



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 208**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04702471 .6**
86 Fecha de presentación : **15.01.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1587809**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

54 Título: **Derivados de tienopiridazinona como moduladores de enfermedades autoinmunes.**

30 Prioridad: **17.01.2003 SE 0300120**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Cooper, Martin E.;**
Guile, Simon D.;
Ingall, Anthony H. y
Rasul, Rukhsana T.

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 293 208 T3

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

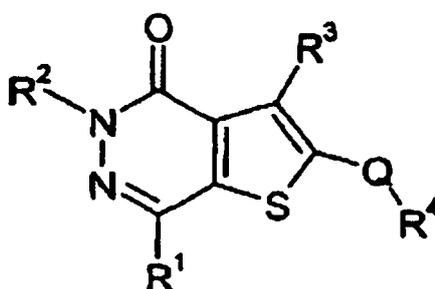
DESCRIPCIÓN

Derivados de tienopiridazinona como moduladores de enfermedades autoinmunes.

5 La presente invención se refiere a tienopiridazinonas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. La invención se refiere también a su uso en la modulación de enfermedades autoinmunes.

10 Las células T juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, en las enfermedades autoinmunes las células T se activan inadecuadamente contra tejidos particulares y proliferan, causando v.g. la inflamación asociada con la artritis reumatoide. La inhibición de la proliferación de las células T es beneficiosa en la modulación de las enfermedades autoinmunes. La presente invención se refiere a compuestos que son beneficiosos en la modulación de enfermedades autoinmunes.

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 en la cual:

R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ que está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, estando cada uno de estos R¹ anteriores sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno;

40 R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y sustituido opcionalmente con hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

45 Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o flúor y R⁶ es hidrógeno, OH o flúor, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo =O, con la salvedad de que R⁵ no puede ser flúor cuando R⁶ es OH;

50 R⁴ es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros mono- o bicíclico, que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillos sustituido opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados con independencia entre halógeno, alquilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, (poli)halo-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilsulfonilo C₁₋₄, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂-NR⁷R⁸, o un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en el cual hasta 3 átomos de anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y que puede estar sustituido a su vez con hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, (poli)halo-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilsulfonilo C₁₋₄, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂-NR⁷R⁸;

60 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

y las sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables.

65 Preferiblemente, R¹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆. Por ejemplo, R¹ se selecciona de etilo, isobutilo, isopropilo o ciclopropilo. Más preferiblemente, R¹ es isobutilo isopropilo o ciclopropilo.

Convenientemente, R² es alquilo C₁₋₃, tal como metilo o etilo. Preferiblemente R² es metilo.

ES 2 293 208 T3

Convenientemente, G en el grupo R^3 es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como un anillo isoxazolidinilo. Preferiblemente, el anillo G está sustituido con un solo sustituyente hidroxilo. Un sustituyente hidroxilo no puede estar unido a un átomo de carbono del anillo que está enlazado a un heteroátomo del anillo. El grupo G está enlazado preferiblemente al grupo CO o SO_2 a través de su átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos particulares del grupo G son 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilo o 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-ilo.

Preferiblemente, R^3 es un grupo CO-G como se ha definido arriba en el cual el anillo G está enlazado por un átomo de nitrógeno. Más preferiblemente, R^3 es un grupo CO-G donde G es un anillo de 5 miembros como se ha descrito arriba.

Muy preferiblemente, R^3 es 4-hidroxi-isoxazolidin-2-ilcarbonilo o 4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il-carbonilo.

Convenientemente, Q es CR^5R^6 donde R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} y R^6 es hidrógeno. Preferiblemente Q es CH_2 .

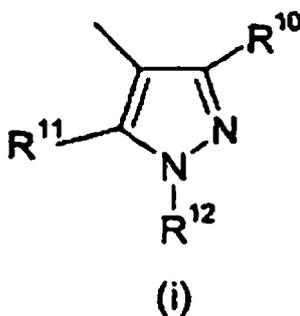
Ejemplos de sistemas de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros mono- o bi-cíclicos para R^4 incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirrolopiridino, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y quinolilo.

Donde R^4 es un sistema de anillos aromáticos bicíclico, un ejemplo particular es pirrolopiridino.

Preferiblemente, R^4 es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos sustituidos opcionalmente como se ha definido arriba. Un ejemplo particular de R^4 es un anillo de pirazol opcionalmente sustituido. Preferiblemente R^4 es un anillo de pirazol sustituido.

Sustituyentes adecuados son los arriba enumerados, pero en particular se seleccionan de alquilo C_{1-6} , o halo-alquilo C_{1-6} o un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en el cual hasta 3 átomos del anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

Por ejemplo, R^4 es convenientemente un grupo de sub-fórmula (i)



donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , o halo-alquilo C_{1-6} , y R^{12} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , o halo-alquilo C_{1-6} o un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en el cual hasta 3 átomos de anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

En R^{10} y R^{11} se seleccionan de H o alquilo C_{1-3} , tal como metilo. en particular, tanto R^{10} como R^{11} son alquilo C_{1-3} , tal como metilo.

Convenientemente, R^{12} se selecciona de H, alquilo C_{1-3} (tal como metilo) o un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en el cual hasta 3 átomos de anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. donde R^{12} es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros, ejemplos particulares de tales sistemas son piridilo (tal como 2-piridilo), pirimidinilo (tal como 2-pirimidinilo) o tiazolilo (tal como 2-tiazolilo).

Preferiblemente, R^{12} es H.

En una realización de la invención, R^4 es un anillo de pirazol, sustituido con alquilo tal como alquilo C_{1-6} , o halo-alquilo C_{1-6} tal como sustituyentes trifluorometilo, y/o sustituido también con un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.

Donde R^7 y R^8 forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros, ejemplos de anillos adecuados incluyen morfolina, piperidina, piperazina y pirrolidina.

ES 2 293 208 T3

Compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metil-etil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

5 2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

10 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

7-Ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

15 7-Ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[4(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metil-etil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

20 2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

25 2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

7-Ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

30 3-[[4(4S)-4-hidroxiisoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridina-3-il-metil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

3-[[4(4S)-4-Hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

35 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-metil]-7-etil-3-[[4(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]-carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

40 2-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-metil]-7-etil-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

7-Etil-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]-carbonil]-5-metil-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il-metil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

45 2-[(3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)-metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]-carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il)-metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]-carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

50 2-[(3,5-Dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3(2,3-*d*)]piridazin-4(5*H*)-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Los grupos alquilo, sea solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena lineal o ramificados. A no ser que se especifique otra cosa, los mismos comprenderán generalmente de 1 a 6 y convenientemente de 1 a 4 átomos de carbono.

60 Ejemplos de grupos (poli)halo-alquilo C_{1-4} incluyen grupos halo-alquilo C_{1-4} tales como cloro- o fluorometilo, así como grupos dihalo-alquilo C_{1-4} tales como difluoro- o diclorometilo y grupos trihalo-alquilo C_{1-4} tales como trifluorometilo.

65 Se comprenderá que un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomería y que los dibujos incluidos en esta memoria descriptiva representan solamente una de las formas tautómeras posibles. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautómera.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas esteroisómeras. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos con inclusión de racematos. Estos forman también un aspecto de la presente invención.

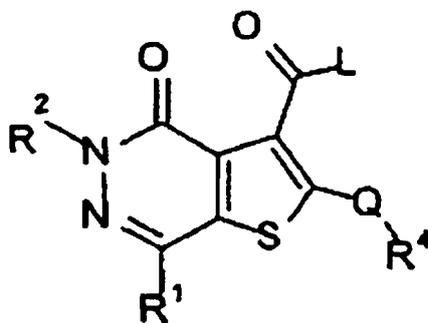
5 Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I como se define anteriormente en esta memoria, que son suficientemente básicos para formar dichas sales. Tales sales de adición de ácido incluyen por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables tales como las formadas con haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico, de los cuales es particularmente preferido el ácido clorhídrico) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Sales adecuadas incluyen hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos. Adicionalmente, donde los compuestos de fórmula I son suficientemente ácidos, se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Dichas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil) amina.

