una mezcla inseparable de (R)-2-((2S,3S)-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, aceite incoloro) con un rendimiento del 41%. La mezcla se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso G-3: (R)-2-((1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-2-((1S,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0197] Complejo de sulfuro de cobre(I) bromuro-dimetilo (0,495 g, 2,408 mmol) fue añadido a una mezcla de (R)-2-((2S,3S)-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,74 g, 2,41 mmol) en THF (30 ml) a TA. Enfriado entre -20 y -30°C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de fenilmagnesio (1,0 M en THF, 9,63 ml, 9,63 mmol). Se agitó durante 15 min y se dejó que la temperatura se elevara a 0°C. Se agregaron 2 equivalentes más de bromuro de fenilmagnesio y se agitó otros 20 min. Se agregaron otros 2 equiv. de bromuro de fenilmagnesio y se agitó otros 20 min. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (353 mg, aceite incoloro, eluido primero) con 38% de rendimiento y (R)-2-((1S,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, espuma blanca, eluida en segundo lugar) con un rendimiento del 32%. MS m/z 286,2 (MH⁺-Boc).

Ejemplo de referencia 32. (9aR,10S)-10-((R)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0198]



Paso 1: (R)-2-((1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0199] A una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 0,914 mmol) en piridina (9 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,069 ml, 13,72 mmol). Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a TA. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, espuma blanca) con un rendimiento del 83%. MS m/z 408,4 (MH⁺-tBu).

Paso 2: clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-ilo)etilo

[0200] HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml, 20 mmol) se añadió a (R)-2-((1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,755 mmol). Se agitó durante 1 h a TA. Después, la reacción se concentró para dar clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-ilo)etilo, que se usó en el siguiente paso sin mayor purificación. MS m/z 364,5 (MH⁺).

Paso 3: metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2-feniletilo

[0201] Base de Huenig (0,519 ml, 2,97 mmol) y HATU (367 mg, 0,966 mmol) se añadió a una solución de ácido 1-

bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (275 mg, 0,817 mmol) en DCM (6 ml) a TA. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió una solución de clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo crudo (270 mg, 0,743 mmol) en DCM (4 ml) y 2 equiv. de base de Huenig. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2-feniletilo (470 mg) con un rendimiento del 93%. MS m/z 682,5 (MH⁺).

Paso 4: metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-ilo)-2-feniletilo

[0202] Una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2-feniletilo (470 mg, 0,689 mmol) en metanol (12 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (220 mg, 0,207 mmol) y se unió un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente durante 6 h a TA bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidina-2-il)-2-feniletilo crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 502,4 (MH⁺).

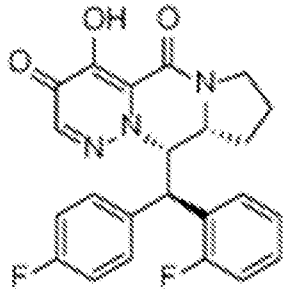
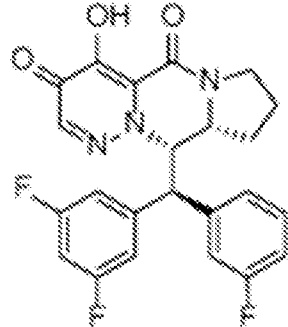
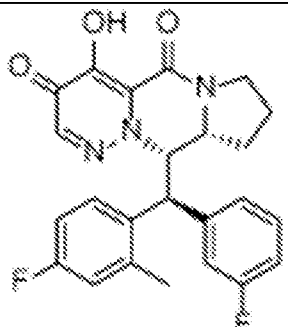
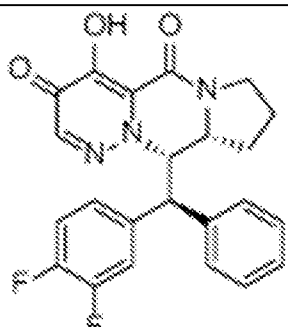
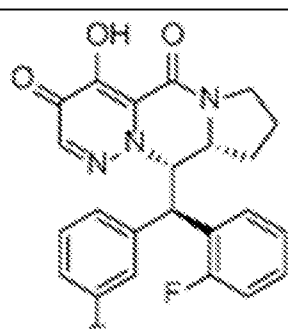
Paso 5: (9aR,10S)-10-((R)-2-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0203] A una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-feniletilo crudo (345 mg, 0,619 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de potasio (342 mg, 2,476 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de formiato de (9aR,10S)-10-((R)-2-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (125 mg, 0,275 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 44% en dos etapas. ¹H RMN (400 MHz, CD 3 OD) δ ppm 7,91 (td, J = 7,36, 2,01 Hz, 1H) 7,26 - 7,42 (m, 3H) 7,02 - 7,17 (m, 4H) 6,96 (dd, J = 6,38, 2,96 Hz, 2H) 5,79 (dd, J = 9,56, 3,59 Hz, 1H) 4,69 (d, J = 9,63 Hz, 1H) 4,52 (dt, J = 9,96, 5,12 Hz, 1H) 3,84 - 3,99 (m, 1H) 3,57 - 3,73 (m, 1H) 2,01 - 2,12 (m, 1H) 1,91 - 2,00 (m, 1H) 1,78 - 1,91 (m, 1H) 1,55 (qd, J = 11,56, 6,80 Hz, 1H). MS m/z 406,4 (MH⁺).

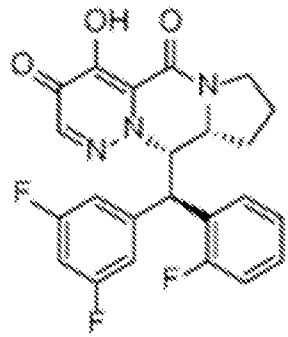
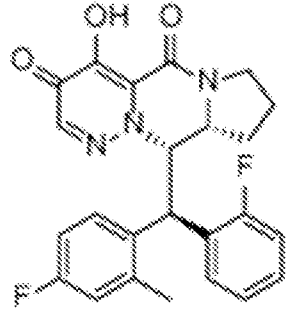
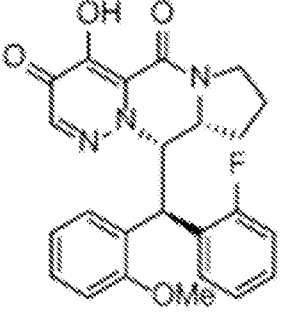
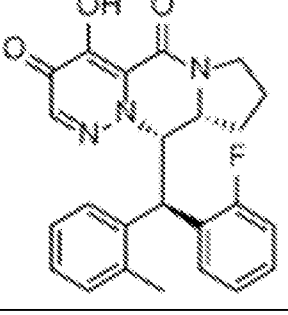
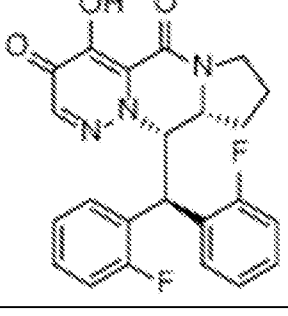
Tabla 1d. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 32.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
33		442,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 - 7,96 (m, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,29 - 7,43 (m, 2H) 7,08 - 7,20 (m, 1H) 6,90 - 7,06 (m, 2H) 6,78 (br d, J = 8,46 Hz, 1H) 5,81 (dd, J = 9,95, 3,64 Hz, 1H) 4,72 (d, J = 9,98 Hz, 1H) 4,52 (dt, J = 10,12, 5,11 Hz, 1H) 3,82 - 3,96 (m, 1H) 3,63 (td, J = 11,20, 7,43 Hz, 1H) 1,98 - 2,09 (m, 1H) 1,75 - 1,97 (m, 2H) 1,47 (qd, J = 11,61, 6,70 Hz, 1H)
34		442,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,47 - 1,62 (m, 1H) 1,74 - 1,95 (m, 2H) 2,00 - 2,11 (m, 1H) 3,67 (td, J = 11,08, 7,38 Hz, 1H) 3,80 - 3,96 (m, 1H) 4,44 - 4,55 (m, 1H) 4,62 (d, J = 9,83 Hz, 1H) 5,76 (dd, J = 9,83, 3,57 Hz, 1H) 6,70 - 6,84 (m, 1H) 6,90 - 7,02 (m, 2H) 7,03 - 7,11 (m, 1H) 7,33 - 7,53 (m, 4H)

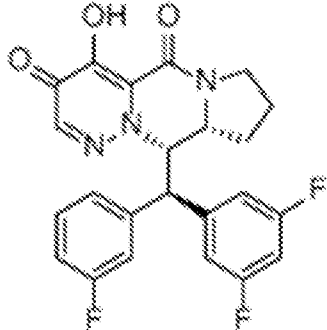
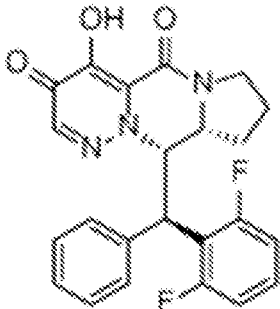
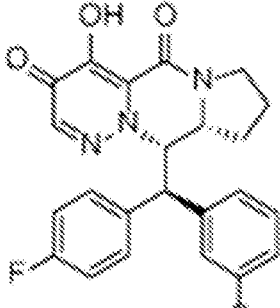
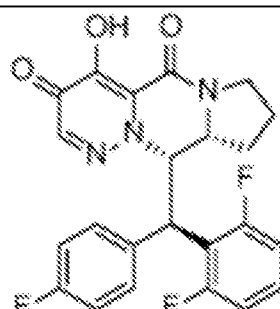
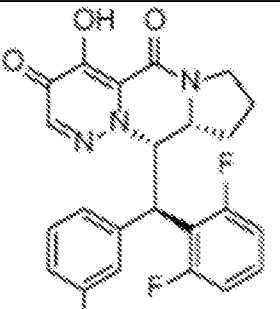
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
35		424,2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 - 7,94 (m, 1H) 7,28 - 7,44 (m, 3H) 7,07 - 7,17 (m, 1H) 7,01 (dd, J = 8,58, 5,31 Hz, 2H) 6,82 (t, J = 8,71 Hz, 2H) 5,79 (dd, J = 9,78, 3,57 Hz, 1H) 4,70 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 4,52 (dt, J = 10,20, 4,98 Hz, 1H) 3,81 - 3,96 (m, 1H) 3,63 (td, J = 11,19, 7,31 Hz, 1H) 2,00 - 2,10 (m, 1H) 1,77 - 1,99 (m, 2H) 1,51 (qd, J = 11,52, 6,63 Hz, 1H)
36		442,5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,54 (qd, J = 11,62, 7,14 Hz, 1H) 1,73 - 1,93 (m, 2H) 1,99 - 2,11 (m, 1H) 3,67 (td, J = 11,08, 7,53 Hz, 1H) 3,81-3,94 (m, 1H) 4,45 - 4,57 (m, 1H) 4,66 (d, J = 9,88 Hz, 1H) 5,78 (dd, J = 9,85, 3,55 Hz, 1H) 6,57 - 6,79 (m, 3H) 7,06 - 7,16 (m, 1H) 7,35 - 7,54 (m, 4H)
37		438,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,56 (qd, J = 11,84, 6,46 Hz, 1H) 1,76 - 2,11 (m, 3H) 2,13 - 2,40 (m, 3H) 3,66 (td, J = 11,33, 7,36 Hz, 1H) 3,82 - 3,99 (m, 1H) 4,48 - 4,65 (m, 1H) 5,88 (br s, 1H) 6,60 - 6,82 (m, 2H) 6,95 - 7,12 (m, 1H) 7,21 (br s, 1H) 7,30 - 7,45 (m, 3H)
38		424,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,56 (d, J = 7,58 Hz, 2H) 7,37 - 7,48 (m, 3H) 7,26 - 7,36 (m, 1H) 6,85 - 7,05 (m, 2H) 6,77 (dt, J = 4,36, 2,05 Hz, 1H) 5,76 (dd, J = 9,93, 3,62 Hz, 1H) 4,45 - 4,64 (m, 2H) 3,87 (br dd, J = 12,86, 7,83 Hz, 1H) 3,58 - 3,72 (m, 1H) 1,94 - 2,10 (m, 1H) 1,70 - 1,91 (m, 2H) 1,46 - 1,64 (m, 1H)
39		424,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,82 - 7,99 (m, 1H) 7,26 - 7,47 (m, 3H) 7,01 - 7,20 (m, 2H) 6,69 - 6,92 (m, 3H) 5,81 (dd, J = 9,78, 3,57 Hz, 1H) 4,73 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 4,52 (dt, J = 10,04, 5,08 Hz, 1H) 3,82 - 3,93 (m, 1H) 3,64 (td, J = 11,16, 7,36 Hz, 1H) 2,01 - 2,10 (m, 1H) 1,76 - 1,99 (m, 2H) 1,51 (qd, J = 11,53, 6,63 Hz, 1H)

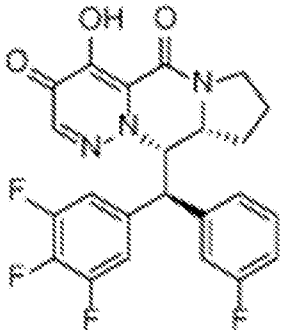
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	1H RMN
40		442,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 - 7,96 (m, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,31 - 7,44 (m, 2H) 7,06 - 7,21 (m, 1H) 6,52 - 6,79 (m, 3H) 5,83 (dd, J = 9,98, 3,62 Hz, 1H) 4,75 (d, J = 9,98 Hz, 1H) 4,52 (dt, J = 10,36, 4,97 Hz, 1H) 3,81 - 3,95 (m, 1H) 3,63 (td, J = 11,21, 7,36 Hz, 1H) 1,98 - 2,08 (m, 1H) 1,89 - 1,97 (m, 1H) 1,73 - 1,88 (m, 1H) 1,47 (qd, J = 11,59, 6,70 Hz, 1H)
41		438,4	1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 - 7,99 (m, 1H) 7,40 (s, 1H) 7,27 - 7,37 (m, 2H) 7,24 (ancho s, 1H) 7,05 - 7,14 (m, 1H) 6,61 - 6,78 (m, 2H) 5,89 (br d, J = 9,05 Hz, 1H) 5,02 (br d, J = 10,17 Hz, 1H) 4,51 - 4,61 (m, 1H) 3,84 - 3,98 (m, 1H) 3,60 (td, J = 11,25, 7,34 Hz, 1H) 2,23 (s, 3H) 2,00 - 2,07 (m, 1H) 1,94 (dt, J = 11,99, 5,91 Hz, 1H) 1,77 - 1,89 (m, 1H) 1,36 - 1,54 (m, 1H)
42		438,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 - 7,96 (m, 1H) 7,24 - 7,44 (m, 3H) 6,98 - 7,15 (m, 2H) 6,93 (dd, J = 7,65, 1,30 Hz, 1H) 6,57 - 6,77 (m, 2H) 5,71 (dd, J = 10,05, 3,59 Hz, 1H) 5,46 (d, J = 10,03 Hz, 1H) 4,49 (br dd, J = 10,07, 5,04 Hz, 1H) 3,87 - 3,98 (m, 1H) 3,54 - 3,69 (m, 4H) 2,01 - 2,12 (m, 1H) 1,80 - 1,96 (m, 2H) 1,44 - 1,60 (m, 1H)
43		420,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 - 8,04 (m, 1H) 7,29 - 7,41 (m, 3H) 7,22 (br d, J = 6,60 Hz, 1H) 7,02 - 7,12 (m, 1H) 6,87 - 7,02 (m, 3H) 5,90 (ancho ancho, J = 7,63 Hz, 1H) 5,06 (ancho ancho, J = 10,51 Hz, 1H) 4,55 (dt, J = 10,29, 5,07 Hz, 1H) 3,86 - 3,99 (m, 1H) 3,61 (td, J = 11,35, 7,43 Hz, 1H) 2,22 (s, 3H) 2,00 - 2,11 (m, 1H) 1,76 - 1,99 (m, 2H) 1,41 - 1,54 (m, 1H)
44		424,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (br t, J = 7,87 Hz, 1H) 7,32 - 7,43 (m, 3H) 7,04 - 7,15 (m, 3H) 6,91 - 6,99 (m, 1H) 6,80 - 6,88 (m, 1H) 5,76 - 5,92 (m, 1H) 5,17 (d, J = 9,88 Hz, 1H) 4,50 - 4,59 (m, 1H) 3,84 - 3,94 (m, 1H) 3,57 - 3,68 (m, 1H) 2,02 - 2,11 (m, 1H) 1,80 - 1,99 (m, 2H) 1,47 - 1,59 (m, 1H)

(Continuación)

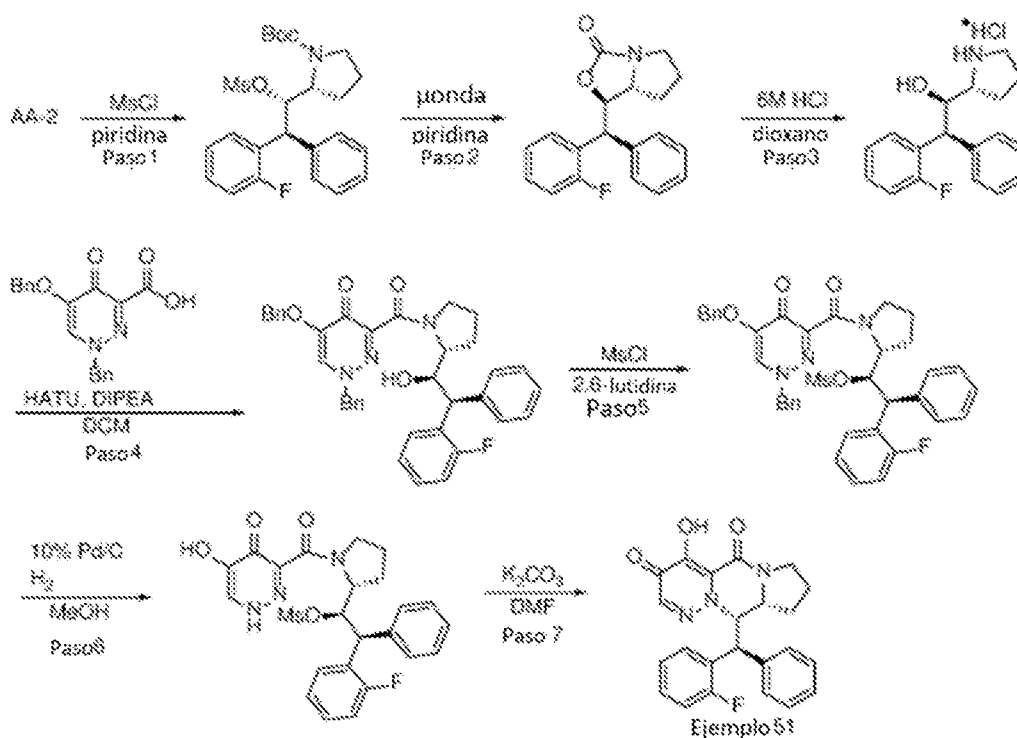
Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	1H RMN
45		442,4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,38 (s, 1H) 7,09 (td, J = 7,98, 5,91 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 6,52 Hz, 2H) 6,80 - 6,88 (m, 2H) 6,68 (d, J = 10,11 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 7,66 Hz, 1H) 5,33 (dd, J = 9,52, 3,61 Hz, 1H) 4,41 - 4,47 (m, 1H) 4,28 (d, J = 9,46 Hz, 1H) 3,94 - 4,01 (m, 1H) 3,66 (td, J = 11,41, 7,21 Hz, 1H) 2,09 - 2,29 (m, 1H) 1,86 - 2,09 (m, 2H) 1,58 (qd, J = 11,88, 6,80 Hz, 1H)
46		424,3	(500 MHz, CD 3 OD) δ ppm 7,47 - 7,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 7 H), 6,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 2,06 (s, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 1H)
47		423,4	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 6,81 (s, 2H), 5,75 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 9,8, 4,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 1H), 2,06 (dt, J = 12,8, 6,7 Hz, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H)
48		442,2	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 5,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H)
49		442,4	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (t, J = 9,5 Hz, 3H), 6,95 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 6,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 18,0, 11,8 Hz, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 1H)

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	1H RMN
50		460,4	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,51 (s, 1H), 7,47 (q, J = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 5,77 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 2,02 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,50 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 51. (9aR,10S)-10-((S)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0204]



Paso 1: (R)-2-((1S, 2S)-2-(2-fluorofenil)-1-((metilsulfonilo)oxi)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0205] A una solución de (R)-2-((1S, 2S)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,778 mmol) en piridina (9 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,910 ml, 11,67 mmol). Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1S, 2S)-2-(2-fluorofenil)-1-((metilsulfonilo)oxi)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, espuma blanca) con un rendimiento del 90%. MS m/z 408,3 (MH⁺-tBu).