20 Las sales preferidas incluyen una sal de adición de ácido tal como un hidroccloruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, o una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

(a) para compuestos de fórmula (I) donde R^3 es COG:

30 reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

50

en la cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de fórmula (III):

55



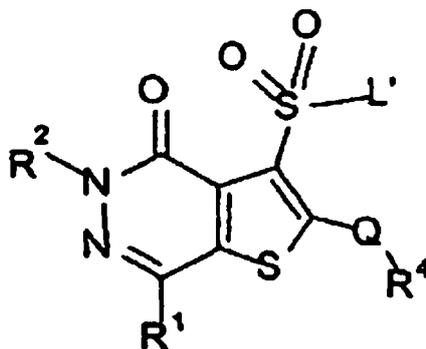
en donde G es como se define en la fórmula (I) en presencia de un agente de acoplamiento, o

60

(b) para compuestos de fórmula (I) donde R^3 es SO_2-G :

65

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se define en la fórmula (II) y L y L' son grupos lábiles con un compuesto de fórmula (III) como se define arriba,

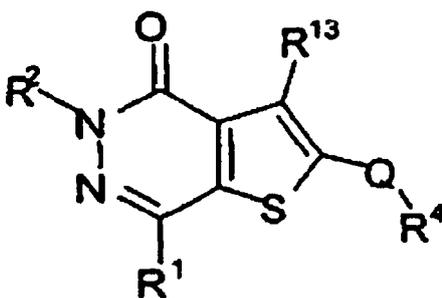
y opcionalmente después del proceso (a) o (b), en cualquier orden

- eliminar cualesquiera grupos protectores
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Cuando el compuesto de fórmula (III) es un átomo de nitrógeno unido al grupo H, un compuesto preferido de fórmula (II) tiene hidroxilo como el grupo lábil L, por lo que la reacción puede efectuarse utilizando acoplamiento amídico. La reacción de los compuestos (II) y (III) se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento tal como clorofosfato de dietilo y N-hidroxibenzotriazol y una base tal como una amina orgánica, por ejemplo trietilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 35°C, con preferencia a aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 25°C.

Grupos lábiles adecuados L y L' incluyen grupos halo tales como fluoro, cloro o bromo o, en el caso del compuesto de fórmula (IV), puede tratarse de un grupo anhídrido tal como un anhídrido de ácido sulfónico o anhídrido acético.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (V):

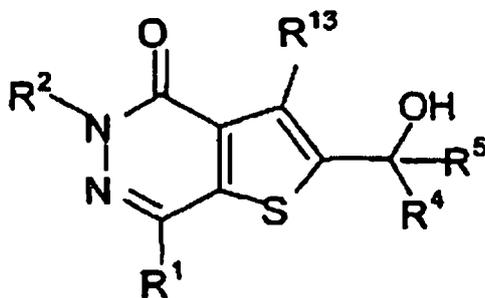


(V)

en la cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se define en la fórmula (II), y R^{13} es un grupo halo tal como bromo o yodo, y preferiblemente bromo, con un reactivo de Grignard adecuado seguido por tratamiento con dióxido de carbono. La reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando un reactivo de Grignard con impedimento estérico tal como cloruro de isopropil-magnesio en un disolvente tal como THF a temperatura reducida, por ejemplo aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 25°C, con preferencia a aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 5°C, llevándose a cabo la extinción con dióxido de carbono a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C.

ES 2 293 208 T3

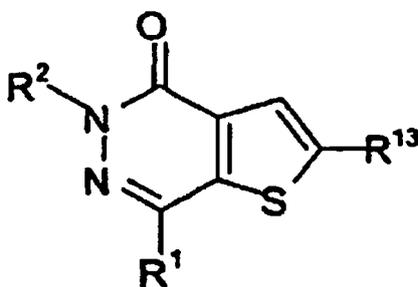
Los compuestos de fórmula (V) donde Q es CHR⁵ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI):



20
(VI)

25 en la cual R¹, R², R⁴ y Q son se define en la fórmula (II), y R¹³ es como se define en relación con la fórmula (V), con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético en presencia de una fuente de hidruro tal como trietilsilano. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un halocarbono como disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C, con preferencia a aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 25°C.

30 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII):



50
(VII)

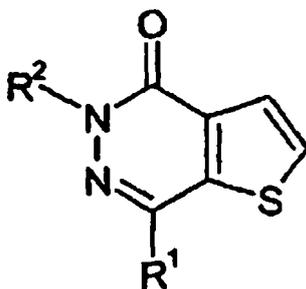
55 en la cual R¹ y R² son como se define en la fórmula (II) y R¹³ es como se define en relación con la fórmula (V), con un alquilamido de litio tal como diisopropilamido de litio en un disolvente aprótico tal como THF. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 25°C, con preferencia a aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 5°C, seguido por tratamiento con un compuesto de fórmula (VIII):



donde R⁴ y R⁵ son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de la misma, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C, con preferencia a aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 30°C.

ES 2 293 208 T3

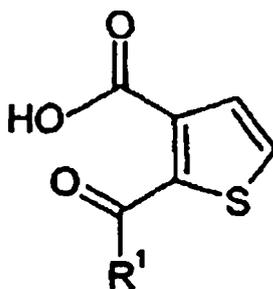
Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

20 en la cual R¹ y R² son como se define en la fórmula (II) con un agente de halogenación tal como bromo, en un disolvente inerte tal como ácido acético acuoso a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, con preferencia a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (X):



(X)

40 en la cual R¹ es como se define en la fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XI):



45 en la cual R² es como se define en la fórmula (II). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como etanol a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 125°C, con preferencia a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.

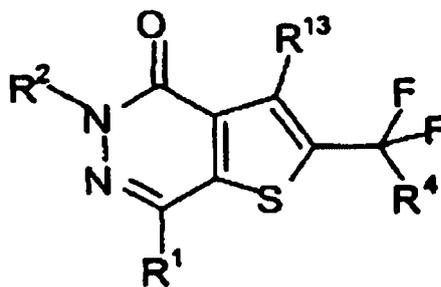
50 Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar por tratamiento de ácido tiofeno-3-carboxílico con una base, preferiblemente un alquilamidiuro de litio tal como diisopropilamidiuro de litio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 25°C, con preferencia a aproximadamente -50°C hasta aproximadamente 10°C. El anión se trata con un compuesto de fórmula (XII):



60 en la cual R¹ es como se define en la fórmula (II) y L' es un grupo lábil tal como O,N-dimetil-hidroxilamino, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, con preferencia a aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 30°C.

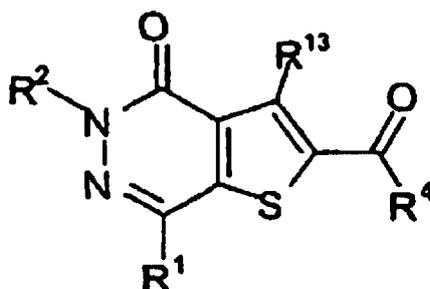
65 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) por tratamiento con un reactivo de Grignard como se define arriba y extinción con dióxido de azufre a una temperatura de aproximadamente -50°C a aproximadamente 100°C, seguido por oxidación del compuesto intermedio resultante y cloración, por ejemplo con pentacloruro de fósforo.

Los compuestos de fórmula (V) en la cual Q es CF₂, es decir un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

20 en la cual R¹, R² y R⁴ son como se define en la fórmula (II) y R¹³ es como se define en relación con la fórmula (V), se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

45 en la cual R¹, R² y R⁴ son como se define en la fórmula (II) y R¹³ es como se define en relación con la fórmula (V), por tratamiento con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilamino-azufre en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 50°C.

50 Los compuestos de fórmula (XIV) se preparan a partir de compuestos de fórmula (VI) como se define arriba donde R⁵ es hidrógeno utilizando un oxidante tal como perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de N-metil-morfolina-N-óxido en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C.

Los materiales de partida que se han definido arriba están disponibles comercialmente o se pueden preparar utilizando química de rutina conocida en la técnica.

55 Alternativa o adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) diferentes utilizando métodos químicos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) donde R⁴ es un grupo de la sub-fórmula (i) anterior, en donde R¹² es hidrógeno, se pueden convertir en compuestos de fórmula (i) donde R¹² es distinto de hidrógeno por reacción con un compuesto de fórmula (XV):



65 donde R^{12'} es un grupo R¹² distinto de hidrógeno, y L''' es un grupo lábil tal como halo, y en particular bromo. Dicha reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo o dioxano, en caso necesario, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, y en presencia de un catalizador tal como una sal de cobre como yoduro de cobre. Asimismo, en caso necesario, la reacción puede efectuarse en una atmósfera inerte tal como nitrógeno.

ES 2 293 208 T3

Otras reacciones, en particular para la conversión de un grupo R³ o R⁴ en grupos de este tipo diferentes serían evidentes para un químico experto.

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica en animales humanos y no humanos. Los mismos están indicados como productos farmacéuticos para uso en el tratamiento (profiláctico) de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente con inclusión del rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Ejemplos de estas afecciones son:

- (1) (*el tracto respiratorio*) enfermedades de las vías aéreas que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y causada por el polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hiper-sensibilidad de las vías aéreas); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica con inclusión de rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa con inclusión de rinitis cruposa, fibrinosa y rinitis pseudomembranosa, y rinitis escrofulosa; rinitis estacional, con inclusión de rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades afines, pulmón fibroideo y neumonía intersticial idiopática;
- (2) (*huesos y articulaciones*) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (con inclusión de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- (3) (*piel*) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis ecematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermolísis bulosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata o conjuntivitis primaveral;
- (4) (*tracto gastrointestinal*) enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis y eccema);
- (5) (*otros tejidos y enfermedades sistémicas*) esclerosis múltiple, ateroesclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso; lupus sistémico, eritematoso [sic], tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis por eosinofilia, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática;
- (6) (*rechazo de aloinjertos*) agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad de rechazo inverso; y
- (7) cáncer.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en esta memoria para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en esta memoria en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” incluye también “profilaxis”, a no ser que se hagan indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse de acuerdo con ello.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o que se considera por cualquier otra razón que se hallan en riesgo incrementado de padecer la enfermedad o afección en cuestión. Las personas que se encuentran en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas por ensayos genéticos o exploración como particularmente propensas a desarrollar la enfermedad o afección.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Sin embargo, en general, para efectuar la inmunosupresión, la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) estará comprendida en el intervalo de 0,1 mg/kg, preferiblemente de 0,3 mg/kg, más preferiblemente de 0,5 mg/kg y todavía más preferiblemente desde 1 mg/kg hasta 30 mg/kg inclusive. Para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) estará comprendida típicamente en el intervalo de 0,001 mg/kg a 30 mg/kg.

ES 2 293 208 T3

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en sí mismos, pero generalmente se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0,05 a 99% p (por ciento en peso), con mayor preferencia menos de 80% p, v.g. desde 0,10 a 70% p, y con mayor preferencia aún menos de 50% p, de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Así pues, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en esta memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en esta memoria, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención puede administrarse por vía tópica (v.g. al pulmón y/o las vías aéreas o la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles con heptafluoroalcanos y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, v.g. por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o administración rectal en forma de supositorios o por vía transdérmica.

La capacidad de los compuestos que pueden inhibir la proliferación de las células mononucleares de la sangre periférica estimulada por PMA/ionomicina puede evaluarse, por ejemplo utilizando el procedimiento expuesto a continuación:

La invención se ilustrará a continuación en los ejemplos que siguen, en los cuales, a no ser que se indique otra cosa:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotativa a vacío y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales tales como agentes de secado por filtración;
- (ii) las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente, es decir en el intervalo de 18-25°C y en atmósfera de un gas inerte tal como argón o nitrógeno;
- (iii) los rendimientos se dan únicamente para ilustración y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (iv) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron por resonancia magnética nuclear (generalmente del protón) (NMR) y técnicas espectrales de masas; los valores del desplazamiento químico en la resonancia magnética del protón se midieron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se indican como sigue: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplote; br, ancho, q, cuartete; quin, quintete;
- (v) los compuestos intermedios no se caracterizaron por regla general completamente, y la pureza se evaluó por cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectrometría de masas (MS), análisis infrarrojo (IR) o NMR.

Abreviaturas

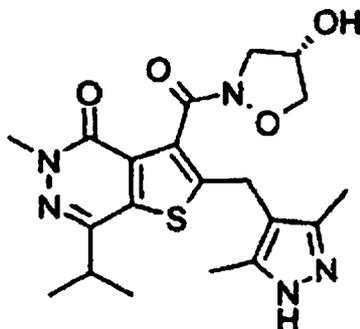
Dimetilformamida DMF

Tetrahidrofurano THF

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)ona



a) *Ácido 2-(2-metil-1-oxopropil)-3-tiofenocarboxílico*

A una solución de ácido tiofeno-3-carboxílico (26,65 g) en THF (300 ml) se añadió diisopropilamido de litio 2M (229 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (30 g) en THF (150 ml) durante un periodo de una hora. Cuando se hubo completado la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se vertió en agua, se separaron las capas y la fase acuosa se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo, se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del sub-título como un sólido (38,91 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,10 (6H, d), 3,30 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,85 (1H, d)

b) *5-Metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte a) (38,91 g) y metilhidrazina (11,48 ml) en etanol (200 ml) que se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó, por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (1:4) seguido por acetato de etilo/isohehexano (1:1) para dar el compuesto del sub-título como un sólido (33,09 g).

MS(ESI) 209 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,39 (6H, d), 3,13 (1H, septete), 3,85 (3H, s), 7,59 (1H, d), 7,75 (1H, d).

c) *2-Bromo-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte b) (33,09 g) en ácido acético (100 ml) y agua (100 ml) que se trató con bromo (8,16 ml) gota a gota durante un periodo de 5 min con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 70°C durante 6 h, se enfrió luego, se diluyó con solución de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (1:19) seguido por acetato de etilo/isohehexano (1:4) para dar el compuesto del sub-título como un sólido (13,0 g).

MS(ESI) 287 y 289 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (6H, d), 3,01 (1H, septete), 3,82 (3H, s), 7,71 (1H, s).

d) *1-Difenilmetil-3,5-dimetil-(1-H)-pirazol-4-carboxaldehído*

A una solución caliente de 1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-(1H)-pirazol (25,0 g) en DMF (22 ml) se añadió cloruro de fosforilo (8,87 ml) gota a gota con agitación bajo nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 3 horas. Se enfrió luego, se diluyó con agua y diclorometano y se basificó con hidróxido de sodio al 50% enfriando con una mezcla de agua y hielo. Se extrajo luego con diclorometano, se lavaron los extractos orgánicos con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/isohehexano (1:19) seguido por acetato de etilo para dar el compuesto del sub-título como un sólido (12,61 g).

ES 2 293 208 T3

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 2,49 (3H, s), 3,58 (3H, s), 6,91 (1H, s), 7,19-7,22 (4H, m), 7,39-7,38 (6H, m), 9,89 (1H, s).

5 e) *3-Bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno-[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

10 A una solución del producto de la parte c) (13,0 g) en THF (100 ml) se añadió diisopropilamiduro de litio 2M (24,9 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mixtura resultante se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota una solución del producto de la parte d) (14,4 g) en THF (50 ml), se dejó calentar la mixtura a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se vertió en solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/150 hexano (1:4) seguido por acetato de etilo/isohehexano (1:2) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (17,42 g).

15 MS(ESI) 577 y 579 [M+H]⁺

20 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,30 (6H, d), 2,00 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,13 (1H, septete), 3,65 (3H, s), 5,88 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,10-7,12 (2H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (6H, m).

25 f) *3-Bromo-2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

30 A una solución del producto de la parte e) (17,42 g) en diclorometano (36 ml) y ácido trifluoroacético (72 ml) se añadió trietilsilano (36 ml) y la mixtura se calentó a 40°C con agitación bajo nitrógeno durante 48 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo sólido se tituló con isohehexano, se recogió por filtración y se secó, para dar el compuesto del subtítulo (16,19 g).

MS(ESI) 561 y 563 [M+H]⁺

35 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,23 (6H, d), 2,04 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,98 (1H, septete), 3,66 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,16-7,18 (4H, m), 7,27-7,36 (6H, m).

40 g) *Ácido 2-[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)-4-oxo-tieno-[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

45 A una solución del producto de la parte f) (16,19 g) en THF anhidro (200 ml) se añadió solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio (15,87 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mixtura resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se escindió luego la misma con una corriente de dióxido de carbono durante 2 h, dejando que la mixtura se calentara a la temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida y se diluyó con ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (15,18 g).

MS(ESI) 527 [M+H]⁺

50 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,26 (6H, d), 2,03 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,07 (1H, septete), 3,82 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,15-7,20 (4H, m), 7,28-7,38 (6H, m), 16,24 (1H, s, br).

55 h) *Ácido 2-[3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(1-metiletil)-4-oxo-tieno-[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

60 A una solución del producto de la parte g) (15,18 g) en etanol (100 ml) y ácido fórmico (50 ml), bajo nitrógeno, se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre alúmina y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. El catalizador se eliminó por filtración, se añadió catalizador fresco al filtrado bajo nitrógeno y la mixtura se agitó durante 24 h. Se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del sub-título como un sólido (8,23 g).

MS(ESI) 361 [M+H]⁺

65 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,24 (6H, d), 2,08 (6H, s), 3,10 (1H, pent), 3,81 (3H, s), 4,36 (2H, s).