Paso 2: (1 R,7aR)-1-((S)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)tetrahidro-1H, 3H-pirrolo[1,2-c] oxazol-3-ona

[0206] A solución de (R)-2-((1S,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-((metilsulfonilo)oxi)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 0,701 mmol) en piridina (4 ml) se calentó a 120°C durante 2 h en un reactor de microondas. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (1 R,7aR)-1-((S)-(2-

fluorofenil)(fenil)metil)tetrahidro-1 H,3H-pirrol[1.2-c]oxazol-3-ona (150 mg) con un rendimiento del 69%. MS m/z 312,4 (MH⁺).

Paso 3: (1R, 2S)-2-(2-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etan-1-ol

[0207] Solución acuosa de 6 N HCl se añadió a una solución de (1R,7aR)-1-((S)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)tetrahidro-1H,3H-pirrol[1.2-c]oxazol-3-ona (150 mg, 0,482 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 días en un vial sellado hasta que se completó la reacción. Después, la reacción se concentró para producir clorhidrato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etan-1-ol crudo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS m/z 286,4 (MH⁺).

Paso 4: 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carbonilo)piridazin-4(1H)-ona.

[0208] Se añadió base de Huenig (0,331 ml, 1,892 mmol) y HATU (234 mg, 0,615 mmol) a una solución de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (175 mg, 0,520 mmol) en DCM (2 ml) a TA. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió una solución de clorhidrato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etan-1-ol crudo (135 mg, 0,473 mmol) en DCM (2 ml) y base de Huenig (0,331 ml, 1,892 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carbonilo)piridazin-4(1H)-ona (270 mg, sólido espumoso) con un rendimiento del 95%. MS m/z 604,7 (MH⁺).

Paso 5: metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2-feniletilo

[0209] A una solución de 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carbonil)piridazin-4(1H)-ona (270 mg, 0,447 mmol) en 2,6-lutidina (6 ml, 51,5 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,697 ml, 8,95 mmol) en un baño de hielo. Después de 5 min, se retiró el baño y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. LC-MS muestra mayor, [M+H]⁺ 682,5/1,07 min corresponde al producto deseado. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, la capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2-feniletilo (245 mg, sólido marrón) con un rendimiento del 80%. MS m/z 682,6 (MH⁺).

Paso 6: metanosulfonato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-ilo)-2-feniletilo

[0210] A una solución de metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-2-feniletilo (245 mg, 0,359 mmol) en metanol (6 ml) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 0,180 ml, 0,719 mmol) luego, la solución se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (115 mg, 0,108 mmol) y se unió un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente durante 2 h a TA bajo un globo de hidrógeno. Se añadió más paladio sobre carbón (115 mg, 0,108 mmol) y se agitó durante otras 2 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar metanosulfonato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidina-2-il)-2-feniletilo crudo, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 502,3 (MH⁺).

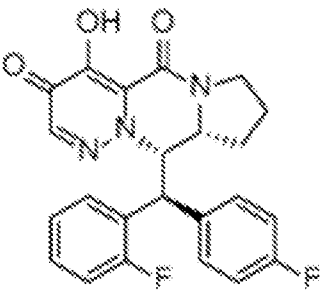
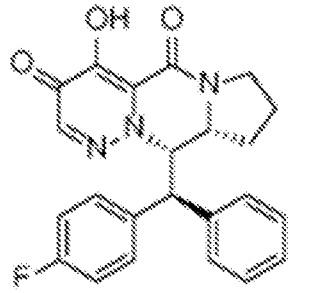
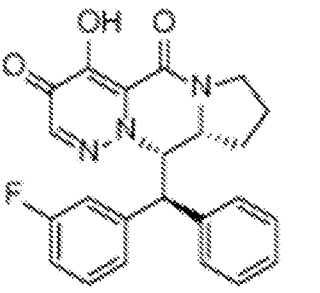
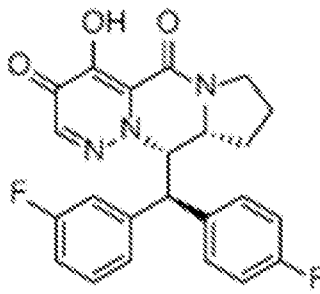
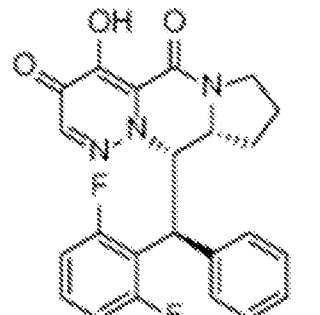
Paso 7: (9aR,10S)-10-((S)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0211] A una solución de metanosulfonato de (1R,2S)-2-(2-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-feniletilo crudo (180 mg, 0,341 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (188 mg, 1,364 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de formiato de (9aR,10S)-10-((S)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (69 mg, 0,151 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 44% en dos etapas. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,55 (d, J = 7,63 Hz, 2H) 7,42 (t, J = 7,65 Hz, 2H) 7,37 (s, 1H) 7,27 - 7,34 (m, 1H) 7,03 - 7,13 (m, 2H) 6,88 - 6,95 (m, 1H) 6,83 (dd, J = 10,37, 8,31 Hz, 1H) 5,82 (dd, J = 9,88, 3,57 Hz, 1H) 4,92 (br d, J = 9,98 Hz, 1H) 4,49 - 4,62 (m, 1H) 3,82 - 4,00 (m, 1H) 3,57 - 3,73 (m, 1H) 1,98 - 2,10 (m, 1H) 1,77 - 1,94 (m, 2H) 1,56 - 1,70 (m, 1H). MS m/z 406,4 (MH⁺).

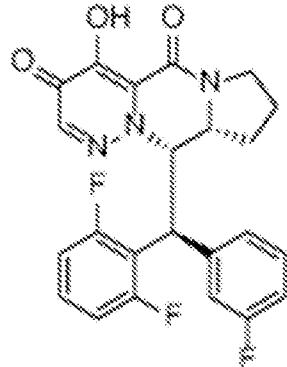
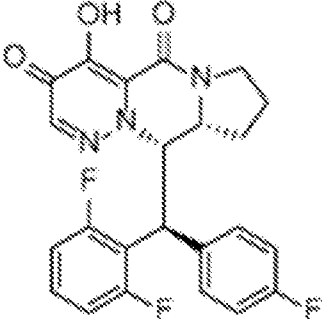
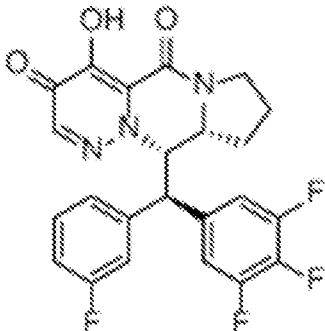
Tabla 1e. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 51.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	1H RMN
52		424,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,51 - 7,62 (m, 1H) 7,25 - 7,47 (m, 3H) 7,00 - 7,12 (m, 3H) 6,90 - 6,96 (m, 2H) 5,67 - 5,76 (m, 1H) 4,56 (d, J = 9,24 Hz, 1H) 4,46 - 4,53 (m, 1H) 3,82 - 3,92 (m, 1H) 3,67 (td, J = 11,05, 7,48 Hz, 1H) 2,04 - 2,15 (m, 1H) 1,92 - 2,02 (m, 1H) 1,80 - 1,91 (m, 1H) 1,57 - 1,73 (m, 1H)
53		442,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,52 - 7,64 (m, 1H) 7,37 (s, 2H) 7,26 - 7,35 (m, 1H) 7,08 - 7,17 (m, 1H) 6,98 - 7,06 (m, 1H) 6,90 - 6,97 (m, 1H) 6,81 - 6,89 (m, 1H) 5,81 (dd, J = 9,63, 3,57 Hz, 1H) 4,91 (br s, 1H) 4,52 (dt, J = 10,40, 5,04 Hz, 1H) 3,83 - 3,94 (m, 1H) 3,64 (td, J = 11,24, 7,26 Hz, 1H) 2,03 - 2,14 (m, 1H) 1,77 - 2,02 (m, 2H) 1,60 (qd, J = 11,71, 6,68 Hz, 1H)
54		442,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,39 (s, 1H) 7,26 (br d, J = 6,70 Hz, 2H) 7,11 - 7,19 (m, 1H) 7,00 - 7,07 (m, 1H) 6,82 - 6,98 (m, 3H) 5,84 (dd, J = 9,56, 3,55 Hz, 1H) 4,94 (br d, J = 9,73 Hz, 1H) 4,48 - 4,59 (m, 1H) 3,83 - 3,93 (m, 1H) 3,65 (td, J = 11,22, 7,29 Hz, 1H) 1,97 - 2,13 (m, 2H) 1,80 - 1,92 (m, 1H) 1,61 (qd, J = 11,79, 6,77 Hz, 1H)
55		424,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,29 - 7,51 (m, 4H) 7,00 - 7,18 (m, 3H) 6,90 - 6,98 (m, 1H) 6,80 - 6,89 (m, 1H) 5,83 (dd, J = 9,73, 3,57 Hz, 1H) 4,94 (br d, J = 9,78 Hz, 1H) 4,53 (dt, J = 10,37, 4,99 Hz, 1H) 3,82 - 3,93 (m, 1H) 3,65 (td, J = 11,30, 7,48 Hz, 1H) 2,02 - 2,11 (m, 1H) 1,78 - 2,00 (m, 2H) 1,61 (qd, J = 11,65, 6,77 Hz, 1H)
56		438,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (dd, J = 8,61, 5,58 Hz, 1H) 7,33 (s, 1H) 6,91 - 7,20 (m, 5H) 6,79 - 6,88 (m, 1H) 5,84 (dd, J = 9,93, 3,42 Hz, 1H) 4,97 (br d, J = 9,98 Hz, 1H) 4,47 - 4,60 (m, 1H) 3,87 - 4,01 (m, 1H) 3,54 - 3,67 (m, 1H) 2,15 (s, 3H) 2,01 - 2,09 (m, 1H) 1,79 - 1,95 (m, 2H) 1,30 - 1,43 (m, 1H)

(Continuación)

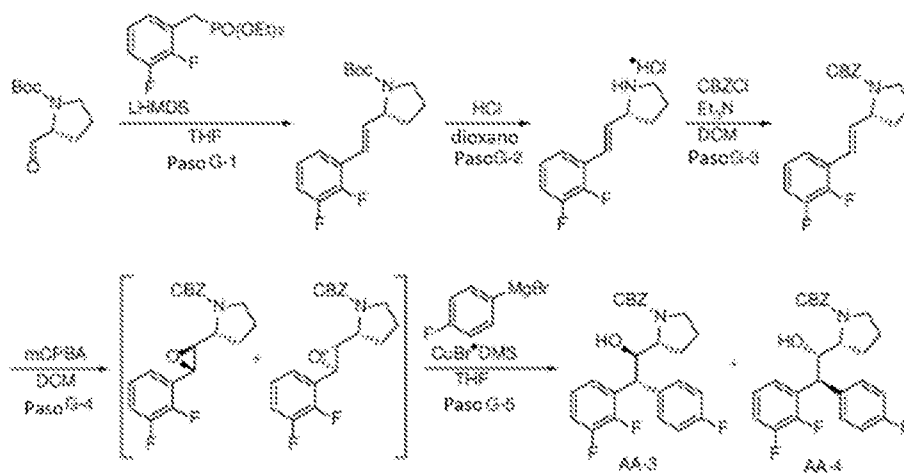
Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
57		424,2	(400 MHz, DMSO) δ ppm 7,62 (dd, J = 8,39, 5,50 Hz, 2H) 7,14 - 7,24 (m, 3H) 7,06 - 7,14 (m, 1H) 6,98 - 7,05 (m, 1H) 6,82 - 6,96 (m, 2H) 5,78 (dd, J = 10,15, 3,45 Hz, 1H) 4,82 (d, J = 10,17 Hz, 1H) 4,48 (dt, J = 9,99, 4,96 Hz, 1H) 3,67 - 3,76 (m, 1H) 3,55 (td, J = 10,92, 7,31 Hz, 1H) 1,83 - 1,94 (m, 1H) 1,72 - 1,80 (m, 1H) 1,59 - 1,71 (m, 1H) 1,33 (qd, J = 11,59, 6,80 Hz, 1H)
58		406,4	(400 MHz, d-DMSO) δ ppm 7,59 (d, J = 7,53 Hz, 2H) 7,36 (t, J = 7,18 Hz, 2H) 7,19 - 7,28 (m, 2H) 6,94 - 7,03 (m, 2H) 6,88 (t, J = 8,83 Hz, 2H) 5,67 (dd, J = 9,76, 3,55 Hz, 1H) 4,59 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 4,39 - 4,53 (m, 1H) 3,65 - 3,89 (m, 1H) 3,44 - 3,64 (m, 1H) 1,80 - 1,96 (m, 1H) 1,59 - 1,80 (m, 2H) 1,30 - 1,46 (m, 1H)
59		406,4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,34 - 7,49 (m, 5 H) 7,29 (s, 2H) 7,02 - 7,08 (m, 1H) 6,80 (br t, J = 8,28 Hz, 1H) 6,73 (br d, J = 9,81 Hz, 1H) 6,65 (br d, J = 7,68 Hz, 1H) 5,42 - 5,46 (m, 1H) 4,39 - 4,45 (m, 1H) 4,31 (br d, J = 9,81 Hz, 1H) 3,91 - 3,97 (m, 1H) 3,60 - 3,68 (m, 1H) 2,01 - 2,11 (m, 1H) 1,79 - 1,92 (m, 2H) 1,51 - 1,62 (m, 1H)
60		424,3	(400 MHz, d-DMSO) δ ppm 7,81 (m, 1H) 7,3 - 7,15 (m, 3H) 7,1 (m, 1H) 6,9 (m, 1H) 6,9-6,8 (m, 2H) 5,75 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H) 4,75 (d, J = 8 Hz) 4,5 (m, 1H) 3,75 (m, 1H) 3,6 (m, 1H) 1,95 (m, 1H) 1,8 (m, 1H) 1,7 (m, 1H) 1,35 (m, 1H)
61		424,3	(500 MHz, CD3OD) δ ppm 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 6,76 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 1,97 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 1H)

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
62		442,4	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,45 - 7,32 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,46 (s, 1H)
63		442,4	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,53 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (s, 3H), 6,76 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,45 (s, 1H)
64		460,9	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,93 -3,83 (m, 1H), 3,72 -3,61 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H)

Síntesis general de alcoholes de amino quirales N-CBZ

[0212]



Paso G-1: (R,E)-2-(2,3-difluorostyryl)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0213] Se ha añadido una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 26,3 ml, 26,3 mmol) gota a gota a una solución de 2,3-difluorobencilfosfonato de dietilo (7,13 g, 25,1 mmol) en THF (84 ml) a 0°C. Se agitó a 0°C durante 1 h, luego se añadió gota a gota 2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,0 g, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,87 g, sólido blanco) con un rendimiento del 88%. MS m/z 254,3 (M-tBu+H).

Paso G-2: Clorhidrato de (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidina

[0214] Se añadió una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 19,6 ml, 78 mmol) a (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,07 g, 19,6 mmol) a TA y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidina crudo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 210,2 (MH⁺).

Paso G-3: (R,E)-2-(2,3-difluoroestiril)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

[0215] Se añadió cloroformiato de bencilo (3,1 ml, 21,6 mmol) gota a gota a una solución de trietilamina (6,84 ml, 49,1 mmol) y clorhidrato de (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidina (4,11 g, 19,6 mmol) en DCM (98 ml) a 0°C y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. Después, la reacción se diluyó con DCM adicional, se lavó sucesivamente con agua y después con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (6,67 g, aceite incoloro) con un rendimiento del 99% en dos etapas. MS m/z 344,3 (MH⁺).