ES 2 293 208 T3

i) 2-[3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)-tieno-[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

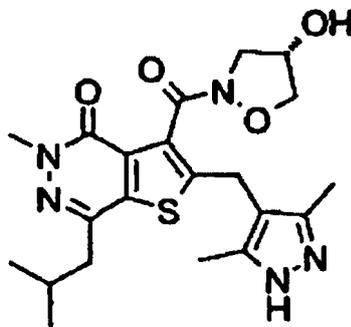
A una suspensión del producto de la parte h) (7,13 g), hidrocloreto de (S)-4-isoxazolidinol (2,73 g), y 1-hidroxi-benzotriazol (3,33 g) en acetonitrilo (250 ml) se añadió trietilamina (12,12 ml) seguida por clorofosfato de dietilo (3,16 ml) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 h. Se concentró a presión reducida, se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol (49:1) seguido por acetato de etilo/metanol (19:1) para dar el compuesto del título como un sólido (2,1 g).

MS(APCI) 432 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,23-1,26 (6H, m), 2,07-2,11 (6H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,48-4,16 (9H, m), 4,67-4,79 (1H, m), 5,51-5,55 (1H, m), 12,16 (1H, s, br).

Ejemplo 2

2-[3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno [2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona



a) 2-Bromo-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de 5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona (WO 9929695) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte c) para dar el compuesto del sub-título como un sólido.

MS(ESI) 301 y 303 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,98 (6H, d), 2,19 (1H, septete), 2,59 (2H, d), 3,82 (3H, s), 7,69 (1H, s).

b) 3-Bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,94-0,96 (6H, m), 1,99 (3H, s), 2,11 (1H, septete), 2,26 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 3,66 (3H, s), 5,88 (1H, d), 6,53 (1H, d), 6,91 (1H, s), 7,10-7,20 (4H, m), 7,25-7,38 (6H, m).

c) 3-Bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 575 y 577 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,88 (6H, d), 1,99 (3H, s), 1,99-2,04 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,15-7,37 (6H, m).

ES 2 293 208 T3

d) *Ácido 2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxotieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 parte g) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 541 [M+H]⁺

e) *Ácido 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxotieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 parte h) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 375 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,89 (6H, d), 2,07-2,13 (7H, m), 2,62 (2H, d), 3,81 (3H, s), 4,34 (2H, s).

f) *2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metil-propil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

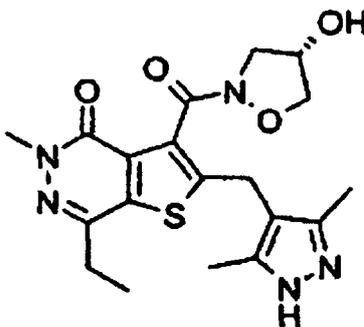
Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 parte i) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(APCI) 446 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,89-0,91 (6H, m), 2,04-2,12 (7H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 3,48-4,16 (9H, m), 4,63-4,80 (1H, m), 5,52 (1H, s, br).

Ejemplo 3

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)ona



a) *N-Metoxi-N-metilpropanamida*

A una solución de cloruro de propanoilo (15 ml) en DCM (250 ml) bajo nitrógeno se añadieron *N,O*-dimetilhidroxilamina (17 g) y trietilamina (72 ml) a 0°C con agitación. La mezcla resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 5 h y se filtró luego, se evaporó el filtrado a presión reducida y se trituró luego con dietil-éter. El filtrado resultante se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (17,7 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,14 (3H, t), 2,43 (2H, q), 3,08 (3H, s), 3,67 (3H, s).

b) *Ácido 2-(1-oxopropil)-3-tiofenocarboxílico*

Se preparó a partir de ácido tiofeno-3-carboxílico y el producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,91 (3H, t), 3,18 (2H, q), 7,64 (1H, d), 7,98 (1H, d).

ES 2 293 208 T3

c) 5-Metil-7-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,38 (3H, t), 2,86 (2H, q), 3,85 (3H, s), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, d).

d) 2-Bromo-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte c) (4,8 g) en DCM (50 ml) que se trató con ácido metanosulfónico (0,8 ml) y 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (3,5 g). La mixtura se agitó bajo nitrógeno, en la oscuridad, durante 20 h. Se añadieron ácido metanosulfónico (0,8 ml) y 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (3,5 g) adicionales y la mixtura se agitó durante 20 h más. La mixtura se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio (x2) y a continuación con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con isohexano/acetato de etilo (9:1) seguido por isohexano/acetato de etilo (8:2) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (3 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (3H, t), 2,77 (2H, q), 3,82 (3H, s), 7,70 (1H, s).

e) 3-Bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 563 y 565 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,81 (2H, q), 3,80 (3H, s), 6,04 (1H, s), 6,56 (1H, s), 7,08-7,17 (4H, m), 7,26-7,35 (6H, m).

f) 3-Bromo-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 547 y 549 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,28 (3H, t), 2,10 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,74 (2H, q), 3,80 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,15 (4H, m), 7,33 (6H, m).

g) Ácido 2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte g) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 513 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,34 (3H, t), 2,07 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,79 (2H, q), 3,93 (3H, s), 4,55 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,17 (4H, m), 7,32 (6H, m).

h) Ácido 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte g) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte h) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 347 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,22 (3H, t), 2,08 (6H, s), 2,79 (2H, q), 3,81 (3H, s), 4,32 (2H, s).

ES 2 293 208 T3

i) 2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

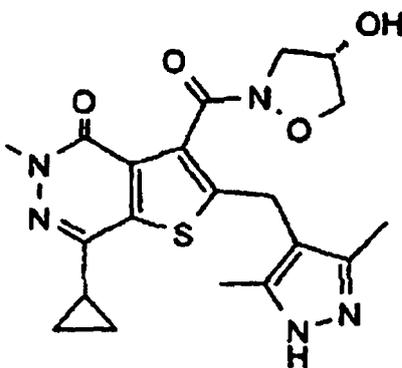
Se preparó a partir del producto de la parte h) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte i) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 418 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,23 (3H, m), 2,05 (3H, m), 2,13 (3H, m), 2,74 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,51-4,16 (6H, m), 4,61-4,82 (1H, m), 5,55 (1H, m).

Ejemplo 4

7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona



a) *N*-Metoxi-*N*-metil-ciclopropanocarboxamida

Se preparó a partir de cloruro de ciclopropanocarbonilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, parte a) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,81 (2H, m), 0,99 (2H, m), 2,14 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,67 (3H, s).

b) Ácido 2-(ciclopropilcarbonil)-3-tiofenocarboxílico

Se preparó a partir de ácido tiofeno-3-carboxílico y el producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,31 (2H, m), 1,48 (2H, m), 2,59 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,98 (1H, d).

c) 7-Ciclopropil-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 207 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,02 (2H, m), 1,08 (2H, m), 2,02 (1H, m), 3,78 (3H, s), 7,59 (1H, d), 7,75 (1H, d).

d) 2-Bromo-7-ciclopropil-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de una solución agitada rápidamente del producto de la parte c) (9,0 g) en solución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), tratada con 6,7 ml de bromo. Después de 25 min, se añadió gota a gota solución de metabisulfito de sodio y, con agitación y tratamiento por ultrasonidos, se formó un sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó en una estufa de vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/acetato de etilo (9:1) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (8,0 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,04 (4H, m), 1,84 (1H, m), 3,77 (3H, s), 7,69 (1H, s).

ES 2 293 208 T3

e) *3-Bromo-7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

5 Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 575 y 577 [M+H]⁺

10 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,05 (4H, m), 1,92 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,06 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,15 (4H, m), 7,32 (6H, m).

f) *3-Bromo-7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

15 Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 559 y 561 [M+H]⁺

20 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,98 (4H, m), 1,83 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,61 (1H, s), 7,16 (4H, m), 7,31 (6H, m).

g) *Ácido 7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-4,5-dihidro-5-metil-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

25 Se preparó a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte g) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 525 [M+H]⁺

30 $\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,06 (4H, m), 1,87 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,18 (4H, m), 7,35 (6H, m).

h) *Ácido 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-metil]-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

40 Se preparó a partir del producto de la parte g) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte h) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 359 [M+H]⁺

45 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,95 (4H, m), 2,18 (6H, s), 2,20 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,39 (2H, s).

i) *7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

50 Se preparó a partir de una solución de la parte h) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte i) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(ESI) 430 [M+H]⁺

55 $\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,92 (4H, m), 2,03 (3H, m), 2,14 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,50-4,14 (6H, m), 4,56-4,79 (1H, m), 5,54 (1H, m).

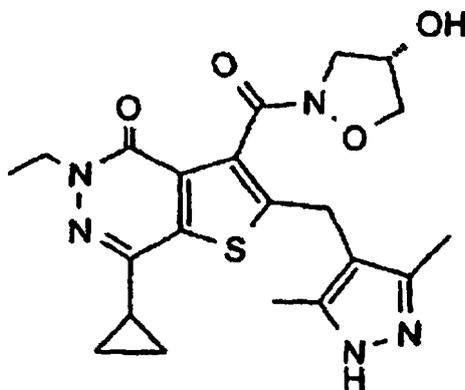
60

65

ES 2 293 208 T3

Ejemplo 5

7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-tieno-[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 7-Ciclopropil-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir de una suspensión del producto del Ejemplo 4, parte b) (12,0 g) en etanol (150 ml) que se trató con trietilamina (19 ml) y oxalato de etilhidrazina (9,9 g). La mixtura se calentó a reflujo durante 6 h, se dejó enfriar luego y se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se repartió entre solución 1N de hidróxido de sodio y diclorometano. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución 1N de hidróxido de sodio, salmuera y luego agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (10,8 g).

MS(ESI) 221 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,02 (2H, m), 1,11 (2H, m), 1,38 (3H, t), 2,02 (1H, m), 4,24 (2H, q), 7,58 (1H, d), 7,75 (1H, d).

b) 2-Bromo-7-ciclopropil-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 299 y 301 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,04 (4H, m), 1,37 (3H, t), 1,84 (1H, m), 4,20 (2H, q), 7,70 (1H, s).

c) 3-Bromo-7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-di-metil-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte e) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 895 y 591 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,01 (2H, m), 1,05 (2H, m), 1,37 (3H, t), 1,92 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 4,19 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,09 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,31 (6H, m).

d) 3-Bromo-7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-di-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-5-etil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 573 y 575 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,97-1,05 (4H, m), 1,35 (3H, t), 1,82 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,19 (2H, q), 6,61 (1H, s), 7,16 (4H, m), 7,35 (6H, m).

ES 2 293 208 T3

e) *Ácido 7-ciclopropil-2-[[1-(difenilmetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-5-etil-4,5-dihidro-4-oxo-tieno-[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

Se preparó a partir del producto de la parte d) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte g) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 539 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,04 (4H, m), 1,39 (3H, t), 1,88 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 4,28 (2H, q), 4,56 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,17 (4H, m), 7,34 (6H, m).

f) *Ácido 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-metil]-5-etil-4,5-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

Se preparó a partir del producto de la parte e) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte h) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 373 [M+H]⁺

g) *7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

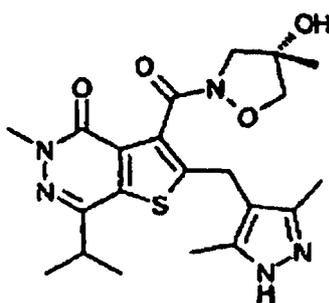
Se preparó a partir de una solución del producto de la parte f) (260 mg) en diclorometano (4 ml) y se trató con hidrócloruro de (S)-4-isoxazolidinol (105 mg), PyBrOP (285 mg) y trietilamina (0,23 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con diclorometano/metanol 98:2 seguido por diclorometano/metanol 96:4 y luego HPLC preparativa de fase inversa utilizando acetonitrilo/amoniaco acuoso para dar el compuesto del título como un sólido (80 mg).

MS(ESI) 444 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,93 (4H, m), 1,37-1,43 (3H, m), 1,97-2,16 (7H, m), 3,58-3,94 (9H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 12,17 (1H, bs).

Ejemplo 6

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metil-etil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) *2-[[2S]-2-Metiloxiranil]metoxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona*

Una mezcla de N-hidroxifthalimida (5,3 g), 3-nitrobenzenosulfonato de [(2S)-2-metiloxiranil-2-il]-metilo (5,9 g) y trietilamina (10,6 ml) en diclorometano (15 ml) se agitó bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en una columna de sílice y se eluyó con diclorometano para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (3,1 g).

MS(APCI) 234 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,63 (3H, s), 2,69 (1H, d), 2,76 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,21 (1H, d), 7,73-7,78 (2H, m), 7,82-7,87 (2H, m).

ES 2 293 208 T3

b) 2-[[(2R)-3-Cloro-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-1H-iso-indol-1,3(2H)-diona

El producto de la parte a) (3,0 g) se trató con ácido clorhídrico concentrado (12 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano, se secaron los componentes orgánicos y se purificaron por cromatografía (EtOAc) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (3,3 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,29 (3H, s), 3,67 (1H, d), 3,76 (1H, d), 4,09 (1H, d), 4,15 (1H, d), 7,86 (4H, s), 5,24 (1H, s).

c) Éster metílico del ácido 2-[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-benzoico

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte b) (3,3 g) en metanol (25 ml) que se trató con trietilamina (3,4 ml) y se calentó bajo nitrógeno a reflujo durante una hora. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano hasta 5% metanol en diclorometano. La pureza quiral del producto se mejoró por recristalización dos veces en acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (1,92 g).

(HPLC: 9010THIP.M), columna Chiracel AD de 50 mm, ee > 99%.

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,52 (3H, s), 3,59 (1H, d), 3,81 (1H, d), 3,88 (1H, d), 4,04 (1H, s), 4,34 (1H, d), 3,92 (3H, s), 7,45 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,62 (1H, t), 8,00 (1H, d).

d) Hidrocloruro de (4S)-4-metil-4-isoxazolidinol

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte c) (4,9 g) en ácido clorhídrico 2N (30 ml) que se calentó bajo nitrógeno a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, se separó el precipitado por filtración y las aguas madres se concentraron a sequedad a vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1,79 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,42 (3H, s), 3,29 (1H, d), 3,41 (1H, dd), 3,87 (1H, d), 4,05 (1H, dd).

e) 2-[[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metil)tiemo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

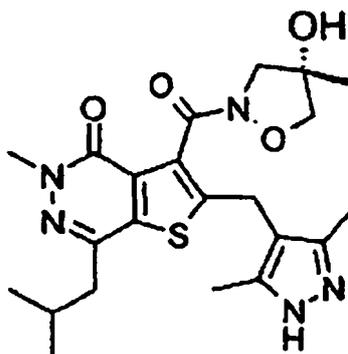
A una solución del producto de la parte d) (85 mg), el producto del Ejemplo 1 parte h) (201 mg) y PyBroP (285 mg) en DCM (5 ml) se añadió trietilamina (0,23 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 h. Se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol (50:1) para dar el compuesto del título como un sólido (129 mg).

MS(APCI) 446 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,18-1,44 (9H, m), 2,08 (6H, d), 2,98-3,10 (2H, m), 3,57-4,00 (8H, m), 5,40 (0,66H, s), 5,76 (0,33H, s), 12,15 (1H, s, br).

Ejemplo 7

2-[[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metil-propil)-tiemo[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



ES 2 293 208 T3

a) 2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)ona

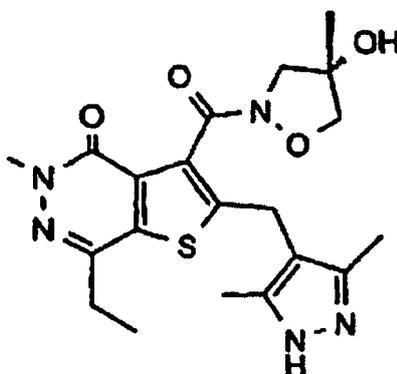
Se preparó a partir del producto del Ejemplo 2 parte e) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, parte e) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(APCI) 460 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,90 (6H, d), 1,27-1,44 (3H, m), 2,04-2,12 (7H, m), 2,55-2,59 (2H, m), 3,57-3,93 (9H, m), 5,40 (0,66H, s), 5,59 (0,33H, s), 12,16 (1H, s).

Ejemplo 8

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)ona



a) Ácido 2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-*d*]piridazina-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 3, parte g) (1,0 g) en ácido trifluoroacético (10 ml) a reflujo durante 20 horas. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida, seguido por destilación azeotrópica con diclorometano (x3). El residuo se trituroó con agua y luego con éter, y el sólido se recogió y se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (580 mg).

MS(ESI) 347 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,22 (3H, t), 2,01 (6H, s), 2,80 (2H, q), 3,83 (3H, s), 4,39 (2H, s).

b) 2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)ona

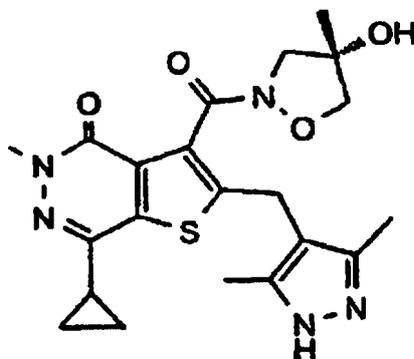
Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, parte e) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(ESI) 432 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,21 (3H, m), 1,25-1,44 (3H, m), 2,07 (6H, bs), 2,75 (2H, m), 3,63-3,94 (9H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 12,16 (1H, bs).