Paso G-4: (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

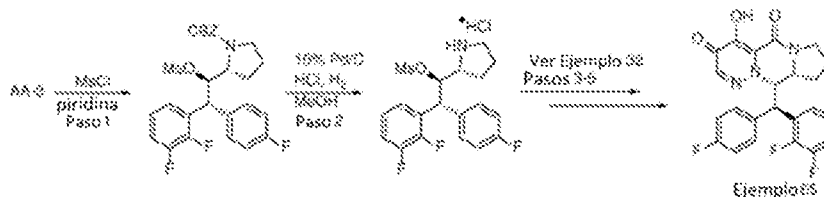
[0216] A (R,E)-2-(2,3-difluorostyryl)pirrolidina-1-carboxilato (5,9 g, 17,2 mmol) en DCM (286 ml) se añadió mCPBA (21,2 g, 86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó una mezcla inseparable de (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (5,16 g, aceite incoloro) con un rendimiento del 84%. La mezcla se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso G-5: (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0217] Se añadió complejo de sulfuro de cobre(I) bromuro-dimetilo (286 mg, 1,39 mmol) a una mezcla de (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,39 mmol) en THF (8 ml) a TA. Enfriado entre -20 y -30°C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (1,0 M en THF, 8,35 ml, 8,35 mmol). Se agitó durante 10 min y se dejó que la temperatura se calentara a 0°C. Se agregaron 2 equivalentes más de bromuro de (4-fluorofenil)magnesio y se agitó otros 30 min. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (88 mg, aceite incoloro, eluido primero) con un rendimiento del 14% y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, eluido segundo) con un rendimiento del 55%. MS m/z 456,4 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 65. (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona

[0218]



Paso 1: (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0219] A una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (88 mg, 0,19 mmol) en piridina (2,5 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 2,9 mmol). Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N, solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (85 mg) con un rendimiento del 82%. MS m/z 534,5 (MH⁺).

Paso 2: Clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo

[0220] Una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (85 mg, 0,16 mmol) en metanol (4 ml) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,080 ml, 0,32 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (68 mg, 0,064 mmol) y se unió un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente a TA bajo un globo de hidrógeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo crudo, que fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación. MS m/z 400,4 (MH⁺).

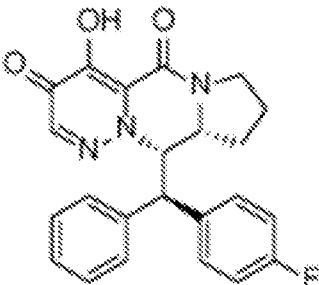
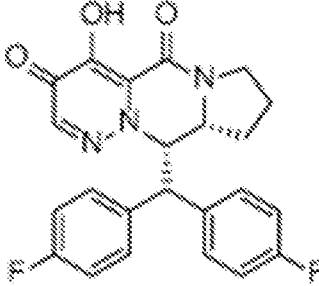
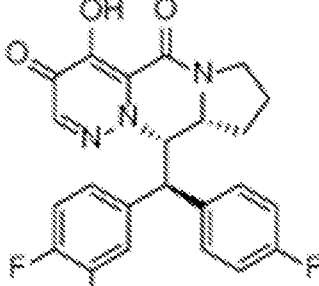
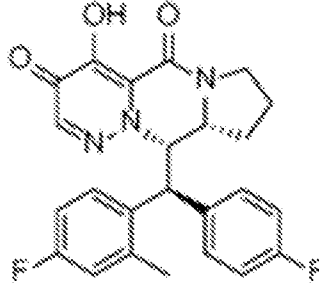
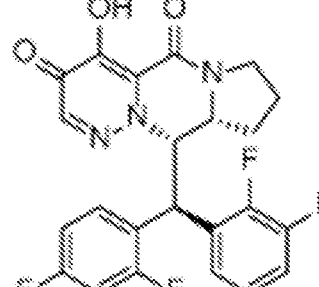
Ejemplo de referencia 65. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona.

[0221] Preparado a partir de clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo por el método del Ejemplo 32, etapas 3-5. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,79 - 7,65 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,79 (dd, J = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 10,2, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,7, 8,8 Hz, 1H), 3,65 (td, J = 11,1, 7,0 Hz, 1H), 2,04 (ddt, J = 38,5, 18,2, 6,4 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,51 (qd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1H). MS m/z 442,4 (MH⁺).

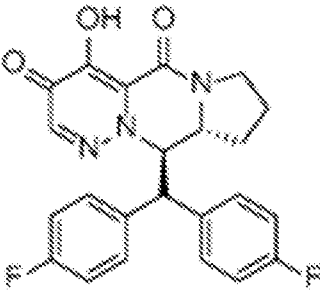
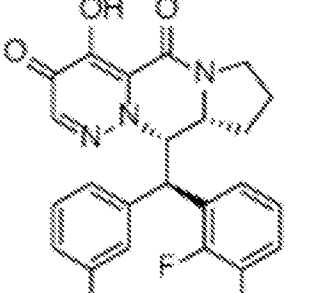
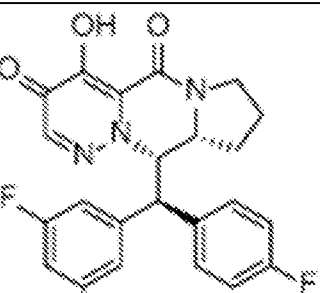
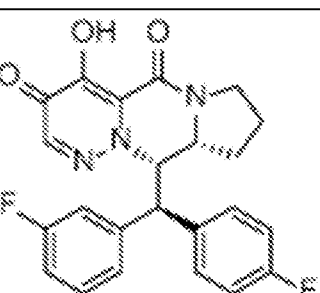
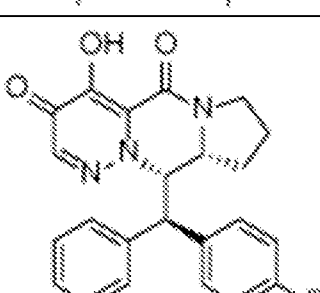
Tabla 1f. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 65.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
66		420,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (br dd, J = 13,01, 7,97 Hz, 1H) 7,35 (br t, J = 12,79 Hz, 2H) 7,07 - 7,26 (m, 2H) 6,94 (br s, 2H) 6,67 - 6,84 (m, 2H) 5,79 (br t, J = 10,00 Hz, 1H) 4,48 (br d, J = 10,07 Hz, 2H) 3,90 (br d, J = 8,41 Hz, 1H) 3,60 (ancho s, 1H) 2,14 (br d, J = 13,60 Hz, 3H) 1,73 - 2,04 (m, 3H) 1,36 - 1,38 (m, 1H) 1,31 (ancho s, 1H)
67		420,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,60 (br d, J = 16,24 Hz, 1H) 7,05 - 7,35 (m, 6H) 6,97 (dt, J = 16,93, 8,53 Hz, 2H) 5,28 - 5,45 (m, 2H) 4,30 (ancho, 1H) 3,53 - 3,73 (m, 2H) 2,26 (ancho, J = 16,77 Hz, 3H) 1,91 (ancho, J = 16,82 Hz, 1H) 1,73 (ancho, 1H) 1,39 (ddd, J = 17,15, 11,11, 5,97 Hz, 2H)

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
68		406,2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,59 (dd, J = 8,63, 5,26 Hz, 2H) 7,36 (s, 1H) 7,14 (t, J = 8,71 Hz, 2H) 7,02 - 7,09 (m, 3H) 6,93 (dd, J = 6,55, 2,84 Hz, 2H) 5,72 (dd, J = 9,39, 3,62 Hz, 1H) 4,42 - 4,60 (m, 2H) 3,80 - 3,93 (m, 1H) 3,68 (td, J = 10,99, 7,46 Hz, 1H) 2,02 - 2,11 (m, 1H) 1,77 - 1,96 (m, 2H) 1,57 - 1,72 (m, 1H)
69		424,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,54 - 1,68 (m, 1H) 1,77 - 1,96 (m, 2H) 2,00 - 2,10 (m, 1H) 3,59 - 3,76 (m, 1H) 3,80 - 3,95 (m, 1H) 4,44 - 4,65 (m, 2H) 5,72 (dd, J = 9,59, 3,62 Hz, 1H) 6,80 (t, J = 8,71 Hz, 2H) 6,97 (dd, J = 8,61, 5,33 Hz, 2H) 7,15 (t, J = 8,71 Hz, 2H) 7,42 (s, 1H) 7,58 (dd, J = 8,63, 5,26 Hz, 2H)
70		442,2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,59 (dd, J = 8,63, 5,21 Hz, 2H) 7,45 (s, 1H) 7,16 (t, J = 8,68 Hz, 2H) 6,88 - 7,03 (m, 2H) 6,71 - 6,80 (m, 1H) 5,73 (dd, J = 9,81, 3,55 Hz, 1H) 4,59 (d, J = 9,83 Hz, 1H) 4,49 (br dd, J = 10,25, 5,01 Hz, 1H) 3,81 - 3,95 (m, 1H) 3,58 - 3,73 (m, 1H) 1,98 - 2,10 (m, 1H) 1,73 - 1,94 (m, 2H) 1,46 - 1,65 (m, 1H)
71		438,2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,54 (s ancho, 2H) 7,43 (s, 1H) 7,00 - 7,29 (m, 3H) 6,54 - 6,83 (m, 2H) 5,86 (s ancho, 1H) 4,82 (ancho, 1H) 4,44 - 4,65 (m, 1H) 3,76 - 3,99 (m, 1H) 3,65 (td, J = 11,29, 7,36 Hz, 1H) 2,23 (ancho, 3H) 1,99 - 2,09 (m, 1H) 1,71 - 1,99 (m, 2H) 1,45 - 1,67 (m, 1H)
72		460,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,76 (br t, J = 6,92 Hz, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,21 - 7,41 (m, 2H) 7,04 - 7,18 (m, 1H) 6,65 - 6,87 (m, 2H) 5,86 (dd, J = 9,81, 3,55 Hz, 1H) 5,11 (d, J = 9,88 Hz, 1H) 4,54 (dt, J = 10,39, 4,98 Hz, 1H) 3,84 - 3,97 (m, 1H) 3,61 (td, J = 11,29, 7,26 Hz, 1H) 2,04 - 2,13 (m, 1H) 1,96 - 2,03 (m, 1H) 1,80 - 1,92 (m, 1H) 1,48 (qd, J = 11,83, 6,72 Hz, 1H)

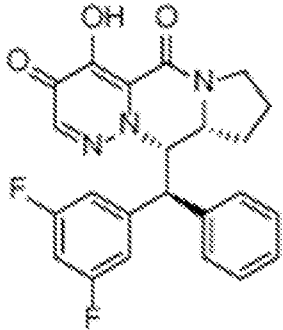
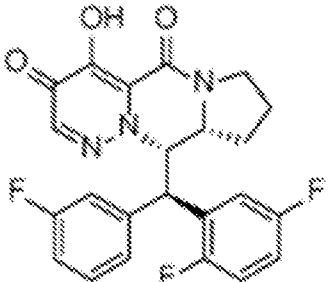
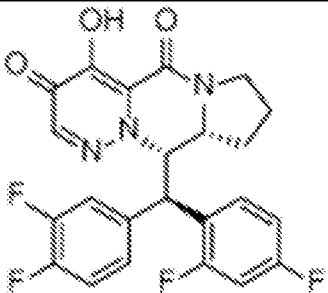
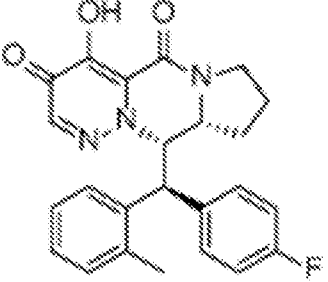
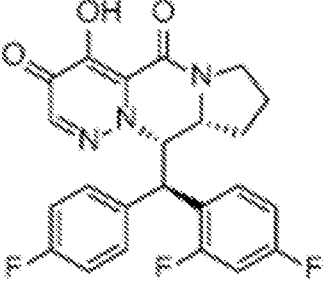
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
73		424,4	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm δ ppm 1,61 - 1,88 (m, 3H) 1,98 - 2,10 (m, 1H) 3,55 - 3,80 (m, 2H) 4,10 (td, J = 10,59, 5,72 Hz, 1H) 5,17 (d, J = 5,53 Hz, 1H) 5,34 (dd, J = 10,78, 5,60 Hz, 1H) 7,04 (td, J = 8,64, 6,43 Hz, 4H) 7,23 - 7,43 (m, 4H) 7,67 (s, 1H)
74		442,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,74 (br t, J = 6,99 Hz, 1H) 7,40 (s, 1H) 7,37 (br s, 1H) 7,23 - 7,36 (m, 1H) 7,06 - 7,16 (m, 1H) 6,82 - 6,91 (m, 1H) 6,72 - 6,81 (m, 2H) 5,81 (dd, J = 9,61, 3,59 Hz, 1H) 4,76 (d, J = 9,63 Hz, 1H) 4,61 (br s, 1H) 4,48 - 4,55 (m, 1H) 3,84 - 3,94 (m, 1H) 3,65 (td, J = 11,25, 7,38 Hz, 1H) 2,04 - 2,14 (m, 1H) 1,95 - 2,03 (m, 1H) 1,80 - 1,92 (m, 1H) 1,50 (qd, J = 11,67, 6,80 Hz, 1H)
75		442,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (tt, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 5,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,27 (qd, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H)
76		460,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,88 - 7,77 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,97 (tt, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 5,73 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,46 (dt, J = 10,3, 5,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,53 (td, J = 11,1, 7,0 Hz, 1H), 1,88 (dt, J = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 1,78 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H), 1,24 (qd, J = 11,5, 6,6 Hz, 1H)
77		442,5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87 - 7,72 (m, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,89 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,7, 5,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 1,79 (dt, J = 12,3, 5,9 Hz, 1H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,31 (qd, J = 11,5, 6,6 Hz, 1H).

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
78		460,5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86 - 7,72 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,16 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,1, 3,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,70 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,77 (dt, J = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 1H).
79		460,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,13 (m, 3H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,87 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 3,5 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,31 - 1,11 (m, 1H)
80		424,4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,29 - 7,42 (m, 2H) 6,90 - 7,13 (m, 8 H) 5,34 (dd, J = 9,17, 3,55 Hz, 1H) 4,57 (d, J = 9,15 Hz, 1 Alt.) 4,32 - 4,50 (m, 1H) 3,81 - 4,02 (m, 1H) 3,57 - 3,81 (m, 1H) 2,08 - 2,22 (m, 1H) 1,82 - 2,07 (m, 3H) 1,59 (qd, J = 11,72, 6,85 Hz, 1H)
81		442,4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,30 - 7,41 (m, 2H) 6,88 - 7,14 (m, 4H) 6,80 - 6,91 (m, 2H) 5,34 (dd, J = 9,49, 3,52 Hz, 1H) 4,55 (d, J = 9,54 Hz, 1H) 4,23 - 4,49 (m, 1H) 3,79 - 4,03 (m, 1H) 3,54 - 3,79 (m, 1H) 2,07 - 2,18 (m, 1H) 1,81 - 2,07 (m, 1H) 1,53 (qd, J = 11,76, 6,77 Hz, 1H)
82		460,4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,43 (s, 1H) 7,29 - 7,42 (m, 1H) 7,03 - 7,13 (m, 2H) 7,0-6,95 (m, 2H) 6,94 (m, 1H) 5,35 (dd, J = 9,81, 3,43 Hz, 1H) 4,53 (d, J = 10,17 Hz, 3H) 4,42 (m, 1H) 3,95 (m, 1H) 3,63 (m, 1 H) 2,13 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 1,88 (m, 1H) 1,48 (m, 1H)

(Continuación)

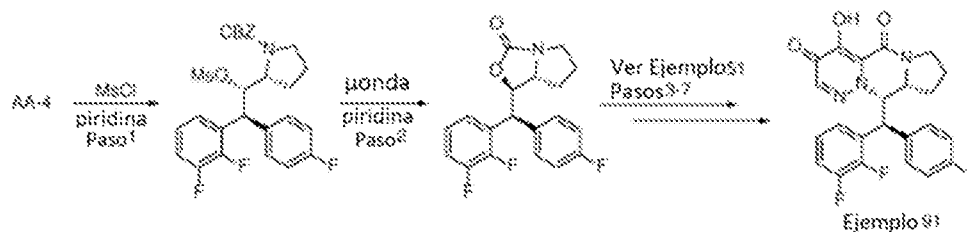
Ejemplo Nº	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
83		424,4	(500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 3H), 5,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,70 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,65 - 1,50 (m, 1H).
84		443,4	(500 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 9,5, 3,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 2,01 (dt, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 1H).
85		460,4	(500 MHz, cloroformo-d) δ 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,66 (td, J = 11,3, 7,1 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 1,98 (dt, J = 12,2, 5,9 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,50 (qd, J = 11,6, 6,6 Hz, 1H).
86		420,4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 (s, 2H), 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,74 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 10,7, 10,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,38 (dd, J = 11,7, 6,8 Hz, 1H).
87		442,4	(500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,97 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 3H), 6,85 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,78 (dd, J = 9,5, 3,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 19,2, 10,7 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,55 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H).

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	1H RMN
88		424,4	(500 MHz, metanol-d4) δ 7,98 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 3H), 7,01 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,86 - 5,74 (m, 1H), 4,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 2,02 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,69 - 1,55 (m, 1H).
89		442,3	(500 MHz, metanol-d4) δ 7,98 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 21,3, 7,8 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,66 (q, J = 11,0, 10,4 Hz, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,55 (dd, J = 11,8, 6,8 Hz, 1H).
90		424,4	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 (ddt, J = 16,0, 13,4, 8,1 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 3H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 12,0, 8,4 Hz, 2H), 1,92 (ddt, J = 30,6, 12,3, 6,1 Hz, 2H), 1,74 (q, J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 1,34 (qd, J = 11,6, 6,6 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 91. (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0222]



Paso 1: (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonyl)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0223] A una solución de cloruro de metanosulfonylo (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 0,77 mmol) en piridina (2,5 ml) a 0°C se añadió (0,90 ml, 11,5 mmol) en piridina (2,5 ml) a 0°C. Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N, solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonyl)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (370 mg) con un rendimiento

del 90%. MS m/z 534,5 (MH⁺).