Ejemplo 9

7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

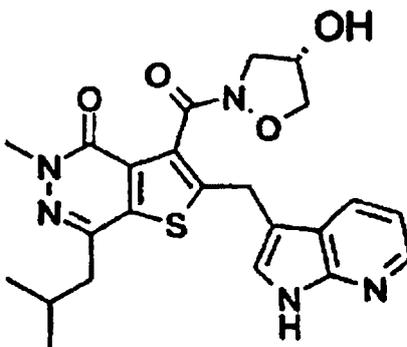
Se preparó a partir del producto del Ejemplo 4, parte h) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, parte e) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(ESI) 444 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,93 (4H, m), 1,37-1,43 (3H, m), 1,97-2,16 (7H, m), 3,58-3,94 (9H, m), 5,39-5,60 (1H, m), 12,17 (1H, m).

Ejemplo 10

3[[[(4S)-4-Hidroxiisoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)tieno-[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 3-Bromo-2-[hidroxi[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]metil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto del Ejemplo 2, parte a) (0,22 g) en THF anhidro (5 ml) se añadió LDA 2,0M (0,44 ml) a -78°C bajo nitrógeno, con agitación. Después de 20 min, se añadió una solución de 1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxaldehído (0,23 g) en THF anhidro (5 ml), y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con i-hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del subtítulo (0,2 g).

MS(ESI) 587 y 589 [M+H]⁺

ES 2 293 208 T3

b) *3-Bromo-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]metil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona*

A una solución del producto de la parte a) (0,2 g) en DCM (0,5 ml) se añadieron trietilsilano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mixtura se agitó a 40°C durante 24 h. Se concentró a vacío, se diluyó con solución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con isohexano/acetato de etilo (3:1) para dar el compuesto del subtítulo (0,17 g).

MS(ESI) 571 y 573 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 0,94 (6H, d), 2,12 (1H, septete), 2,52 (2H, d), 3,82 (3H, s), 4,30 (2H, s), 7,14-7,19 (1H, m), 7,47-7,61 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 8,20 (2H, d), 8,45 (1H, dd).

c) *Ácido 4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-2-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]metil]-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

A una solución del producto de la parte b) (0,17 g) en THF anhidro (8 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2,0M (0,164 ml) a 0°C y la mixtura se agitó durante 5 min. Se extinguió con una corriente de dióxido de carbono durante 45 min. Se vertió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0,16 g).

MS(ESI) 537 [M+H]⁺

d) *Ácido 4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico*

Una solución del producto de la parte c) (0,16 g) en metanol (5 ml) se trató con hidróxido de potasio (50 mg) y se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se concentró a vacío, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0,10 g).

MS(ESI) 397 [M+H]⁺

e) *3-[[[4S]-4-Hidroxiisoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H)-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-tieno[2,3-d]piridazin-4-(5H)-ona*

A una suspensión agitada del producto de la parte d) (50 mg) en DCM (2 ml) bajo nitrógeno se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (39 mg), se añadió EDCI (48 mg) después de 15 minutos y la mixtura se agitó durante 1 hora. Se añadieron hidrócloruro de (S)-4-isoxazolidinol (32 mg) y trietilamina (53 μl) y la mixtura se agitó durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol (50:1) para dar el compuesto del título como un sólido (19 mg).

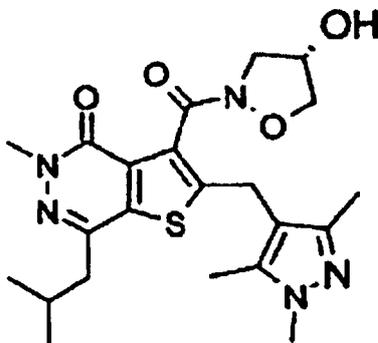
MS(APCI) 468 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,85-0,87 (6H, m), 1,99-2,05 (1H, septete), 2,50 (2H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,66 (3H, d), 3,73-3,78 (1H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 4,14-4,19 (1H, m), 4,30-4,39 (2H, m), 4,67 (0,4H, m), 4,81 (0,6H, m), 5,55 (1H, s, br), 7,00-7,03 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,89-7,94 (1H, m), 8,20-8,21 (1H, m), 11,59 (1H, s).

ES 2 293 208 T3

Ejemplo 11

3-[[*(4S)*-4-Hidroxi-2-isoxazolidinilcarbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(*5H*)-ona



a) 3-Bromo-2-[hidroxi(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-metil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(*5H*)-ona

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 2 parte a) y 1,3,5-pirazol-4-carboxaldehído por el método del Ejemplo 10 parte a) para dar el compuesto del subtítulo.

MS(ESI) 439 y 441 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,93-0,96 (6H, m), 2,01 (3H, s), 2,13 (1H, septete), 2,17 (3H, s), 2,59-2,69 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,66 (3H, s), 5,84 (1H, d), 6,43 (1H, d).

b) 3-Bromo-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(*5H*)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) por el método del Ejemplo 10 parte b) para dar el compuesto del subtítulo.

MS(ESI) 423 y 425 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,88 (6H, d), 2,01 (3H, s), 2,05 (1H, septete), 2,17 (3H, s), 2,50-2,54 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,93 (3H, s).

c) Ácido 4,5-dihidro-5-metil-7-(2-metilpropil)-4-oxo-2-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazina-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte b) por el método del Ejemplo 10 parte c) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 389 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,88 (6H, d), 2,00 (3H, s), 2,06 (1H, septete), 2,14 (3H, s), 2,56 (2H, d), 3,68 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,36 (2H, s), 16,20 (1H, s, br).

d) 3-[[*(4S)*-4-Hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(*5H*)-ona

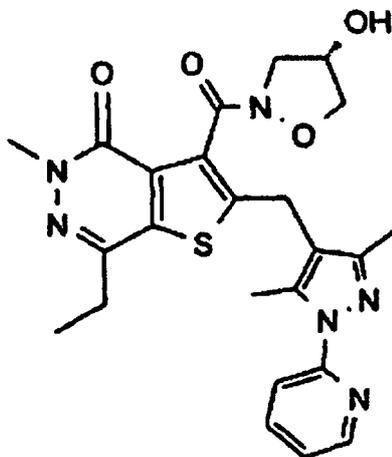
Se preparó a partir del producto de la parte c) por el método del Ejemplo 10 parte e) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(APCI) 460 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 0,90 (6H, d), 2,00-2,14 (7H, m), 2,56 (2H, d), 3,48-4,16 (12H, m), 4,60-4,82 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m).

Ejemplo 12

2-[[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 2-Bromo-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4-(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 3, parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 273 y 275 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (3H, t), 2,77 (2H, q), 3,82 (3H, s), 7,70 (1H, s).

b) 3-(1,3-Ditian-2-ilideno)-2,4-pentanodiona

A una solución de 2,4-pentanodiona (10,5 ml) en dimetilformamida (200 ml) se añadió carbonato de potasio (42,5 g) y luego disulfuro de carbono (9,3 ml). A la mixtura resultante se añadió 1,3-dibromopropano, gota a gota durante 40 min. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, se añadió luego una mezcla de hielo y agua (200 ml) y la suspensión se agitó durante una hora. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y se cristalizó luego en etanol para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (23,3 g)

MS(ESI) 217 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 2,28 (2H, pentete), 2,34 (6H, s), 2,95 (4H, t).

c) 3-(1,3-Ditian-2-il)-2,4-pentanodiona

A una suspensión enfriada con hielo del producto de la parte b) (23,3 g) en metanol seco se añadieron virutas de magnesio (9,0 g) poco a poco y la mixtura resultante se agitó a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mixtura se evaporó a presión reducida, se añadió luego agua (500 ml) y la mixtura se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, mientras se agitaba. La mixtura acuosa se extrajo con diclorometano (x2) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice; eluyendo con isohexano/acetato de etilo (9:1) y se recrystalizó luego en alcohol isopropílico para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (4,0 g).

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 2,03 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,78 (2H, m), 2,94 (2H, m), 4,32 (1H, d), 4,51 (1H, d).

d) 2-[4-(1,3-Ditian-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-piridina

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte c) (2,8 g) y 2-piridilhidrazina (1,55 g) en etanol (20 ml), se agitó a la temperatura ambiente durante 19 h y se calentó luego a reflujo durante 1h. Después de evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con isohexano/acetato de etilo (8:2) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (1,4 g).

MS(ESI) 292 [M+H]⁺

ES 2 293 208 T3

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,92 (1H, s), 2,16 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,88 (2H, dt), 3,06 (2H, m), 5,26 (1H, s), 7,17 (1H, m), 7,77 (2H, m), 8,42 (1H, m).

5 e) 3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-carboxaldehído

Se preparó a partir de una solución del producto de la parte d) en acetonitrilo (80 ml) y agua (10 ml) con adición de N-bromosuccinimida (1,22 g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h, se añadió luego una nueva cantidad de N-bromosuccinimida (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más. Se añadió una nueva cantidad de N-bromosuccinimida (0,2 g) y la mezcla se agitó durante 45 minutos más, antes de la extinción con solución de sulfito de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

15 MS(ESI) 202 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 2,43 (3H, s), 2,83 (3H, m), 7,46 (1H, m), 7,83 (1H, d), 8,04 (1H, td), 8,55 (1H, m), 10,10 (1H, s).

20 f) 3-Bromo-2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-7-etil-5-metil-tieno-[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución del producto de la parte a) (930 mg) en THF (10 ml) se añadió diisopropilamido de litio recién preparado (1,6 ml de n-butil-litio en hexanos y 0,62 ml de diisopropilamina en THF, 10 ml) gota a gota a -78°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota una suspensión del producto de la parte e) (705 mg) en THF (10 ml), y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se vertió en solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (x3), se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (800 mg).

30 MS(ESI) 474 y 476 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,28 (3H, t), 2,12 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,82 (2H, cuartete), 3,66 (3H, s), 5,98 (1H, m), 6,67 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,46 (1H, m).

35

g) 3-Bromo-2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte f) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

40 MS(ESI) 458 y 460 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,19 (3H, t), 2,17 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,73 (2H, cuartete), 3,67 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,35 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,47 (1H, m).

45

h) Ácido 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico

50

A una solución del producto de la parte g) (485 mg) en THF anhidro (20 ml) se añadió solución 2M de cloruro de isopropil-magnesio (0,58 ml) gota a gota a 0-5°C con agitación bajo nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Se extinguió luego con una corriente de dióxido de carbono durante 2,5 h, dejando que la mezcla se calentara a la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 2M y se reajustó a pH 3 con solución 1M de hidróxido de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (175 mg).

55

60 MS(ESI) 424 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,18 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,82 (2H, cuartete), 3,83 (3H, s), 4,51 (2H, s), 7,35 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,48 (1H, m).

65

ES 2 293 208 T3

i) 2-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

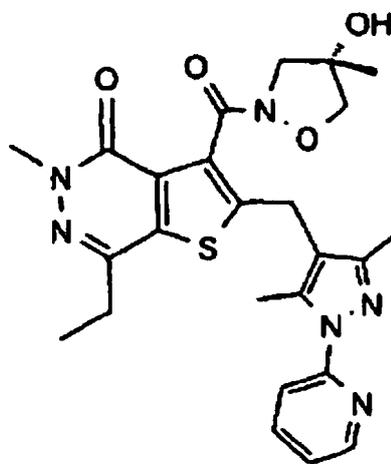
Se preparó a partir del producto de la parte h) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, parte g) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 495 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,22 (3H, t), 2,15 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,66 (2H, m), 3,30 (3H, m), 3,49-4,18 (6H, m), 4,56-4,81 (1H, m), 5,52 (1H, m), 7,32 (1H, dt), 7,81 (1H, d), 7,96 (1H, dt), 8,45 (1H, d).

Ejemplo 13

2-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 2-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

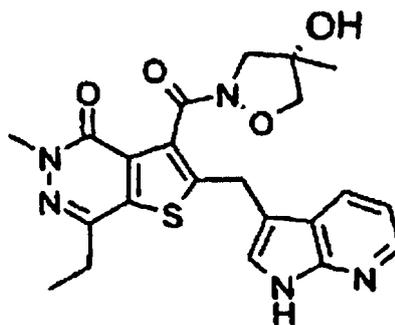
Se preparó a partir del producto del Ejemplo 12, parte h) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, parte e) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(ESI) 509 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,22 (3H, t), 1,33-1,44 (3H, m), 2,17 (3H, m), 2,57 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,56-4,10 (9H, m), 5,27-5,58 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,46 (1H, m).

Ejemplo 14

7-Etil-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-isoxazolidin-2-il]carbonil]-5-metil-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)tieno-[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



ES 2 293 208 T3

a) 2-Bromo-7-etil-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 3, parte c) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, parte d) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 273/275 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (3H, t), 2,77 (2H, q), 3,82 (3H, s), 7,70 (1H, s).

b) 3-Bromo-7-etil-2-{hidroxi[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]metil}-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, parte a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 559/561 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,16 (3H, t), 2,79 (2H, q), 3,65 (3H, s), 6,62 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,62 (2H, m), 7,74 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 8,10 (2H, m), 8,38 (1H, m).

c) 3-Bromo-7-etil-5-metil-2-[[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]metil]tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, parte b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 543/545 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,18 (3H, t), 2,65 (2H, q), 3,64 (3H, s), 4,42 (2H, s), 7,35 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 8,07 (2H, m), 8,39 (1H, m).

d) Ácido 7-etil-5-metil-4-oxo-2-[[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]metil]-4,5-dihidrotieno[2,3-*d*]piridazina-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, parte c) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 509 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,25 (3H, m), 2,73 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,82 (2H, s), 7,26 (1H, m), 7,63 (3H, m), 7,74 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,04 (2H, m), 8,37 (1H, m).

e) Ácido 7-etil-5-metil-4-oxo-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidrotieno[2,3-*d*]piridazina-3-carboxílico

Una solución del producto de la parte d) (0,23 g) en metanol (10 ml) se trató con hidróxido de potasio (76 mg) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se concentró a vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa acuosa se acidificó a pH 5 utilizando ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0,064 g).

MS(ESI) 369 [M+H]⁺

f) 7-Etil-3-[[1-(4*S*)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]-carbonil]-5-metil-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

A una solución del producto de la parte e) (0,08 g) y 1-hidroxibenzotriazol (0,037 g) en dimetilformamida (2 ml) se añadió trietilamina (0,135 ml) seguida por clorofosfato de dietilo (0,035 ml) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió hidrócloruro de (4*S*)-4-metil-4-isoxazolidinol (0,033 g) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 h. Se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, elu-

ES 2 293 208 T3

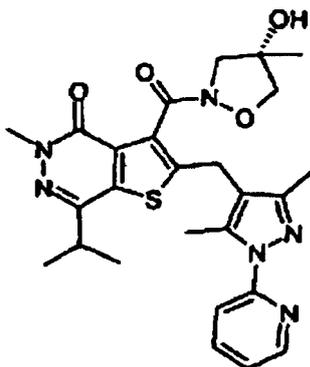
yendo con DCM/metanol (98:2) seguido por DCM/metanol (96:4) para dar el compuesto del título como un sólido (0,05 g).

MS(ESI) 454 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{DMSO}}$ 1,17 (3H, m), 1,32-1,46 (3H, m), 2,70 (2H, q), 3,65 (3H, m), 3,72-3,83 (4H, m), 4,36 (2H, m), 5,23-5,62 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,20 (1H, dd), 11,58 (1H, bs).

10 Ejemplo 15

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



a) 3-Bromo-2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]hidroximetil]-7-(1-metiletil)-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto del Ejemplo 1, parte c) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(APCI) 489 y 491 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,35 (6H, d), 2,35 (3H, s), 2,75 (1H, s), 2,87 (1H, bs), 3,07 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,21 (1H, s), 7,21 (1H, m), 8,78 (2H, m).

b) 3-Bromo-2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-(1-metiletil)-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se preparó a partir del producto de la parte a) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, parte f) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 472 y 474 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,28 (6H, d), 2,26 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,94 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,01 (2H, s), 7,19 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 8,44 (1H, m).

c) Ácido 2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7-etil-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-tieno[2,3-d]piridazina-3-carboxílico

Se preparó a partir del producto de la parte b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, parte h) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido.

MS(ESI) 438 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,30 (6H, d), 2,23 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,05 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,20 (1H, dd), 7,83 (1H, td), 7,91 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 16,82 (1H, s).

ES 2 293 208 T3

d) 2-[(3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona

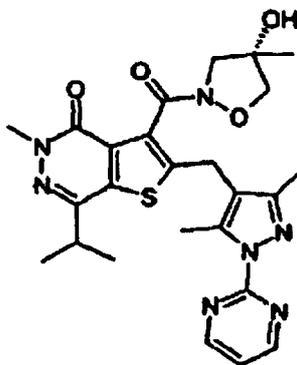
Se preparó a partir del producto de la parte c) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, parte g) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS(ESI) 523 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,31 (6H, m), 1,51 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,44 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,81 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,11 (2H, dd), 4,56 (1H, d), 6,13 (1H, s), 7,18 (1H, t), 7,82 (2H, m), 8,44 (1H, d).