Paso 2: (1R,7aR)-1-((S)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)tetrahydro-1H,3H-pirrololo[1.2-c]oxazol-3-ona

[0224] Una solución de (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 0,693 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a 150°C durante 3 h en un reactor de microondas. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (1R,7aR)-1-((S)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)tetrahydro-1H,3H-pirrololo[1.2-c]oxazol-3-ona (200 mg) con un rendimiento del 83%. MS m/z 348,4 (MH⁺).

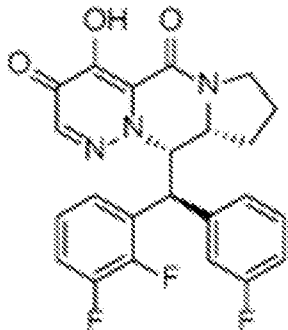
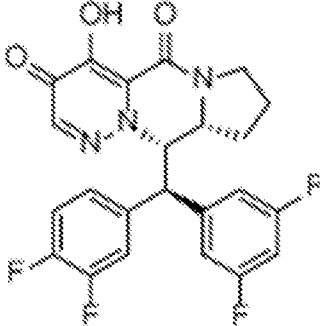
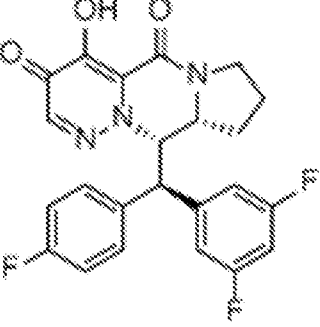
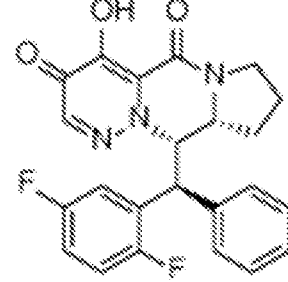
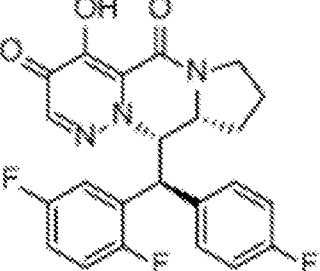
Ejemplo de referencia 91. (9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0225] Preparado a partir de (1R,7aR)-1-((S)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)tetrahydro-1H,3H-pirrololo[1.2-c]oxazol-3-ona por el método del Ejemplo 51, etapas 3-7. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,61 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (dtd, J = 9,9, 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,96 - 6,80 (m, 2H), 5,85 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,95 - 4,90 (m, 1H), 4,54 (dt, J = 10,6, 4,9 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 12,5, 8,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 2,04 (qd, J = 7,3, 3,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,57 (qd, J = 11,5, 6,6 Hz, 1H). MS m/z 442,4 (MH⁺).

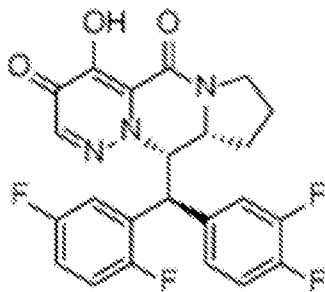
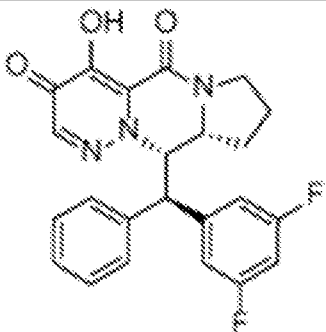
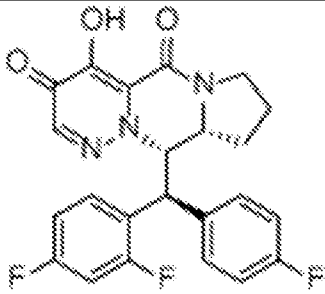
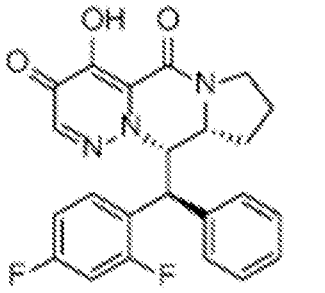
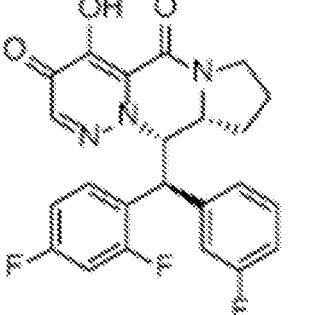
Tabla 1g. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 91.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
92		438,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (dd, J = 8,63, 5,60 Hz, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,12 (td, J = 8,46, 2,64 Hz, 1H) 6,89 - 7,04 (m, 3H) 6,82 (t, J = 8,68 Hz, 2H) 5,79 (dd, J = 9,90, 3,59 Hz, 1H) 4,40 - 4,56 (m, 2H) 3,87 - 4,00 (m, 1H) 3,57 - 3,72 (m, 1H) 2,17 (s, 3H) 2,01 - 2,07 (m, 1H) 1,75 - 1,94 (m, 2H) 1,25 - 1,38 (m, 1H)
93		442,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,52 - 7,62 (m, 1H) 7,36 - 7,45 (m, 2H) 7,27 - 7,35 (m, 1H) 6,97 (br dd, J = 8,46, 5,23 Hz, 2H) 6,77 - 6,90 (m, 2H) 5,65 - 5,76 (m, 1H) 4,59 (br d, J = 9,39 Hz, 1H) 4,46 - 4,53 (m, 1H) 3,83 - 3,94 (m, 1H) 3,62 - 3,73 (m, 1H) 2,02 - 2,14 (m, 1H) 1,79 - 1,99 (m, 2H) 1,53 - 1,68 (m, 1H)
94* aislado durante la purificación del Ejemplo 93		472,2	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,57 - 7,68 (m, 1H) 7,42 (br d, J = 8,31 Hz, 1H) 7,25 - 7,37 (m, 1H) 6,98 (dd, J = 8,44, 5,31 Hz, 2H) 6,78 (t, J = 8,66 Hz, 2H) 5,67 (dd, J = 9,29, 3,37 Hz, 1H) 4,44 - 4,61 (m, 3H) 4,17 (d, J = 14,18 Hz, 1H) 3,80 - 3,93 (m, 1H) 3,63 - 3,75 (m, 1H) 3,34 (s, 1H) 2,02 - 2,15 (m, 1H) 1,78 - 1,98 (m, 2H) 1,54 - 1,70 (m, 1H)

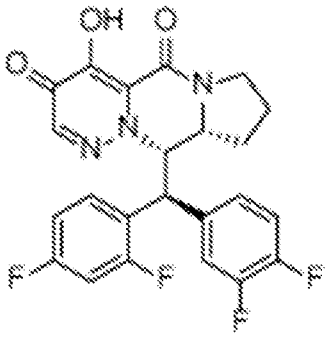
(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
95		442,4	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,26 - 7,48 (m, 4H) 6,98 - 7,13 (m, 2H) 6,82 - 6,96 (m, 2H) 5,88 (dd, J = 9,83, 3,57 Hz, 1H) 4,93 (br d, J = 9,98 Hz, 1H) 4,49 - 4,58 (m, 1H) 3,85 - 3,96 (m, 1H) 3,60 - 3,70 (m, 1H) 2,01 - 2,09 (m, 1H) 1,95 (dt, J = 12,20, 5,98 Hz, 1H) 1,77 - 1,89 (m, 1H) 1,57 (qd, J = 11,69, 6,60 Hz, 1H)
96		460,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 10,2, 3,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 3,54 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 1,90 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,25 (tq, J = 11,5, 6,2 Hz, 1H)
97		442,4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,38 (s ancho, 1H) 7,24 - 7,34 (m, 1H) 7,16 (s ancho, 1H) 6,97 (s ancho, 1H) 6,77 - 6,92 (m, 3H) 6,48 (br s, 1H) 5,37 (br s, 1H) 4,44 (br s, 1H) 4,21 - 4,36 (m, 1H) 3,96 (br s, 1H) 3,65 (br s, 1H) 2,15 (sa, 1H) 1,97 - 2,06 (m, 1H) 1,90 (sa, 1H) 1,47 - 1,67 (m, 1H)
98		424,4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,31 - 7,51 (m, 6H) 6,66 - 6,84 (m, 3H) 5,44 (dd, J = 9,71, 3,40 Hz, 1H) 4,80 (d, J = 9,73 Hz, 1H) 4,39 (dd ancho, J = 10,10, 4,96 Hz, 1H) 3,80 - 4,01 (m, 1H) 3,56 - 3,78 (m, 1H) 1,96 - 2,20 (m, 1H) 1,72 - 1,96 (m, 2H) 1,48 - 1,72 (m, 1H)
99		442,4	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,37 - 7,45 (m, 3H) 7,14 (t, J = 8,49 Hz, 2H) 6,70 - 6,86 (m, 2H) 6,66 (ddd, J = 8,75, 5,80, 2,86 Hz, 1H) 5,39 (dd, J = 9,56, 3,50 Hz, 1H) 4,78 (d, J = 9,54 Hz, 1H) 4,40 (br dd, J = 10,07, 4,99 Hz, 1H) 3,82 - 4,02 (m, 1H) 3,56 - 3,75 (m, 1H) 2,04 - 2,27 (m, 1H) 1,74 - 1,97 (m, 2H) 1,48 - 1,71 (m, 1H)

(Continuación)

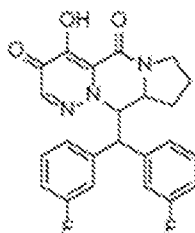
Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
100		460,4	(400 MHz, d-DMSO) δ ppm 7,80 (dd ancho, J = 11,98, 7,73 Hz, 1H) 7,28 - 7,47 (m, 3H) 6,89 - 7,06 (m, 3H) 5,82 (dd, J = 10,42, 3,37 Hz, 1H) 4,86 (d, J = 10,42 Hz, 1H) 4,48 (dt, J = 10,14, 4,93 Hz, 1H) 3,63 - 3,88 (m, 1H) 3,54 (td, J = 11,03, 7,19 Hz, 1H) 1,75 - 1,92 (m, 2H) 1,51 - 1,75 (m, 1H) 1,25 (qd, J = 11,64, 6,75 Hz, 1H)
101		424,4	(500 MHz, metanol-d4) δ 7,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,05 (m, 3H), 6,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 3,90 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,02 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,69 (d, J = 11,9 Hz, 1H).
102		442,2	(500 MHz, metanol-d4) δ 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (q, J = 10,5, 9,4 Hz, 2H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 4,90 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,66 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93 (dd, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,71 - 1,56 (m, 1H).
103		424,4	(500 MHz, metanol-d4) δ 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,66 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,62 (s, 1H).
104		442,3	(500 MHz, metanol-d4) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,10 (dt, J = 16,5, 8,0 Hz, 2H), 6,77 (q, J = 9,6, 8,8 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,90 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,61 (d, J = 12,2 Hz, 1H).

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
105		460,3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 11,7, 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 1,70 (h, J = 11,6 Hz, 1H), 1,31 (qd, J = 11,8, 6,6 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 106. 10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

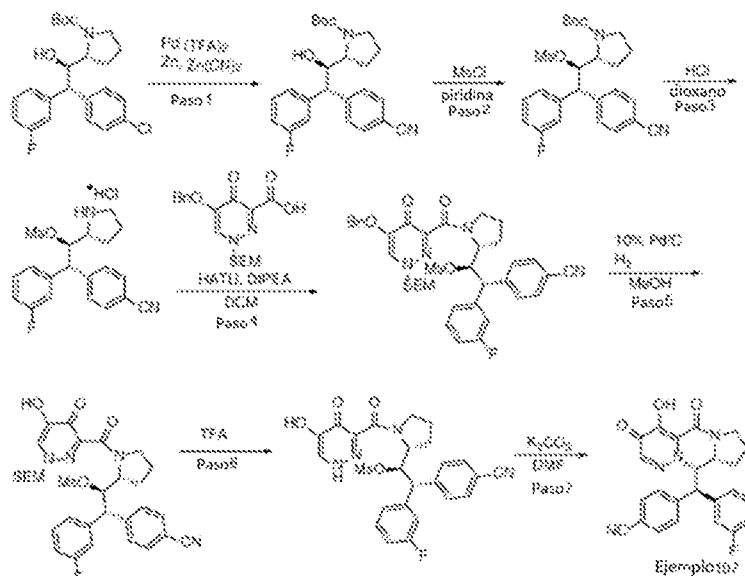
[0226]



[0227] Se preparó a partir de 2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 424,3 (MH⁺), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (td, J = 8,2, 6,1 Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,36 (td, J = 11,3, 6,5 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 107. 4-((R)-(3-fluorofenil)((9aR,10S)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-10-il)metil)benzonitrilo

[0228]



Paso 1: 2-((1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

[0229] Se añadió 2-((1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (190 mg, 0,362 mmol, preparado por el método general de AA-1), polvo de Zn (23,67 mg, 0,362 mmol), cianuro de zinc (85 mg, 0,724 mmol), rac-2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftil (28,8 mg, 0,072 mmol) y bis(2,2,2-trifluoroacetil)paladio (10,88 mg, 0,036 mmol) a TA a un vial de microondas equipado con una barra de agitación. La caperuza se selló y N₂ se hizo pasar a través durante 5 min. Se añadió DMA (volumen: 4 ml) a través de la jeringa y se pasó N₂ durante 5 min más. El vial de microondas se colocó en un bloque calefactor y se calentó a 95°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. La celita se lavó con DCM y el filtrado se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 2-((1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, (110 mg) con un rendimiento del 74%. MS m/z 411,2 (MH⁺).

Paso 2: 2-((1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

[0230] A una solución 2-((1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo 2 (110 mg, 0,268 mmol) en piridina (4 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,251 ml, 3,22 mmol). Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a TA. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 2-((1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (105 mg) con un rendimiento del 80%. MS m/z 489,3 (MH⁺).

Paso 3: clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo

[0231] Se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml, 8 mmol) a 2-((1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (105 mg, 0,215 mmol). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró para dar clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS m/z 389,3 (MH⁺).

Paso 4: metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo

[0232] La base de Huenig (0,142 ml, 0,812 mmol) y HATU (100 mg, 0,264 mmol) se añadieron a una solución de ácido 5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (84 mg, 0,223 mmol: véase US 2015/0072982 A1) en DCM (1 ml) a TA. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió una solución de clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo crudo (83 mg, 0,203 mmol) en DCM (1 ml) y 2 equiv. de base de Huenig. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó (1R,2R)-1-((R)-1-(5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo metanosulfonato (130 mg) con un rendimiento del 86%. MS m/z 747,4 (MH⁺).

Paso 5: metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo.

[0233] Una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo (70 mg, 0,094 mmol) en metanol (5 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (29,9 mg, 0,028 mmol) y se unió un globo de hidrógeno. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3 veces) y luego se agitó vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 657,4 (MH⁺).

Paso 6: metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo

[0234] A metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo (61 mg, 0,088 mmol) se añadió TFA (1,2 ml, 15,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a TA. El disolvente se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z 527,3 (MH⁺).

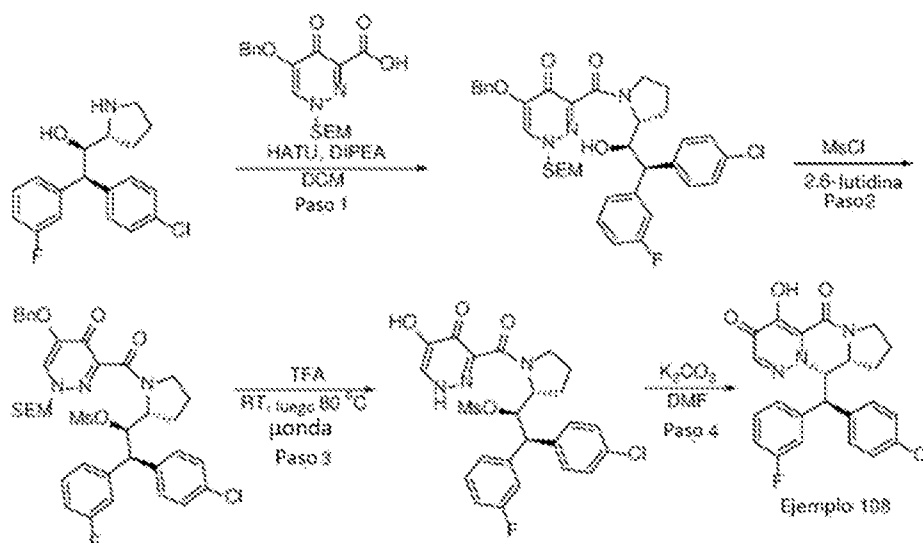
Paso 7: 4-((R)-3-fluorofenil)((9aR,10S)-4-hidroxi-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-

b)piridazin-10-il)metil)benzonitrilo

[0235] A una solución de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo crudo (49 mg, 0,084 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (46,3 mg, 0,335 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de TFA de 4-((R)-1-(3-fluorofenil)(9aR,10S)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-10-il)metil)benzonitrilo (15,2 mg, 0,027 mmol, sólido blanco) en 32,7% de rendimiento en tres pasos. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,36 - 7,53 (m, 5H) 7,22 (d, J = 8,27 Hz, 2H) 7,00 - 7,14 (m, 1H) 5,83 (dd, J = 9,93, 3,62 Hz, 1H) 4,72 (d, J = 9,93 Hz, 1H) 4,46 - 4,59 (m, 1H) 3,78 - 3,94 (m, 1H) 3,68 (td, J = 11,09, 7,51 Hz, 1H) 1,99 - 2,11 (m, 1H) 1,73 - 1,96 (m, 2H) 1,49 - 1,65 (m, 1H). MS m/z 431,2 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 108. (9aR,10S)-10-((S)-(4-clorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0236]



Paso 1: 5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-etil)pirrolidin-1-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-4(1H)-ona

[0237] Base de Huenig (0,360 ml, 2,064 mmol) y HATU (255 mg, 0,671 mmol) se añadieron a una solución de ácido 5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (214 mg, 0,568 mmol; véase el documento US 2015/0072982 A1) en DCM (3 ml) a TA. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió una solución de (1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)etanol crudo (165 mg, 0,516 mmol, preparado mediante el método del Ejemplo 51, etapas 1-3) en DCM (3 ml) y 2 equiv. de base de Huenig. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó 5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-etil)pirrolidin-1-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-4(1H)-ona (280 mg) con 80% de rendimiento. MS m/z 678,6 (MH⁺).

Paso 2: metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo

[0238] A una solución de 5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi-etil)pirrolidin-1-carbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-4(1H)-ona (280 mg, 0,413 mmol) en 2,6-lutidina (4 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,643 ml, 8,26 mmol). Después de 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 3 h a TA. Después, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó con 1N HCl, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo (280 mg) con un rendimiento del 90%. MS m/z 756,6 (MH⁺).

Paso 3: metanosulfonato de (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo

[0239] A metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(5-(benciloxi)-4-oxo-1-((2-(trimetilsililo))etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo (240 mg, 0,286 mmol) se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA y luego se calentó durante 20 min a 80°C en un reactor de microondas. El disolvente se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar metanosulfonato de (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 536,2 (MH⁺).

Paso 4: (9aR,10S)-10-((S)-(4-clorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-3,5-diona

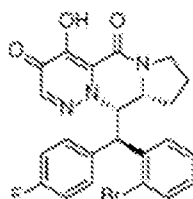
[0240] A una solución de metanosulfonato de (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo crudo (175 mg, 0,327 mmol) en DMF (6 ml) se añadió carbonato de potasio (181 mg, 1,306 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de formiato de (9aR,10S)-10-((S)-(4-clorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (33,5 mg, 0,068 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 29%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,35 - 7,48 (m, 3H) 7,02 - 7,13 (m, 1H) 6,78 - 6,86 (m, 1H) 6,68 - 6,77 (m, 2H) 5,74 (dd, J = 9,59, 3,52 Hz, 1H) 4,60 (d, J = 9,59 Hz, 1H) 4,50 (br dd, J = 10,47, 5,18 Hz, 1H) 3,82 - 3,94 (m, 1H) 3,67 (td, J = 11,00, 7,58 Hz, 1H) 2,01 - 2,13 (m, 1H) 1,75 - 1,97 (m, 2H) 1,51 - 1,64 (m, 1H) MS m/z 440,3 (MH⁺).

Tabla 1 h. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 108.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
109		440,4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (s, 1H) 7,55 (d, J = 7,78 Hz, 1H) 7,37 - 7,46 (m, 2H) 7,30 - 7,37 (m, 1H) 7,03 - 7,17 (m, 1H) 6,64 - 6,91 (m, 3H) 5,78 (dd, J = 9,54, 3,62 Hz, 1H) 4,61 (d, J = 9,54 Hz, 1H) 4,51 (dt, J = 10,26, 4,97 Hz, 1H) 3,78 - 3,95 (m, 1H) 3,68 (td, J = 11,09, 7,51 Hz, 1H) 2,00 - 2,11 (m, 1H) 1,79 - 1,97 (m, 2H) 1,50 - 1,70 (m, 1H)
110		484,1	(500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,58 (s, 2H), 7,33 (s, 3H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 6,98 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,90 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 111. (9aR,10S)-10-((R)-(2-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

[0241]

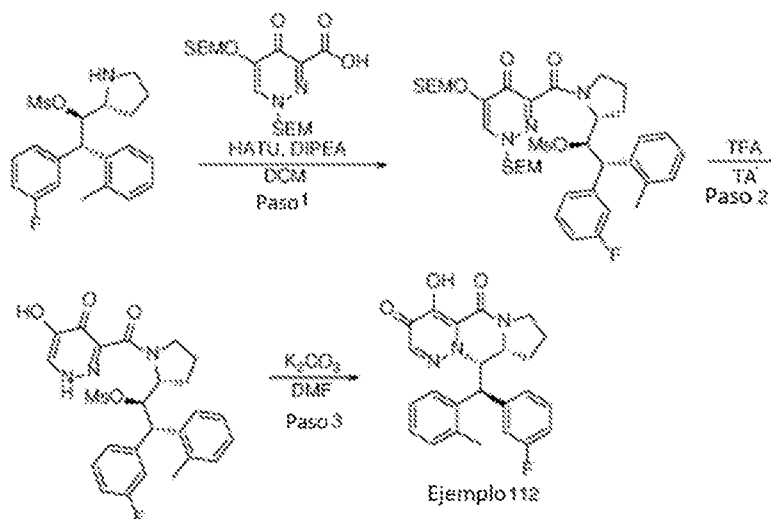


[0242] Preparado por el método del Ejemplo 107 (pasos 2-4) y el Ejemplo 108 (pasos 3-4). CLEM (m/z): 484,1 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,83 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H),

3,94 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,38 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 112. (9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0243]



Paso 1: metanosulfonato de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(4-oxo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo

[0244] Base de Huenig (0,102 ml, 0,583 mmol) y HATU (72 mg, 0,189 mmol) se añadieron a una solución de ácido 4-oxo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (66,8 mg, 0,160 mmol: ver US 2015/0072982 A1) en DCM (1 ml) a TA. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió una solución de metanosulfonato de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo crudo. (55 mg, 0,146 mmol, preparado mediante el método del Ejemplo 32, pasos 1-2) en DCM (1 ml) y 2 equiv. de base de Huenig. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó metanosulfonato de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(4-oxo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo (48 mg) en rendimiento al 42%. MS m/z 776,5 (MH^+).

Paso 2: metanosulfonato de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo

[0245] A metanosulfonato de (1 R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(4-oxo-5-((2-(trimetilsililo))etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo (48 mg, 0,062 mmol) se añadió TFA (1,2 ml, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a TA. El disolvente se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar metanosulfonato de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo crudo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 516,3 (MH^+).

Paso 3: (9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

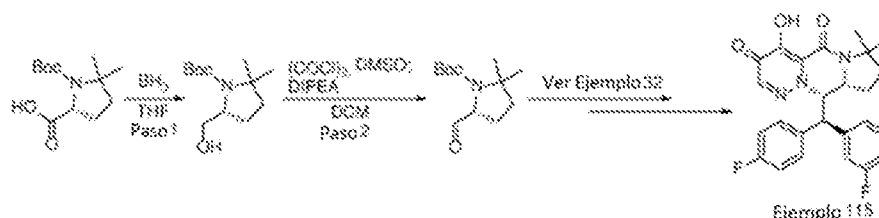
[0246] A una solución de metanosulfonato de (1R,2S)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(o-tolil)etilo (32 mg, 0,062 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (30 mg, 0,217 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de TFA de (9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (3 mg, 0,005 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 21% en dos etapas. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,49 - 1,68 (m, 1H) 1,76 - 2,11 (m, 4H) 2,14 - 2,39 (m, 3H) 3,66 (td, J = 11,36, 7,12 Hz, 1H) 3,80 - 3,96 (m, 1H) 4,46 - 4,64 (m, 1H) 5,74-6,02 (m, 1H) 6,84-7,09 (m, 4H) 7,16 (ancho s, 1H) 7,25-7,55 (m, 4H), EM m/z 420,3 (MH^+).

Tabla 1i. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 112.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
113		440,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,53 - 1,68 (m, 1H) 1,75 - 1,97 (m, 2H) 2,03 - 2,12 (m, 1H) 3,68 (td, J = 11,11, 7,46 Hz, 1H) 3,81 - 3,95 (m, 1H) 4,44 - 4,55 (m, 1H) 4,61 (d, J = 9,54 Hz, 1H) 5,76 (dd, J = 9,54, 3,62 Hz, 1H) 6,90 (an d, J = 6,99 Hz, 1H) 6,99 (s, 1H) 7,01 - 7,14 (m, 3H) 7,30 - 7,53 (m, 4H)
114		440,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 1,55 - 1,68 (m, 1H) 1,80 - 1,99 (m, 2H) 2,02 - 2,12 (m, 1H) 3,62 - 3,75 (m, 1H) 3,82 - 3,92 (m, 1H) 4,46 - 4,64 (m, 2H) 5,76 (dd, J = 9,49, 3,57 Hz, 1H) 6,82 (t, J = 8,68 Hz, 2H) 6,98 (dd, J = 8,53, 5,31 Hz, 2H) 7,29 - 7,35 (m, 1H) 7,37 - 7,46 (m, 2H) 7,54 (br d, J = 7,68 Hz, 1H) 7,61 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 115. (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,7-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0247]



Paso 1: (R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0248] El complejo de tetrahidrofurano de borano (1M en THF) (15,41 ml, 15,41 mmol) se añadió gota a gota a una solución a 0°C de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-carboxílico (2,2 g, 9,04 mmol) en THF bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a TA durante 3 horas. La solución se enfrió, se agregaron 2,5 ml de agua y luego carbonato de sodio (1,960 g, 18,50 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar (R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, rendimiento al >99%) como un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM [MH⁺] 230,1 / 0,91 min.

Paso 2: (R)-5-formil-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0249] DMSO (1,431 ml, 20,15 mmol) se añadió gota a gota a una solución de -78°C de cloruro de oxalilo (0,942 ml, 10,99 mmol) en DCM (Volumen: 41,6 ml, Relación: 10) y la solución se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió una solución de (R)-5-(hidroximetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en DCM (Volumen: 4,16 ml, Relación: 1,000) y la solución se agitó durante 1 hora a -78°C. Luego se añadió DIPEA (6,40 ml, 36,6 mmol) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla se lavó secuencialmente con 1 M HCl, agua, después salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar (R)-5-formil-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. CLEM [MH⁺] 228,2/0,82 min.

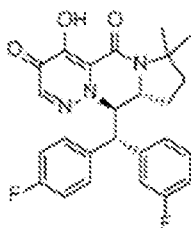
Ejemplo de referencia 115: (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,7-dimetil-8,9,9a,10-

tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0250] Preparado a partir de (R)-5-formil-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 452,3 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,45 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,82 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,42 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,75 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,60 - 1,50 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 116. (9aR,10R)-10-((S)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,7-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

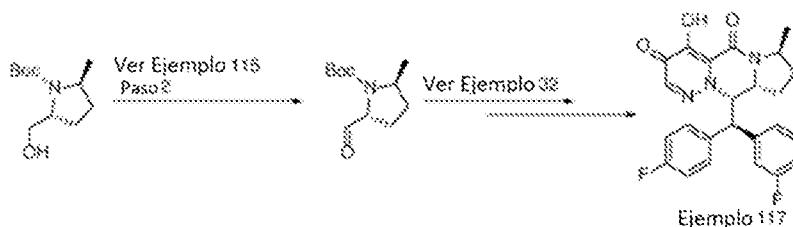
[0251]



[0252] Preparado a partir de (R)-5-formil-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 452,3 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 3H), 6,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,93 (q, J = 9,9, 8,9 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 117. (7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (2R, 5S)-2-formil-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:

[0253]



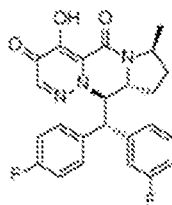
[0254] Preparado a partir de (2R,5S)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo mediante el método de Ejemplo 115, Paso 2. CLEM [M+Na]⁺ 236,2 / 0,70 min.

Ejemplo de referencia 117: (7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0255] Preparado a partir de (2R,5S)-2-formil-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 438,5 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,70 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 118. (7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

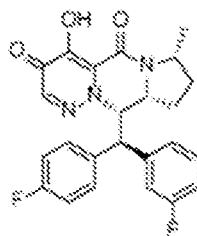
[0256]



[0257] Preparado a partir de (2R,5S)-2-formil-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 438,4 (MH⁺), 1H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 9,8, 5,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,29 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,10 (td, J = 10,1, 5,6 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,68 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 1,51 (ddd, J = 19,7, 11,8, 7,8 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 119. (7R,9aR,10S)-10-((R)-((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

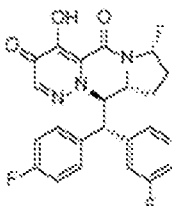
[0258]



[0259] Se preparó a partir de (2R,5R)-2-formil-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Para la síntesis véase el documento US 20120195857, el uso de (2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 438,4 (MH⁺), 1H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,46 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,74 (dd, J = 10,2, 3,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 7,4, 4,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 2,01 (dd, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,68 (dd, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,57 (dd, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 120. (7R,9aR,10R)-10-((S)-((3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

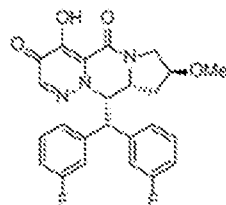
[0260]



[0261] Preparado a partir de (2R,5R)-2-formil-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (para síntesis, véase el documento US 20120195857, usando (2R,5R)-2-(hidroximetil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 438,4 (MH⁺), 1H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,30 (td, J = 8,0, 6,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 11,4, 4,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,73 (dd, J = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

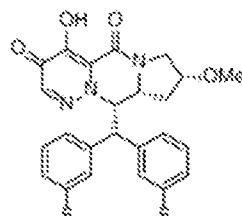
Ejemplo de referencia 121. (8S,9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5(7H)-diona

[0262]



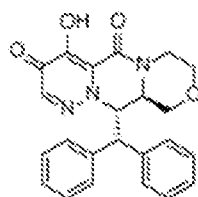
[0263] Preparado a partir de (2R, 4S)-2-formil-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (para síntesis, ver WO 2014046441 A1, usando (2R, 4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 454,3 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,82 (td, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 9,8, 3,6 Hz, 1H), 4,71 (dt, J = 11,9, 4,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 13,5, 3,9 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,08 (dd, J = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 1,62 (td, J = 12,9, 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 122. (8R,9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-3,5-diona



[0265] Preparado a partir de (2R,4R)-2-formil-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (para síntesis ver WO 2014046441 A1, usando (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 454,3 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,06 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 15,8, 8,3 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 1,80 (s, 1H).

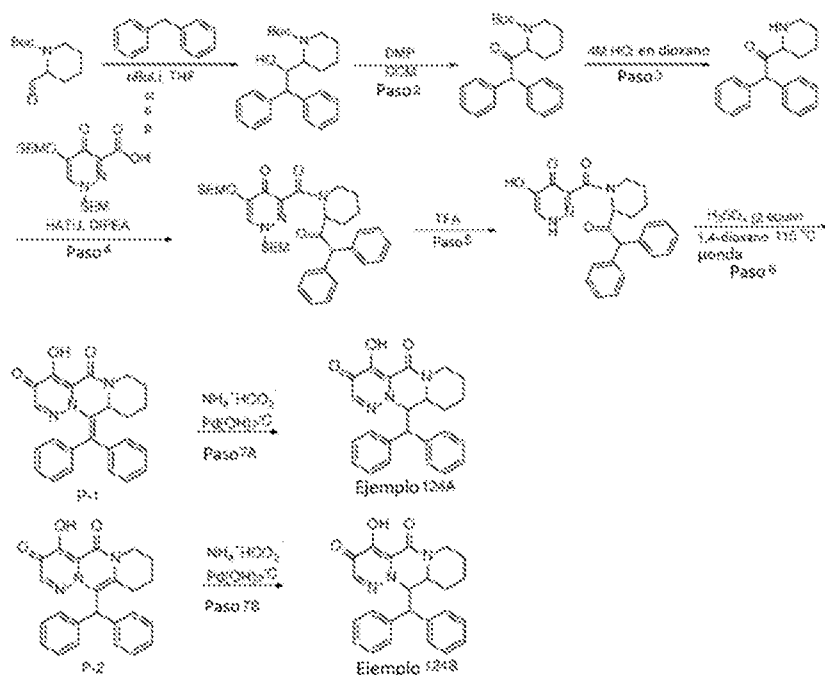
Ejemplo 123. (10aR,11S)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona



[0267] Se preparó a partir de (S)-3-formilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 32. CLEM (m/z): 404,2 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 3H), 5,50 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H).

Ejemplos 124A y 124B.

[0268]



Paso 1: 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0269] Una solución de BuLi (2,5 M en hexanos) (6,47 ml, 16,18 mmol) se añadió a una solución de difenilmetano (2,86 g, 16,99 mmol) en THF (Volumen: 35 ml) gota a gota a TA. La solución resultante se volvió roja y se agitó durante 10 minutos más. La solución se tituló en una solución de 2-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,45 g, 16,18 mmol) en THF (Volumen: 21 ml) mediante una jeringa a -78°C . La reacción se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se completó mediante CLEM. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,80 g) con un rendimiento del 45%. MS m/z 382,4 (MH^+).

Paso 2: 2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0270] A una solución de 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,80 g, 7,34 mmol) en DCM (volumen: 73,4 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (DMP) (6,23 g, 14,68 mmol) a $5-10^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Una vez completada la reacción, se inactivó con sulfito de sodio acuoso (20 ml) y se agitó durante 1 h. Luego, el producto se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,76 g) con un rendimiento del 63%. MS m/z 380,4 (MH^+).

Paso 3: 2,2-difenil-1-(piperidin-2-il)etanona

[0271] Se añadió una solución de ácido clorhídrico (4,0 M en dioxano) (23,19 ml, 93 mmol) a 2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,76 g, 4,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla se concentró y se colocó a alto vacío durante la noche para proporcionar una sal de clorhidrato de 2,2-difenil-1-(piperidin-2-ilo)etanona (1,37 g, polvo blanco) con un rendimiento del 94%. MS m/z 280,3 (MH^+).

Paso 4: 3-(2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carbonil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2,2-difenil-1-(piperidin-2-ilo)etanona)

(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazina-4(1H)-ona

[0272] Se añadieron DIPEA (4,27 ml, 24,52 mmol) y HATU (2,424 g, 6,37 mmol) a una solución de ácido 4-oxo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (2,247 g, 5,39 mmol: véase el documento US 2015/0072982 A1) en DCM (volumen: 50 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min, luego se añadió una solución de clorhidrato de 2,2-difenil-1-(piperidin-2-il)etanona crudo (1,37 g, 4,90 mmol) y DIPEA (2 ml) en DCM (volumen: 25). La mezcla se agitó a TA durante la noche antes de diluirla con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano/MeOH) proporcionó 3-(2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carbonil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-4(1H)-ona (1,85 g) con un rendimiento del 56%. MS m/z 678,5 (MH⁺).