Ejemplo 16

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona



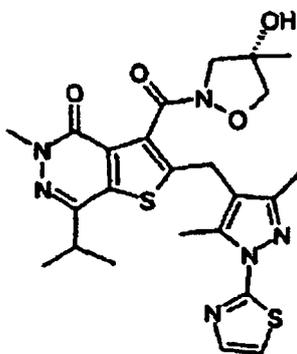
Se preparó a partir del producto del Ejemplo 6 (0,9 g) y 2-bromopirimidina (0,64 g) en acetonitrilo (3 ml) calentado en un horno microondas a 130°C durante 15 minutos. Después de evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, diluyendo con acetato de etilo/metanol (20:1) para dar el compuesto del título como un sólido (0,032 g).

MS(ESI) 524 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,31 (6H, t), 1,52 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,97 (1H, m), 3,40 (1H, d), 3,83 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,13 (2H, dd), 4,56 (1H, d), 6,12 (1H, b), 7,19 (1H, t), 8,77 (2H, d).

Ejemplo 17

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[*(4S)*-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona



Se preparó a partir del producto del Ejemplo 6 (0,222 g), 2-bromotiazol (0,222 g), yoduro de cobre (I) (0,95 g) y trans-diaminociclohexano (0,06 ml) mezclados bajo nitrógeno. Se añadieron carbonato de potasio (0,222 g) y dioxano seco (2 ml) y la mixtura se calentó a 110°C durante 3 días. Después de evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol (98:2) seguido por HPLC preparativa de fase inversa utilizando acetonitrilo/amoniaco acuoso para dar el compuesto del título como un sólido (0,023 g).

ES 2 293 208 T3

MS(ESI) 529 [M+H]⁺

$\delta^1\text{H}_{\text{CDCl}_3}$ 1,31 (6H, t), 1,51 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,00 (1H, m), 3,41 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,80 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,09 (2H, dd), 4,55 (1H, d), 6,10 (1H, s), 7,06 (1H, d), 7,53 (1H, d).

5

Datos Farmacológicos

Inhibición de la proliferación de células mononucleares de sangre periférica estimulada por PMA/ionomicina

10

El ensayo para la proliferación de PBMC estimulada por PMA/ionomicina se realizó en placas de microtitulación de 96 pocillos con fondo plano. Los compuestos se prepararon como soluciones stock 10 mM en dimetil-sulfóxido. Se preparó una dilución de 50 veces de esto en RPMI y se prepararon diluciones en serie a partir de esta solución. Se añadieron al pocillo 10 μl del stock diluido 50 veces, o diluciones del mismo, para dar concentraciones en el ensayo que comenzaban a 9,5 μM y variaban en sentido decreciente. Se pusieron en cada pocillo 1×10^5 PBMC, preparados a partir de sangre periférica humana de un solo donante, en medio RPMI 1640 complementado con suero humano al 10%, glutamina 2 mM y penicilina/estreptomicina. Se añadieron miristato-acetato de forbol (PMA) (0,5 ng/ml de concentración final) y ionomicina (concentración final 500 ng/ml) a estas células en medio RPMI 1640 complementado (como anteriormente) de tal modo que el volumen final del ensayo era 0,2 ml. Se incubaron las células a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de dióxido de carbono durante 72 horas. Se añadió ^3H -timidina (0,5 μCi) durante las 6 últimas horas de la incubación. Se determinó luego el nivel de radiactividad incorporado por las células, siendo éste una medida de la proliferación.

15

20

Se encontró que los compuestos de los ejemplos exhibían un valor IA_{50} menor que 1×10^{-6} M en el ensayo anterior.

25

Los Ejemplos 3, 7 y 12 tenían un valor PIA_{50} de 8,2, 7,6 y 8,8 respectivamente, en el ensayo anterior.

30

35

40

45

50

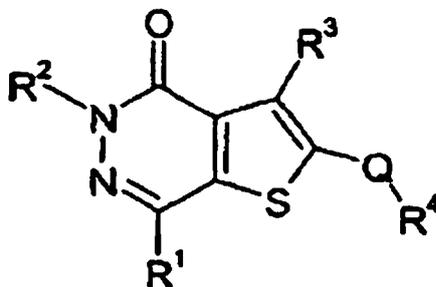
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la cual:

R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ que está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, estando cada uno de estos R¹ anteriores sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno:

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y sustituido opcionalmente con hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o flúor y R⁶ es hidrógeno, OH o flúor, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo =O, con la salvedad de que R⁵ no puede ser flúor cuando R⁶ es OH;

R⁴ es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros mono- o bicíclico, que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillos sustituido opcionalmente con hasta 4 grupos seleccionados con independencia entre halógeno, alquilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, (poli)halo-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilsulfonilo C₁₋₄, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂-NR⁷R⁸, o un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en el cual hasta 3 átomos de anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y que puede estar sustituido a su vez con hasta 4 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, (poli)halo-alcoxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, (poli)halo-alquilsulfonilo C₁₋₄, oxo, tioxo, ciano, hidroximetilo, metiltio, -NR⁷R⁸, -CO-NR⁷R⁸, -SO₂-NR⁷R⁸;

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄; o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

y las sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R¹ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

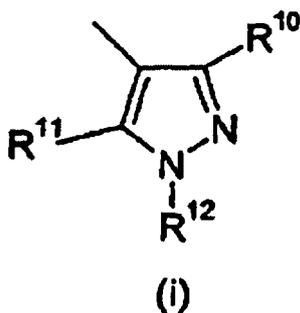
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual R² es metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual R³ es un grupo CO-G.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el cual Q es CH₂.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el cual R⁴ es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos sustituido opcionalmente como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R⁴ es un grupo de subfórmula (i)



en la cual R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, o halo-alquilo C₁₋₆, y R¹² se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, o halo-alquilo C₁₋₆ o un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en el cual hasta 3 átomos de anillo pueden ser heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual R¹⁰ y R¹¹ son metilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metil-etil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

7-Ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

7-Ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

3-[[[(4S)-4-hidroxiisoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridina-3-il-metil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

3-[[[(4S)-4-Hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[[3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-metil-7-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]-carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[[3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il]-metil]-7-etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

7-Etil-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]-carbonil]-5-metil-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il-metil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il)-metil]-3-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]-carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5H)-ona,

ES 2 293 208 T3

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il)-metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]-carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

2-[(3,5-Dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en asociación con un vehículo farmacéutico.

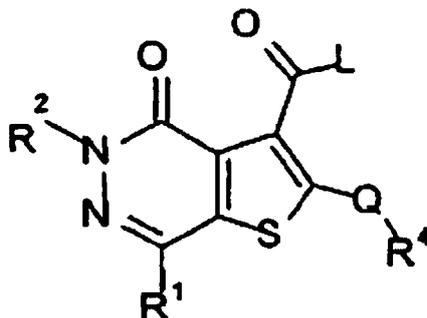
12. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para uso destinado a la inmunosupresión (v.g. en el tratamiento del rechazo de aloinjertos).

13. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento, o la reducción de riesgo de, una enfermedad de las vías aéreas (v.g. asma o COPD).

14. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, proceso que comprende:

(a) para compuestos de fórmula (I) donde R^3 es COG:

reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

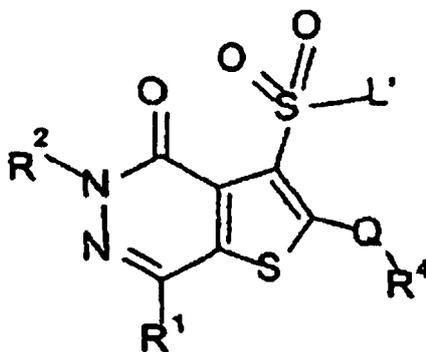
en la cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, con un compuesto de fórmula (III):



en donde G es como se define en la fórmula (I) en presencia de un agente de acoplamiento, o

(b) para compuestos de fórmula (I) donde R^3 es SO_2-G :

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

20 en la cual R^1 , R^2 , R^4 y Q son como se define en la fórmula (II) y L y L' son grupos lábiles con un compuesto de fórmula (III) como se define arriba,

y opcionalmente después del proceso (a) o (b), en cualquier orden

- 25
- eliminar cualesquiera grupos protectores
 - formar una sal farmacéuticamente aceptable.

30 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende adicionalmente el paso de cambiar un grupo de fórmula R^3 o R^4 en el compuesto de fórmula (I) a un grupo R^3 o R^4 diferente, respectivamente.

35

40

45

50

55

60

65