Paso 5: 3-(2-(2,2-difenilacetil)piperidin-1-carbonil)-5-hidroxi-4(1H)-ona.

[0273] Una solución de 3-(2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carbonil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-4(1H)-ona (83,4 mg, 0,123 mmol) en TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) se agitó a TA durante 2 días. La reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente a partir de benceno (3x) para proporcionar 3-(2-(2,2-difenilacetil)piperidina-1-carbonil)-5-hidroxi-4(1H)-ona cruda (51 mg.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS m/z 418,3 (MH⁺).

Paso 6: 11-(difenilmetileno)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona y 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0274] Para una solución de 3-(2-(2,2-difenilacetil)piperidin-1-carbonil)-5-hidroxi-4(1H)-ona (867 mg, 2,077 mmol) en 1,4-dioxano (Volumen: 29,7 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (221 ml, 4,15 mmol). La mezcla se calentó a 115°C durante 90 min en un reactor de microondas. La reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir 11-(difenilmetileno)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (pico 1, MS m/z 400,3 (MH⁺)) y 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (pico 2, EM m/z 400,3 (MH⁺)).

Paso 7A: 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

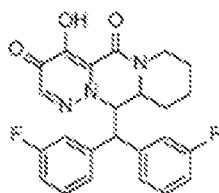
[0275] A una solución de 11-(difenilmetileno)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (22,8 mg, 0,044 mmol) en MeOH (Volumen: 1 ml) se añadieron hidróxido de paladio sobre carbono (20%) (31,2 mg, 0,044 mmol) y formiato de amonio (28,0 mg, 0,444 mmol). El vial se selló y la reacción se calentó a 70°C durante 2 h. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de TFA de 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (4,1 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 17%. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,05 (s, 6H), 5,58 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 1,89 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,51 (qd, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 1,37 (tt, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H). MS m/z 402,2 (MH⁺).

Paso 7B: 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0276] A una solución de 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (8,3 mg, 0,016 mmol) en MeOH (1 ml) se añadieron hidróxido de paladio sobre carbono (20%) (11,35 mg, 0,016 mmol) y formiato de amonio (10,19 mg, 0,162 mmol). El vial se selló y la reacción se calentó a 70°C durante 2 h. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de TFA de 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (1,5 mg) con 17% de rendimiento. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (tt, J = 5,5, 2,6 Hz, 5H), 5,37 - 5,27 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,48 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 1,92 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 4H). MS m/z 402,1 (MH⁺).

Ejemplo 125A. 11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

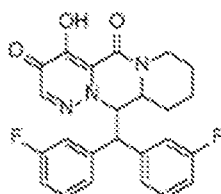
[0277]



[0278] Se preparó a partir de bis(3-fluorofenil)metano mediante el método del Ejemplo 124A. CLEM (m/z): 438,0 (MH⁺), 1H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 5,39 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,67 (q, J = 11,7, 10,0 Hz, 4H).

Ejemplo 125B. 11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

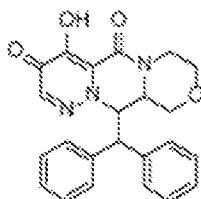
[0279]



[0280] Preparado a partir de bis(3-fluorofenil)metano por el método del Ejemplo 124B. CLEM (m/z): 438,0 (MH⁺), 1H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,22 (d, J = 20,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 5,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 126. 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2.1-c][1.4]oxazina-3,5-diona

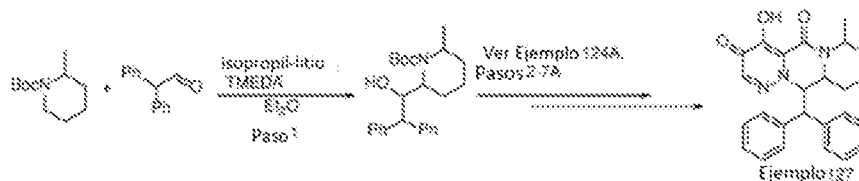
[0281]



[0282] Se preparó a partir de 3-formilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 124A. CLEM (m/z): 404,2 (MH⁺), 1H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 2H), 5,61 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (dt, J = 11,2, 3,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 13,9, 3,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,9, 4,7 Hz, 1H), 3,63 (td, J = 11,9, 3,6 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,23 - 3,17 (m, 1H).

Ejemplo 127. 11-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0283]



Paso 1: 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)-6-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

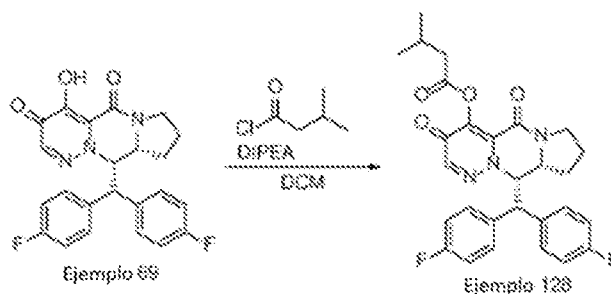
[0284] A una solución de 2-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 ml, 4,70 mmol) y TMEDA (0,745 ml, 4,94 mmol) en Et₂O anhidro (10 ml) se enfrió a -78°C, se añadió, gota a gota, isopropil-litio (0,7 M en pentano) (8,06 ml, 5,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se calentó gradualmente a -20°C, se agitó a esta temperatura durante 60 min y luego se enfrió a -72°C. Se añadió 2,2-difenilacetaldehído (1,251 ml, 7,05 mmol) a la mezcla de reacción que posteriormente se agitó durante 30 min y luego se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con éter (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)-6-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (711 mg) con un rendimiento del 38%. MS m/z 396,4 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 127. 11-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona

[0285] Se preparó a partir de 2-(1-hidroxi-2,2-difeniletil)-6-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por el método del Ejemplo 124A, los pasos 2-7A. CLEM (m/z): 416,4 (MH⁺), ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 5,2, 2,1 Hz, 4H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,50 - 1,32 (m, 1H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 128. (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-ilo 3-metilbutanoato

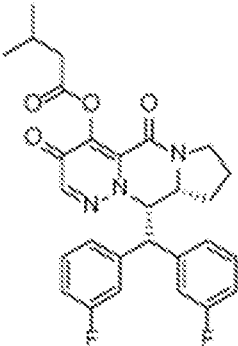
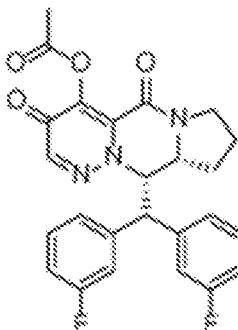
[0286]



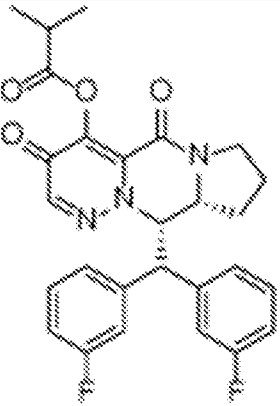
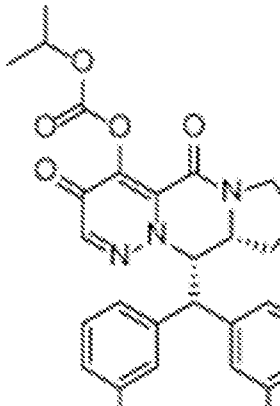
[0287] A una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (60 mg, 0,128 mmol) en DCM (3 ml) se añadió base de Hunig (0,054 ml, 0,307 mmol) seguido de cloruro de 3-metilbutanoilo (0,019 ml, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a RT, se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ solución. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para producir una sal de formiato de metilbutanoato de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-3-hexahidro-3H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-ilo (55,5 mg, 0,099 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 76%.

[0288] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,44 - 7,66 (m, 3H) 7,16 (t, J = 8,68 Hz, 2H) 6,88 - 7,01 (m, 2H) 6,77 - 6,90 (m, 2H) 5,71 (dd ancho, J = 9,85, 2,91 Hz, 1H) 4,43 - 4,58 (m, 2H) 3,70 - 3,81 (m, 1H) 3,64 (td, J = 11,14, 7,02 Hz, 1H) 2,54 (d, J = 6,94 Hz, 2H) 2,21 (dquin, J = 13,39, 6,65, 6,65, 6,65, 6,65 Hz, 1H) 1,94 - 2,05 (m, 1H) 1,85 - 1,93 (m, 1H) 1,71 - 1,84 (m, 1H) 1,48 - 1,63 (m, 1H) 0,98 - 1,18 (m, 6H). MS m/z 508,3 (MH⁺).

Tabla 1j. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 128.

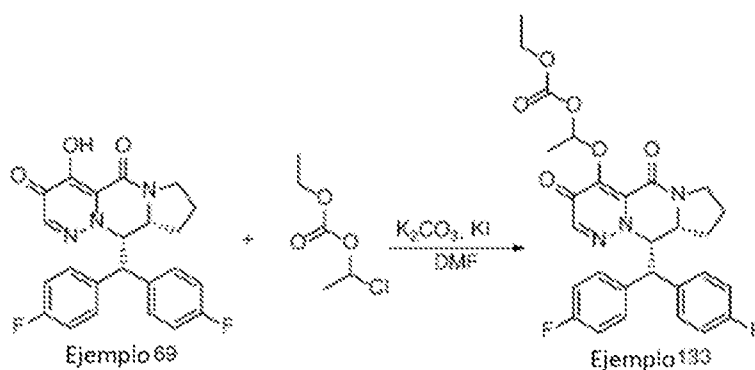
Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
129		508,3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 - 1,18 (m, 6H) 1,48 - 1,65 (m, 1H) 1,73 - 1,85 (m, 1H) 1,86 - 1,94 (m, 1H) 1,94 - 2,01 (m, 1H) 2,20 (tt, J = 13,43, 6,74 Hz, 1H) 2,52 (d, J = 6,99 Hz, 2H) 3,64 (td, J = 11,21, 6,92 Hz, 1H) 3,71 - 3,81 (m, 1H) 4,43 - 4,60 (m, 2H) 5,77 (ancho dd, J = 9,93, 3,03Hz, 1H) 6,75 (ancho, J = 7,92 Hz, 2H) 6,78 - 6,86 (m, 1H) 7,10 (td, J = 14,44, 7,90 Hz, 2H) 7,35 -7,49 (m, 1H) 7,35 -7,49 (m, 2H) 7,54 (s, 1H)
130		466,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,61 -7,48 (m, 2H), 7,44 (td, J = 7,9, 6,1 Hz, 1H), 7,12 (tt, J = 10,2, 5,1 Hz, 2H), 6,90 (td, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 9,9, 6,1, 3,5 Hz, 1H), 3,67-3,54 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,67 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,41 - 1,25 (m, 1H).

(Continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
131		494,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,18 -7,04 (m, 2H), 6,90 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 3,59 (p, J = 12,3, 11,7 Hz, 2H), 2,79 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,24 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 7 H).
132		510,4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,72 -7,63 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,97 - 6,84 (m, 4H), 5,69 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 4,86 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 10,0, 6,2, 3,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 9,9, 6,5 Hz, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 13,3, 6,2 Hz, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,32 (t, J = 6,5 Hz, 7 H).

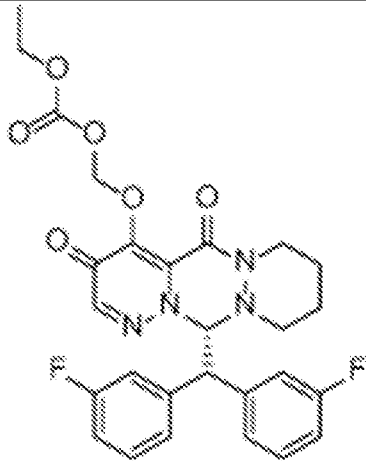
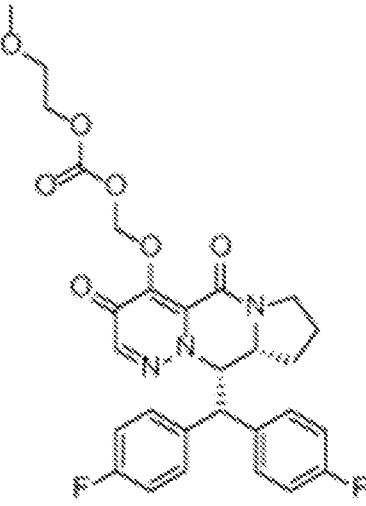
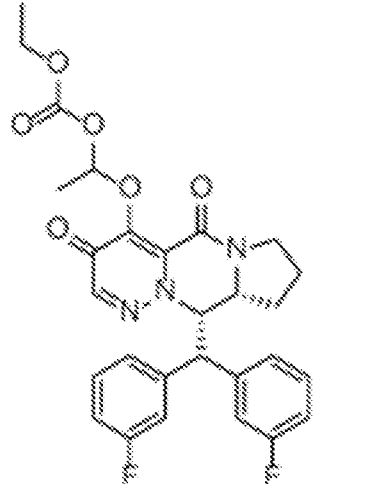
Ejemplo de referencia 133. carbonato de etilo de 1-(((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)etilo

[0289]



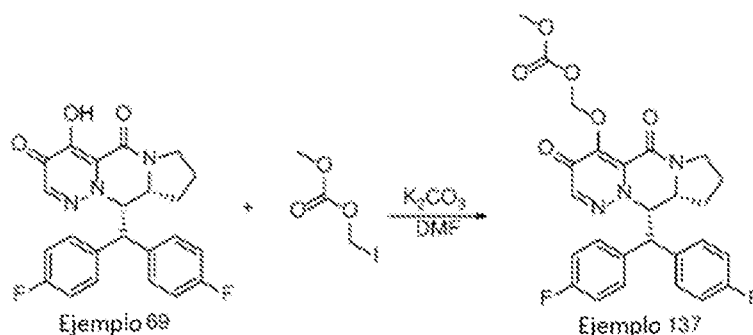
[0290] Se añadió K₂CO₃ (93 mg, 0,670 mmol), KI (111 mg, 0,670 mmol) y carbonato de 1-cloroetiletilo (90 ml, 0,670 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (90 mg, 0,167 mmol) en DMF (Volumen: 3,3 ml) a TA. Se agitó a 60°C durante 4 horas, momento en donde se completó la reacción. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y se purificó por SFC (CO₂/MeOH) para proporcionar carbonato de etilo de 1-(((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)etilo (17 mg) con un rendimiento del 19%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,90 (ddt, J = 27,1, 8,7, 4,6 Hz, 3H), 6,68 (dq, J = 15,4, 5,2 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 9,4, 8,0, 3,3 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,09 (dq, J = 14,3, 7,1, 2,6 Hz, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 1,91 - 1,58 (m, 3H), 1,46 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 1,18 (dt, J = 11,7, 7,1 Hz, 3H). MS m/z 540,6 (M+1).

Tabla 1k. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 133.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
134		541,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,47 (dt, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 7,40-7,12 (m, 5H), 7,09-6,95 (m, 2H), 6,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,25 (td, J = 11,5, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 4,10 (qd, J = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,65 (td, J = 11,2, 2,7 Hz, 1H), 2,28 (td, J = 12,5, 11,3, 3,7 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
135		556,3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,65 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 - 6,83 (m, 4H), 5,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 27,0, 9,6 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 4,7 Hz, 2H), 3,58 (dt, J = 11,9, 4,7 Hz, 4H), 3,26 (s, 3H), 1,91 - 1,72 (m, 2H), 1,67 (dd, J = 18,0, 8,7 Hz, 1H), 1,36 (p, J = 10,6 Hz, 1H)
136		540,5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,09 (dt, J = 14,1, 7,4 Hz, 4H), 6,85 (q, J = 8,3, 7,6 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 6,71 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 6,62 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 5,78 (dt, J = 8,4, 3,9 Hz, 3H), 4,68 - 4,57 (m, 2H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 4,19 - 4,00 (m, 4H), 3,73-3,51 (m, 5H), 3,31 (s, 50 H), 1,82 (dd, J = 11,4, 5,1 Hz, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,46 (t, J = 4,7 Hz, 5H), 1,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 1,19 (dt, J = 11,2, 7,1 Hz, 7 H).

Ejemplo de referencia 137. carbonato de metilo de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0291]

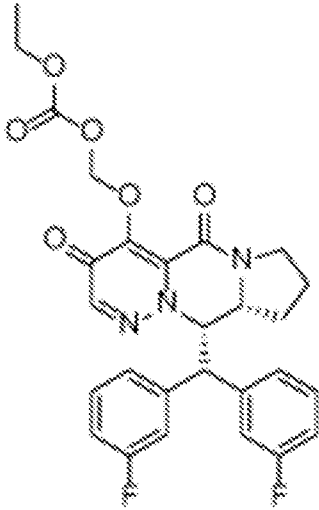
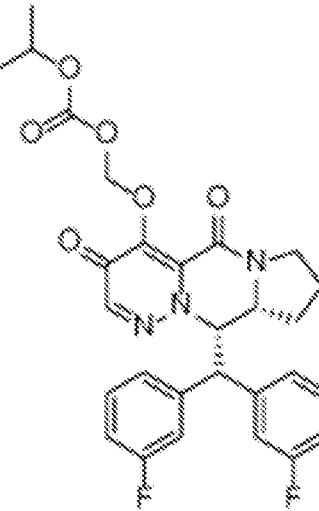
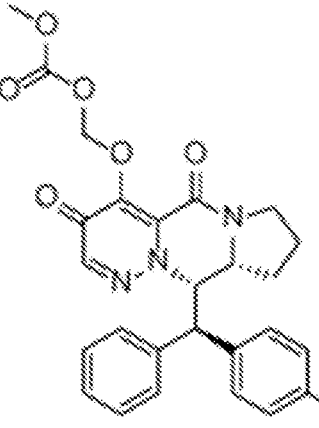


[0292] Carbonato de potasio (48,6 mg, 0,351 mmol) y carbonato de metilo de yodometilo (50,6 mg, 0,234 mmol) se añadieron a una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5-diona (55 mg, 0,117 mmol) en DMF (Volumen: 586 ml) a 0°C. Se agita a 0°C durante 1 hora y luego a TA durante otra hora. La reacción se filtró para eliminar los sólidos y se purificó mediante SFC (CO₂/MeOH) para proporcionar carbonato de metilo de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (41 mg, sólido blanco) en 68% de rendimiento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 4H), 5,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 9,7, 3,4 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 10,0, 6,4, 3,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,68 (p, J = 9,5, 8,8 Hz, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H). MS m/z 512,3 (M+1).

Tabla 1I. Compuestos adicionales preparados por el método del Ejemplo 137.

Ejemplo N°	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
138		526,4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98-6,86 (m, 4H), 5,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 9,6, 3,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 10,0, 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,17 (qq, J = 6,9, 3,5 Hz, 2H), 3,67-3,54 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67 (p, J = 9,1, 8,4 Hz, 1H), 1,39 (qd, J = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
139		512,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 (dt, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 7,44 (td, J = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (td, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,76 - 5,68 (m, 2H), 5,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 10,1, 6,2, 3,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,56 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,36 (qd, J = 11,2, 6,6 Hz, 1H).

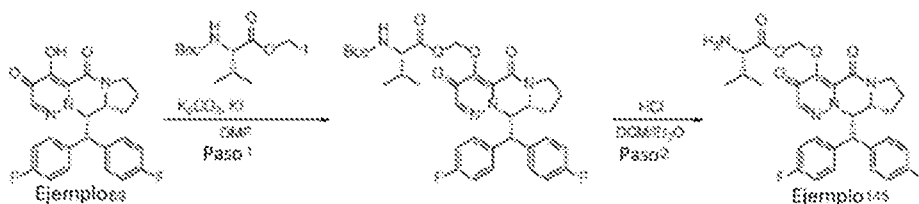
(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
140		526,4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (dt, J = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 -7,40 (m, 2H), 7,18 -7,07 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,9, 7,3, 2,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,76 - 5,68 (m, 2H), 5,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,60 (dt, J = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,66 (q, J = 10,2, 9,6 Hz, 1H), 1,36 (dt, J = 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
141		540,5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,57 (dt, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 -7,39 (m, 2H), 7,13 (td, J = 7,8, 5,9 Hz, 2H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 2H), 5,73 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,79 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 10,0, 6,4, 3,5 Hz, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 1H), 1,36 (qd, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
142		494,4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (qd, J = 7,7, 6,7, 3,6 Hz, 3H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 5,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,5, 9,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 1H).

(Continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
143		538,5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (dd, J = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 8,0, 6,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (td, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 2H), 5,77 - 5,69 (m, 2H), 5,63 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,59 (ddd, J = 21,1, 11,8, 8,2 Hz, 2H), 1,82 (dq, J = 19,5, 6,4 Hz, 2H), 1,63 (dd, J = 11,9, 6,4 Hz, 1H), 1,43 - 1,27 (m, 1H), 1,11 (s, 9 H).
144		527,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 - 6,94 (m, 2H), 6,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 1,66 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 145. (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo L-valinato.

[0293]

Paso 1. (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (terc-butoxicarbonil)-L-valinato

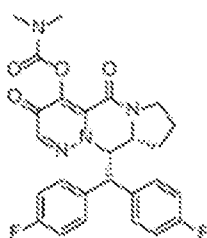
[0294] A una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-3,5-diona (50 mg, 0,093 mmol) en DMF (1,8 ml) se añadieron K₂CO₃ (51,4 mg, 0,372 mmol) y KI (15,44 mg, 0,093 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de yodometilo (133 mg, 0,372 mmol). La reacción se agitó a t_a durante 2 h y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) proporcionó (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (38 mg) con un rendimiento del 63%. MS m/z 653,7 (MH⁺).

Paso 2. L-valinato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

[0295] A una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (38 mg, 0,058 mmol) en DCM (Volumen: 582 µl) a 0°C se le añadió HCl (1,0 M en Et₂O, 2,9 ml, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 5 h a 0°C y se mantuvo a 0°C durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar una sal de hidrocloreto de L-valinato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (15 mg) con un rendimiento del 46%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 - 6,82 (m, 4H), 5,77 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 3,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,92-1,72 (m, 1H), 1,60 (d, J = 33,1 Hz, 1H), 1,35 (dd, J = 19,1, 8,7 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS m/z 553,4 (M+1).

Ejemplo de referencia 146. dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-ilo

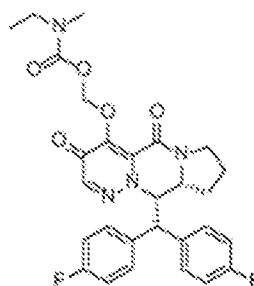
[0296]



[0297] A una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (25 mg, 0,047 mmol) 1,5 ml de CH₂Cl₂ seco a 0°C se añadió trimetilamina (0,1 ml), 2 gotas de cloruro de N, N-dimetilcarbamoilo y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadieron otros 0,1 ml de Et₃N y 3 gotas de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (x3) y se agitaron hasta completar. La reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso al 5% y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación de SFC (CO₂/MeOH) proporcionó dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-ilo (12 mg) con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 - 6,71 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 4,36 (d, J = 58,5 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,59 (dq, J = 11,8, 7,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 73,7 Hz, 6H), 1,89 (d, J = 50,3 Hz, 3H), 1,48 (s, 1H). MS m/z 495,1 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 147. etil(metil)carbamato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

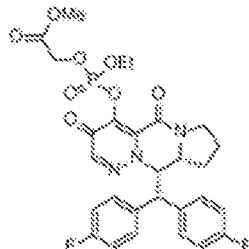
[0298]



[0299] A una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (50 mg, 0,093 mmol) en DMF (Volumen: 0,5 ml) a TA se añadió K₂CO₃ (77 mg, 0,558 mmol), KI (61,8 mg, 0,372 mmol) y etil(metil)carbamato de clorometilo (56,4 mg, 0,372 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 horas. La reacción se diluyó con 2,5 ml de DMSO y se filtró para eliminar los sólidos. Purificación de SFC (CO₂/MeOH) y cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) proporcionada (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo etil(metil)carbamato (9 mg) en rendimiento del 17%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (d, J = 25,3 Hz, 3H), 7,11 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,95 - 6,71 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,25 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,91 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,80 (d, J = 29,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H), 1,27 - 1,06 (m, 3H). MS m/z 539,2 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 148. 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)(etoxi)fosforil)oxi)acetato de metilo

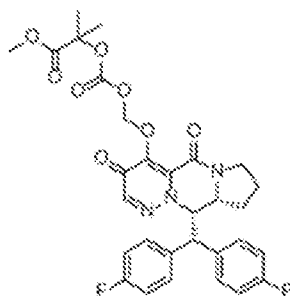
[0300]



[0301] A una solución de fosforodichloridato de etilo (45 mg, 0,279 mmol) en diclorometano (1 ml) a -78°C se añadió gota a gota trietilamina (0,078 ml, 0,558 mmol) y una solución de 2-hidroxiacetato de metilo (35 mg, 0,279 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2 horas, una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (50 mg, 0,093 mmol) y trietilamina (3 equiv.) en DCM (1 ml) adicional. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se filtró y se concentró. La purificación de SFC (CO₂/MeOH) proporcionó 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)(etoxi)fosforil)oxi)acetato de metilo (27 mg) con un rendimiento del 46%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (dt, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,60 - 4,40 (m, 3H), 4,27 (dd, J = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 3,62 (dq, J = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,56 - 1,34 (m, 4H). MS m/z 604,2 (MH⁺).

Ejemplo de referencia 149. 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo

[0302]



[0303] A una solución de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazina-3,5(7H)-diona (50 mg, 0,093 mmol) en DMF (Volumen: 0,5 ml) a TA se añadió K₂CO₃ (77 mg, 0,558 mmol), KI (61,8 mg, 0,372 mmol) y 2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo (78 mg, 0,372 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 horas. La reacción se diluyó con 2,5 ml de DMSO y se filtró para eliminar los sólidos. La purificación de SFC (CO₂/MeOH) y la cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc) proporcionaron 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-5,7,8,9,9a,10-hexahidro-3H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1.2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo (12 mg) con un rendimiento del 20%. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 5,2 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 - 6,77 (m, 4H), 6,01 - 5,80 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,61 (dq, J = 11,6, 7,0 Hz, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,67 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,53 - 1,45 (m, 1H). MS m/z 598,3 (MH⁺).

Ensayos biológicos y datos

[0304] La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se pueden evaluar por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*. Usando los ensayos de prueba descritos en el presente documento, los compuestos de la eficacia inhibidora de la invención presentan de acuerdo con las Tablas 2 y 3.

Ensayo de neuraminidasa del virus de la influenza (ensayo NA)

[0305] Para ensayos de la influenza NA, las células MDCK se sembraron en DMEM libre de rojo fenol (Gibco) suplementado con 2 mM L-glutamina, 1% de piruvato de sodio (Cellgro, Manassas, VA) y 0,1% de BSA a densidades celulares de $1,8 \times 10^4$ células/pocillo en formato de 384 pocillos. Los compuestos se añadieron a las células 2 horas antes de la infección. Las infecciones se realizaron a MOI 0,005 y las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 48 horas. Después de la incubación, se evaluó la actividad de la neuraminidasa con el kit de ensayo NA (ThermoFisher, Carlsbad, CA). Para la medición de la toxicidad celular, se añadió CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) a las células tratadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayos de minigenoma del virus de la influenza (ensayo RNP)

[0306] Para los ensayos reporteros de minigenoma del virus de la influenza A, se transfectaron células 293T con vectores de expresión que codifican proteínas PB2, PB1, PA, NP y un plásmido reportero de luciferasa de la influenza A. Las células se recolectaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) menos rojo fenol, complementado con FBS (suero fetal bovino) inactivado por calor al 10%, piruvato de sodio al 1% y L-glutamina al 1% (Cellgro, Manassas, VA). Los cinco plásmidos se cotransfectaron con reactivo de transfección Eugene 6 (Promega, Madison, WI) con una proporción de ADN (µg): Eugene 6 (µl) de 1:3, en OptiMEM® (Gibco, Carlsbad, CA). Las transfecciones se llevaron a cabo a densidades celulares de $1,8 \times 10^4$ células/pocillo en formato de 384 pocillos. Los compuestos se añadieron 2 horas después de la transfección y las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 48 horas. Después de la incubación, las células se lisaron y se cuantificó la producción de luciferasa mediante la adición de Britelite Plus® (Perkin-Elmer, Waltham, MA). Para la medición de la toxicidad celular, se añadió CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) a las células tratadas siguiendo las instrucciones del fabricante.

Tabla 2. Actividad de compuestos seleccionados en múltiples cepas de gripe en el ensayo NA.

Ejemplo N°	NA_VIR_H1N1 CE ₅₀ (µM)	NA_VIR_H3N2 CE ₅₀ (µM)	NA_Hubei CE ₅₀ (µM)
1	0,22	1,0	0,61
2	0,085	0,55	0,27
3	0,66	1,5	0,57
4	0,084	0,38	0,15
5	0,19	0,79	0,27
6	0,82	2,1	0,77
7	0,59	1,6	0,42
8	0,27	1,6	0,66
9	0,033	0,17	0,057
10	0,091	0,47	0,082
11	7,3	35	1,6
12	> 50	> 50	> 50
13	0,35	1,1	0,34
14	0,084	0,45	0,092
15	17	30	0,88
16	0,11	0,44	0,067
17	0,25	1,5	0,29
18	4,4	21	9,1
19B	0,40	1,9	0,49

Tabla 3. Actividad de compuestos seleccionados en múltiples cepas de gripe utilizando el ensayo RNP

Ejemplo N°	RNP_Alaska CE ₅₀ (µM)	RNP_CAL CE ₅₀ (µM)	RNP_Hubei CE ₅₀ (µM)
1	0,42	0,13	0,20
2	0,22	0,087	0,094
3	1,4	1,1	0,79
4	0,16	0,27	0,10
5	0,086	0,18	0,030
6	1,3	0,56	0,51
7	1,3	0,50	0,30
8	0,65	2,2	0,58
9	0,051	0,045	0,026
10	0,13	0,13	0,035
11	7,3	9,3	3,5
12	3,5	6,9	26
13	0,32	0,47	0,18

ES 2 974 494 T3

(Continuación)

Ejemplo N°	RNP_Alaska CE ₅₀ (μM)	RNP_CAL CE ₅₀ (μM)	RNP_Hubei CE ₅₀ (μM)
14	0,15	0,13	0,048
15	7,0	3,5	1,2
16	0,12	0,059	0,038
17	0,16	0,32	0,036
18	7,8	2,6	10
19A	0,24	0,22	0,33
19B	0,98	0,63	0,40
20	0,22	0,18	0,11
21	0,89	0,49	0,36
22	0,14	0,12	0,21
23A	0,28	0,25	0,29
23B	0,34	0,093	0,76
24	0,37	0,17	0,51
25A	0,35	0,14	0,39
25B	0,91	0,44	2,6
26A	0,075	0,026	0,16
26B	0,13	0,058	0,15
27A	0,24	0,052	0,12
27B	0,082	0,063	0,14
28A	0,30	0,25	0,27
28B	0,086	0,046	0,35
29	0,11	0,093	0,18
30	0,068	0,034	0,089
31	5,3	1,8	8
32	0,11	0,093	0,061
33	0,10	0,097	0,046
34	0,098	0,079	0,043
35	0,098	0,088	0,066
36	0,29	0,12	0,033
37	0,093	0,035	0,028
38	0,024	0,30	0,11
39	0,091	0,074	0,049
40	0,30	0,25	0,12
41	0,073	0,088	0,043
42	0,28	0,31	0,10
43	0,082	0,075	0,035
44	0,15	0,16	0,10
45	0,13	0,12	0,043
46	0,068	0,069	0,061
47	0,093	0,068	0,032
48	0,095	0,094	0,078
49	0,065	0,058	0,044
50	0,43	0,36	0,081
51	0,30	0,33	0,13
52	0,087	0,072	0,046
53	0,078	0,051	0,033
54	0,14	0,15	0,067
55	0,15	0,16	0,073
56	0,059	0,048	0,064
57	0,092	0,11	0,080
58	0,20	0,21	0,099
59	0,18	0,18	0,069
60	0,080	0,052	0,032
61	0,34	0,37	0,23
62	0,17	0,21	0,079
63	0,17	0,20	0,16
64	0,071	0,096	0,033
65	0,031	0,034	0,022

ES 2 974 494 T3

(Continuación)

Ejemplo N°	RNP_Alaska CE ₅₀ (μM)	RNP_CAL CE ₅₀ (μM)	RNP_Hubei CE ₅₀ (μM)
66	0,038	0,030	0,052
67	3,8	2,5	3,8
68	0,062	0,044	0,046
69	0,084	0,058	0,052
70	0,082	0,077	0,049
71	0,085	0,060	0,033
72	0,037	0,046	0,025
73	2,7	1,1	1,2
74	0,030	0,034	0,016
75	0,24	0,28	0,11
76	0,11	0,14	0,046
77	0,038	0,049	0,030
78	0,045	0,059	0,031
79	0,083	0,079	0,079
80	0,087	0,097	0,065
81	0,098	0,099	0,057
82	0,092	0,15	0,061
83	0,36	0,47	0,21
84	0,093	0,069	0,036
85	0,054	0,047	0,041
86	0,072	0,066	0,034
87	0,058	0,052	0,061
88	0,042	0,053	0,050
89	0,039	0,061	0,042
90	0,037	0,041	0,020
91	0,079	0,090	0,058
92	0,040	0,031	0,036
93	0,073	0,070	0,045
94	0,52	0,50	0,12
95	0,13	0,12	0,055
96	0,14	0,15	0,06
97	0,15	0,18	0,074
98	0,28	0,29	0,12
99	0,10	0,13	0,067
100	0,085	0,11	0,034
101	0,099	0,097	0,050
102	0,14	0,14	0,16
103	0,30	0,32	0,22
104	0,14	0,15	0,075
105	0,095	0,12	0,081
106	0,27	0,19	0,076
107	0,81	0,16	0,42
108	0,16	0,089	0,045
109	0,12	0,11	0,045
110	0,075	0,059	0,032
111	0,073	0,050	0,072
112	0,17	0,081	0,022
113	0,052	0,030	0,032
114	0,094	0,077	0,028
115	0,12	0,064	0,14
116	4,7	3,6	2,9
117	0,10	0,068	0,081
118	5,5	6,2	2,6
119	0,12	0,068	0,076
120	4,6	4,5	6,2
121	0,15	0,20	0,098
122	0,88	2,1	0,17
123	0,34	0,27	0,45

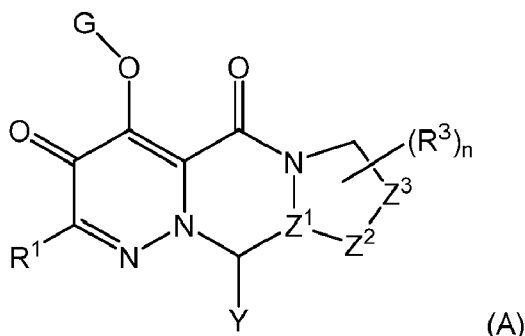
ES 2 974 494 T3

(Continuación)

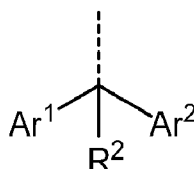
Ejemplo N°	RNP Alaska CE ₅₀ (μM)	RNP CAL CE ₅₀ (μM)	RNP Hubei CE ₅₀ (μM)
124A	0,18	0,077	0,16
124B	0,071	<0,016	0,18
125B	0,53	0,19	0,19
126	0,47	0,23	0,25
127	0,41	0,19	0,66
128	0,085	0,060	0,048
129	0,095	0,021	0,026
130	0,10	0,021	0,031
131	0,077	0,066	0,025
132	0,15	0,15	0,079
133	0,097	0,070	0,068
134	0,076	0,062	0,071
135	0,11	0,16	0,11
136	0,18	0,11	0,052
137	0,076	0,042	0,071
138	0,11	0,18	0,11
139	0,18	0,051	0,065
140	0,11	0,096	0,050
141	0,10	0,060	0,038
142	0,14	0,17	0,061
143	0,12	0,19	0,045
144	0,084	0,036	0,083
145	0,12	0,083	0,14
146	>5	>5	>5
147	>5	>5	>5
148	0,093	0,098	0,13
149	0,49	0,49	0,70

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
Y es un grupo de la fórmula



en la que la línea discontinua representa un enlace que conecta este grupo con la Fórmula (A);

G es H o un grupo seleccionado entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-P(=O)(OR^0)_2$, $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$,

donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no es H está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

R^1 es H, halo, CN, COOR*, $-CONR^*_2$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, $-OR^*$ y $-NR^*_2$;

R^* es independientemente en cada ocurrencia H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR$ o $-NR_2$;

Z^1 es N, y Z^2 es $C(R)_2$;

o Z^1 es CH, y Z^2 es NR, O, S, o CH_2 ;

Z^3 es Q, $-CH_2-CH_2-$, $-Q-CH_2-$, $-CH_2-Q-$, $-CH_2-Q-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

Q se selecciona entre $-NR-$, O, S, SO y SO_2 ;

R^2 se selecciona entre H, halo, CN, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, alquilo C_{1-4} , $-OR$, haloalcoxi C_{1-4} , $-NR_2$, y haloalquilo C_{1-4} , OR, y haloalquilo C_{1-4} ;

cada R^3 es un sustituyente opcionalmente presente en cualquier átomo de carbono del anillo que contiene Z^2 y Z^3 , y se selecciona independientemente entre halo, $-OR$, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , oxo, CN, $-NR_2$, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados entre halo, CN, alquilo C_{1-4} , $-OR$, haloalcoxi C_{1-4} , $-NR_2$, y haloalquilo C_{1-4} ;

n es 0-2;

Ar^1 y Ar^2 representan cada uno independientemente fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y Ar^1 y Ar^2 están cada uno independientemente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquino C_{2-4} y CN;

y Ar^1 y Ar^2 están opcionalmente unidos entre sí por un puente de la fórmula $-C(R^L)_2-L-$ para formar un grupo tricíclico, en el que Ar^1 y Ar^2 están cada uno opcionalmente sustituido por hasta dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquino C_{2-4} y CN;

R es independientemente en cada ocurrencia H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados entre halo, OH, oxo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

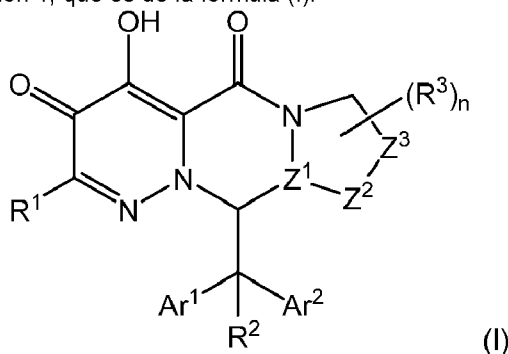
L se selecciona entre S, $S=O$, SO_2 , O, NR, $C(R^L)_2$ y CF_2 ; y

y cada R^L es independientemente H o alquilo C_{1-2} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G se selecciona entre H, $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, donde cada R^0 es independientemente H o alquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; preferentemente en el que G se selecciona entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, and $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$,

donde cada R^o es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , y cada R^G es H o alquilo C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 más preferentemente, donde G se selecciona entre $-C(O)R^o$, $-C(O)-OR^o$, $-CH_2-O-C(O)R^o$, y $-CH_2-O-C(O)-OR^o$, donde cada R^o es alquilo C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 R^1 es H, halo, CN, $COOR^*$, $-CONR^*_2$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre $-OR^*$ y $-NR^*_2$, haloalquilo C_1-C_4 ;
 R^* es independientemente en cada ocurrencia H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR$ o $-NR_2$;
 Z^1 es N, y Z^2 es $C(R)_2$;
 o Z^1 es CH, y Z^2 es NR, O, S, o CH_2 ;
 Z^3 es Q, $-CH_2-CH_2-$, $-Q-CH_2-$, $-CH_2-Q-$, $-CH_2-Q-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$;
 Q se selecciona entre $-NR-$, O, S, SO y SO_2 ;
 R^2 se selecciona entre H, halo, CN, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, alquilo C_{1-4} , $-OR$, haloalcoxi C_{1-4} , $-NR_2$, y haloalquilo C_{1-4} , OR, y haloalquilo C_{1-4} ;
 cada R^3 es un sustituyente opcionalmente presente en cualquier átomo de carbono del anillo que contiene Z^2 y Z^3 , y se selecciona independientemente entre $-OR$, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , oxo, CN, $-NR_2$, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados entre halo, CN, alquilo C_{1-4} , $-OR$, haloalcoxi C_{1-4} , $-NR_2$, y haloalquilo C_{1-4} ;
 n es 0-2;
 Ar^1 y Ar^2 representan cada uno independientemente fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y están cada uno independientemente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquino C_{2-4} y CN;
 y Ar^1 y Ar^2 están opcionalmente unidos entre sí por un puente de la fórmula $-C(R^L)_2-L-$ para formar un grupo tricíclico, en el que Ar^1 y Ar^2 están cada uno opcionalmente sustituido por hasta dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquino C_{2-4} y CN;
 R es independientemente en cada ocurrencia H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados entre halo, OH, oxo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ;
 L se selecciona entre S, $S=O$, SO_2 , O, NR, $C(R^L)_2$ y CF_2 ; y
 y cada R^L es independientemente H o alquilo C_{1-2} .

4. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z^1 es N.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z^2 es CH_2 .

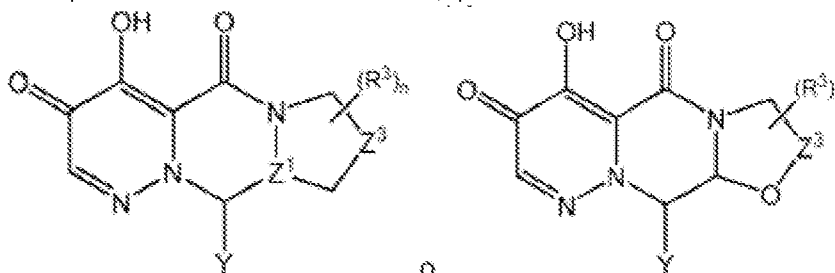
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z^3 es $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, u O.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es H.

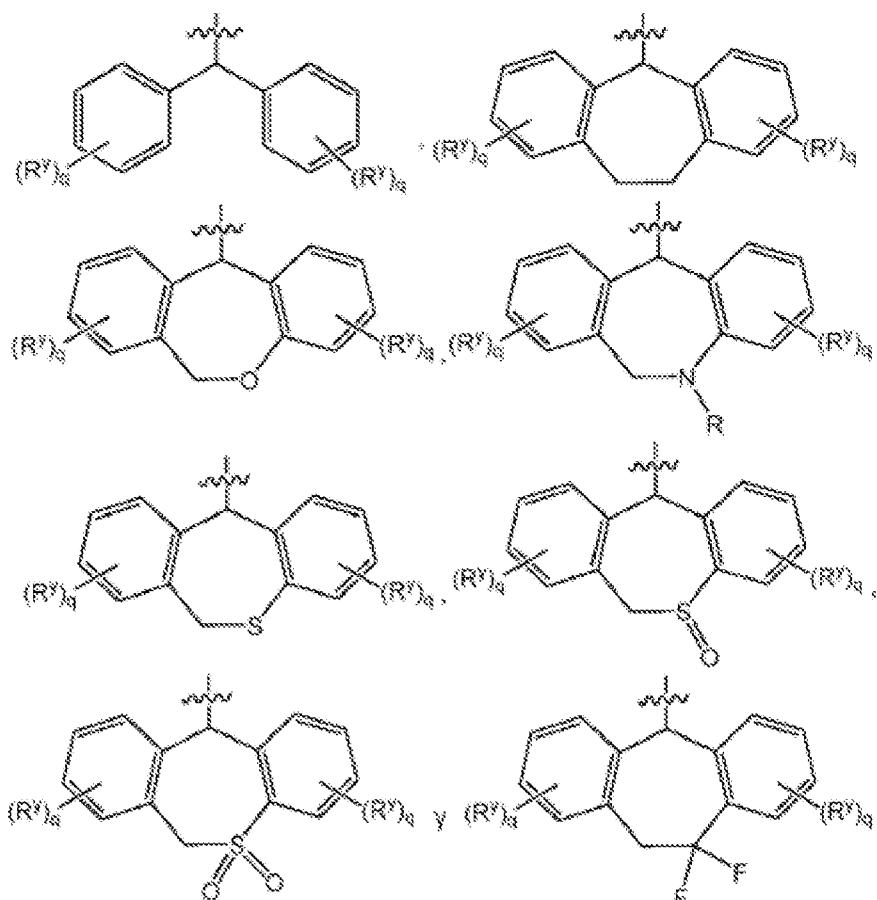
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es H.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar^1 y Ar^2 son ambos fenilo y están cada uno independientemente sustituido con hasta dos grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquino C_{2-4} y CN.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es de la fórmula:



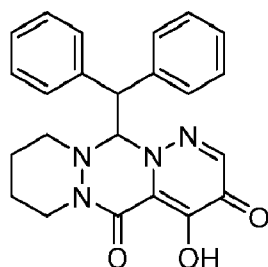
en el que Y representa un grupo seleccionado entre



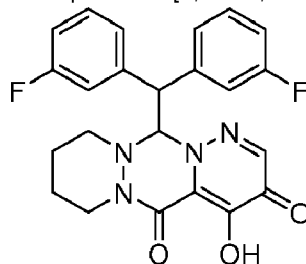
donde cada R^y se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquino C_{2-4} y CN; y cada q es independientemente 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z^3 es $-CH_2-CH_2-$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

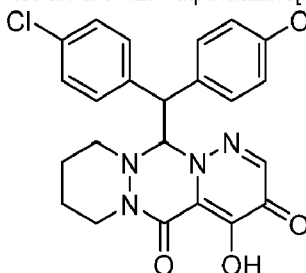
12. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre:



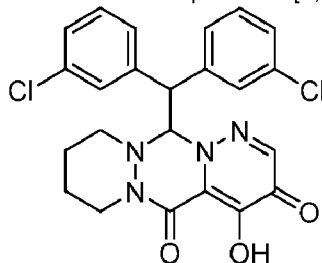
12-benzhidrido-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



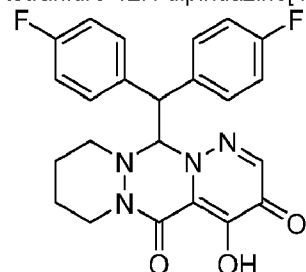
12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



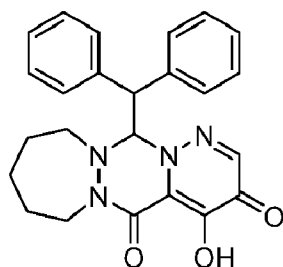
12-(bis(4-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



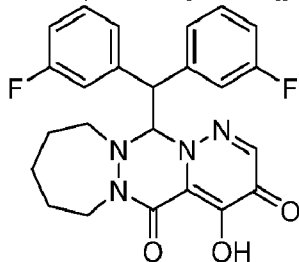
12-(bis(3-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



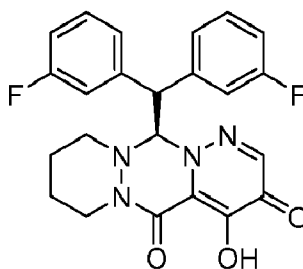
12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



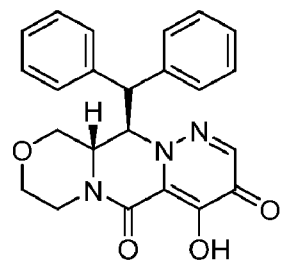
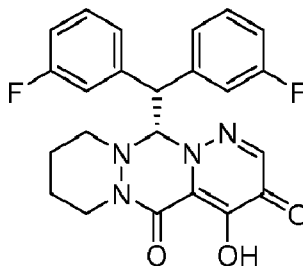
13-benzhidril-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepina-3,5-diona;



13-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepina-3,5-diona;

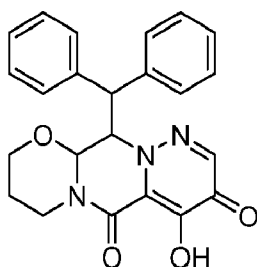


(R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



(10aS,11R)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazina-3,5-diona;

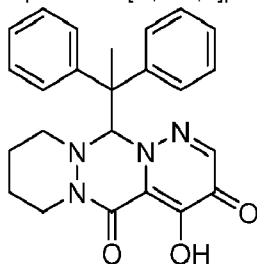
5



10

12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-6,8-diona;

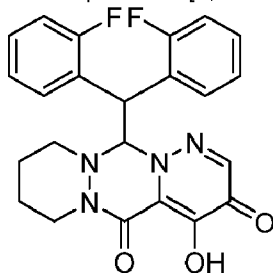
15



20

12-(1,1-difeniletil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;

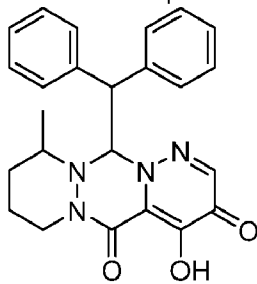
25



30

12-(bis(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;

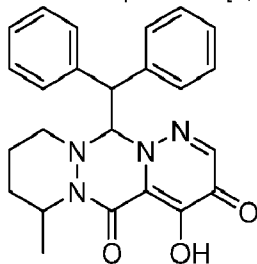
40



45

12-benzhidril-4-hidroxi-10-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;

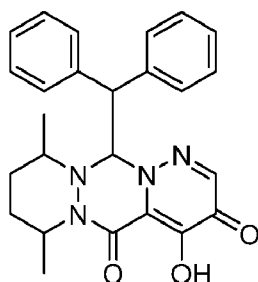
50



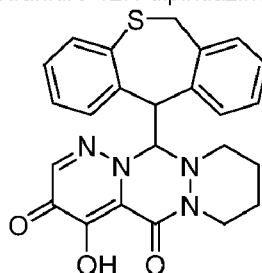
55

12-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;

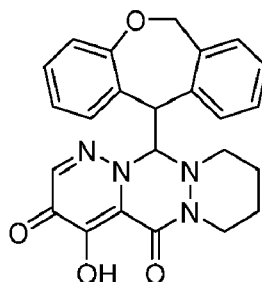
60



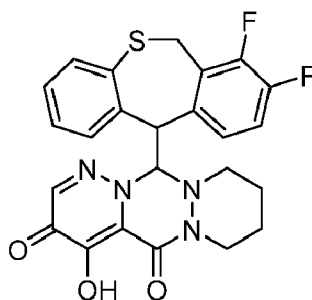
12-benzhidril-4-hidroxi-7,10-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



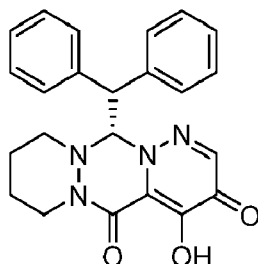
12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]thiepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



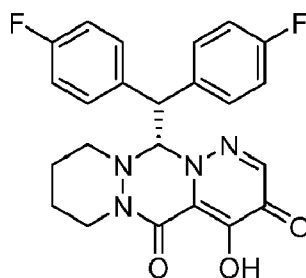
12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



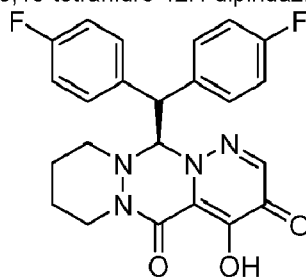
12-(7,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]thiepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



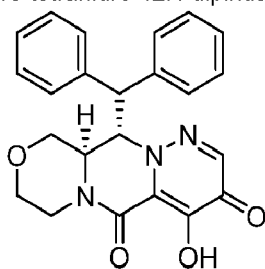
(S)-12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



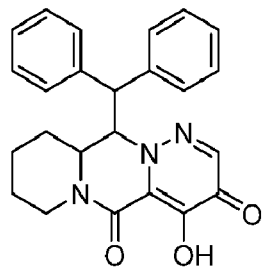
(S)-12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



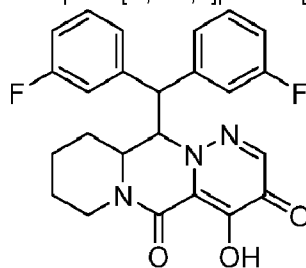
(R)-12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;



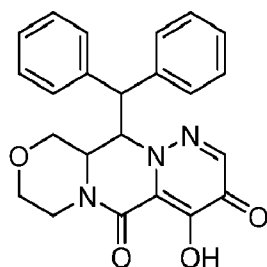
(10aR,11S)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazina-3,5-diona;



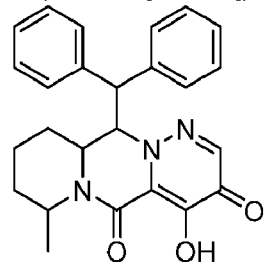
11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;



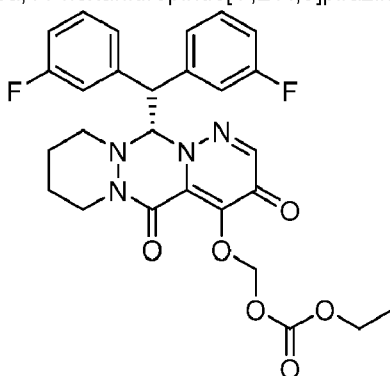
11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;



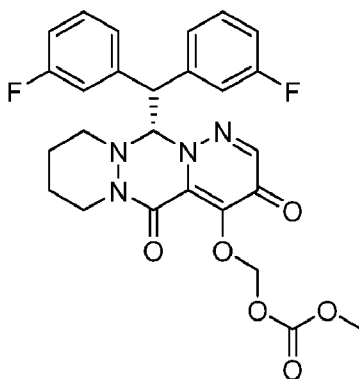
11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazina-3,5-diona;



11-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;



(S)-((12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-il)oxi)carbonato de etilo y metilo; y



(S)-((12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-il)oxi)carbonato de metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento; preferentemente para su uso en el tratamiento de la influenza.