

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 277**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2019** **PCT/IB2019/051549**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019** **WO19166950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2019** **E 19713572 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024** **EP 3759113**

54 Título: **Derivados de 10-(di(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7h-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona y compuestos relacionados como inhibidores de la replicación del ortomixovirus para el tratamiento de la gripe**

30 Prioridad:

28.02.2018 US 201862636378 P

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

26.12.2024

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DAUPHINAIS, MAXIME;
JAIN, RAMA;
KOESTER, DENNIS CHRISTOFER;
MANNING, JAMES R.;
MARX, VANESSA;
POON, DANIEL;
WAN, LIFENG;
WANG, XIAOJING MICHAEL;
YIFRU, AREGAHEGN y
ZHAO, QIAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 993 277 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 10-(di(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7h-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona y compuestos relacionados como inhibidores de la replicación del ortomixovirus para el tratamiento de la gripe

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención proporciona compuestos que inhiben la replicación de ortomixovirus y profármacos de los mismos, y por consiguiente son útiles para el tratamiento de infecciones víricas causadas por ortomixovirus. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos de uso de estos compuestos para tratar o prevenir infecciones víricas causadas por ortomixovirus.

FONDO

[0002] Los ortomixovirus tienen genomas de ARN monocatenario de sentido negativo y se replican en el núcleo de las células infectadas, ya que carecen de la maquinaria para generar la estructura de *cap* para producir su propio ARNm. Los miembros de la familia Ortomixovirus tienen una ARN polimerasa dependiente de ARN con actividad endonucleasa que escinde una sección del extremo 5' *capped* del ARNm celular; la ARN polimerasa utiliza entonces el producto de la escisión como cebador para la síntesis del ARNm viral. Este proceso se conoce como *capshatching*. Esta endonucleasa ha sido reconocida como una diana prometedora para el desarrollo de antivirales eficaces contra los ortomixovirus. ACS Med. Chem. Letters, 2014, vol. 5, 61-64. Se han divulgado inhibidores de esta endonucleasa, por ejemplo, en el documento WO2015/038660, la patente estadounidense n.º 8.987.441, el documento WO2010/147068 y las solicitudes de patente estadounidenses US2012/022251, US2013/0197219, US2014/256937 y US2015/0072982, que informan de que tales inhibidores son útiles para tratar infecciones gripales en mamíferos.

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

El documento WO 2018/030463 se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto definido en el mismo, del que se dice que el compuesto tiene acción antiviral.

El documento WO 2018/042303 se refiere a compuestos de Fórmula (I) que se define en el mismo, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a métodos para utilizar los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de ciertos trastornos víricos, incluida la gripe.

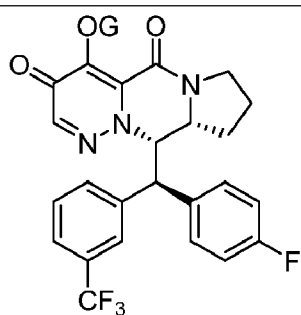
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0004] La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. En una realización, la invención proporciona un compuesto de una fórmula seleccionada de:

5

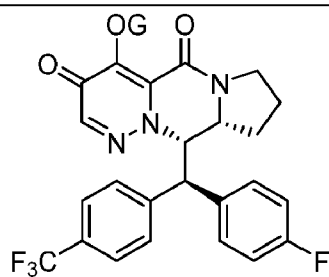
10

15



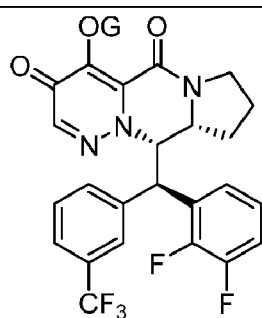
20

25



30

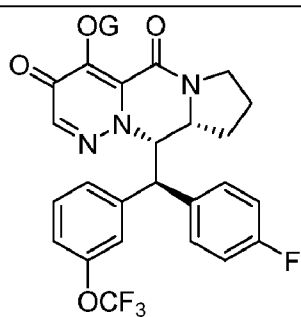
35



40

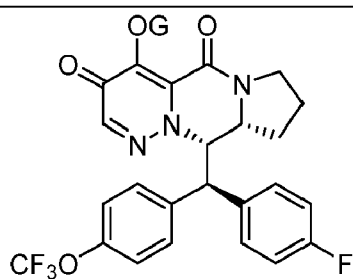
45

50



55

60

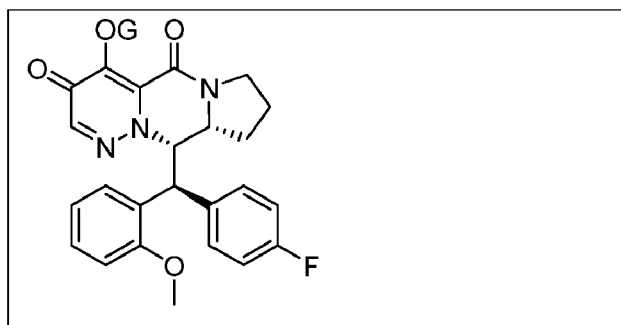


65

5

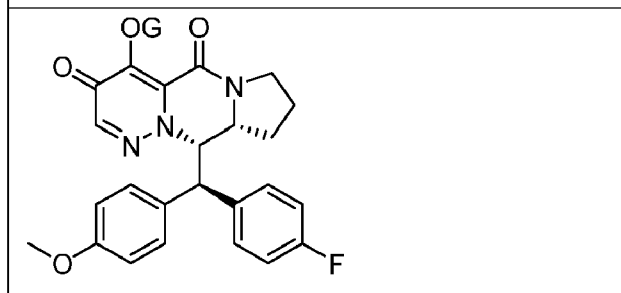
10

15



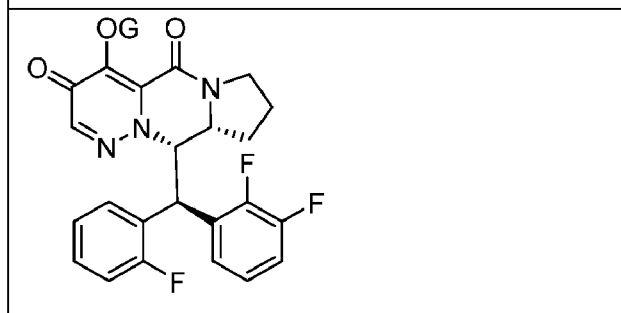
20

25



30

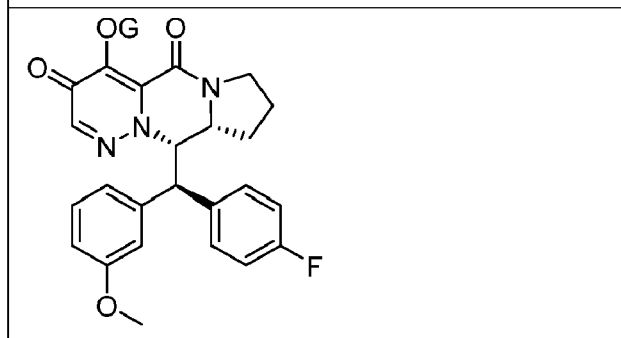
35



40

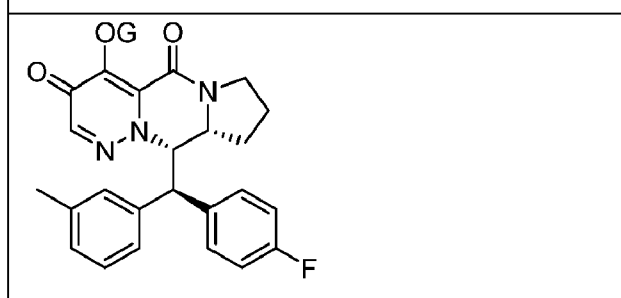
45

50



55

60

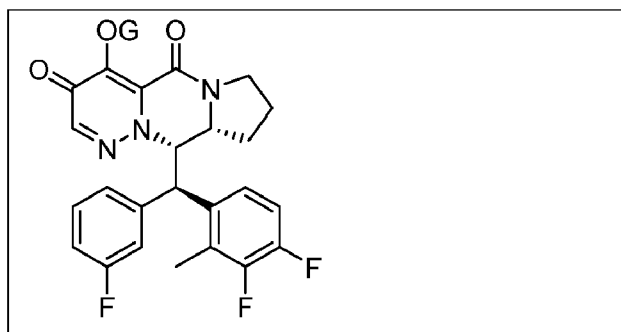


65

5

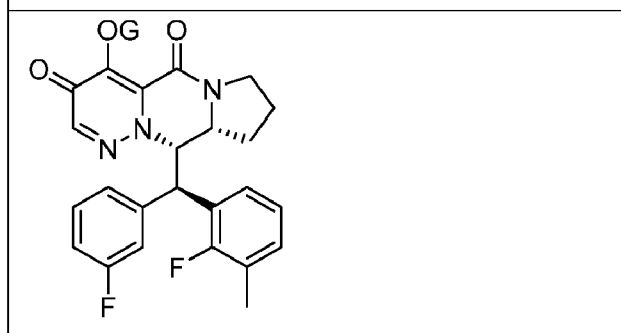
10

15



20

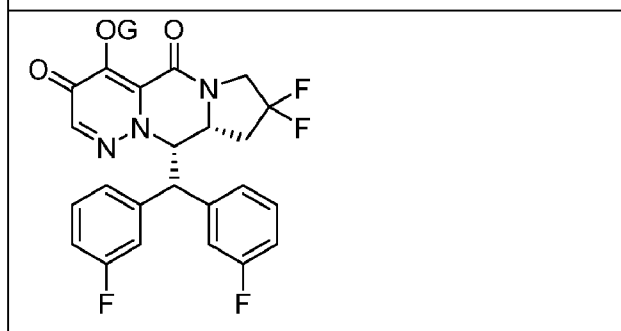
25



30

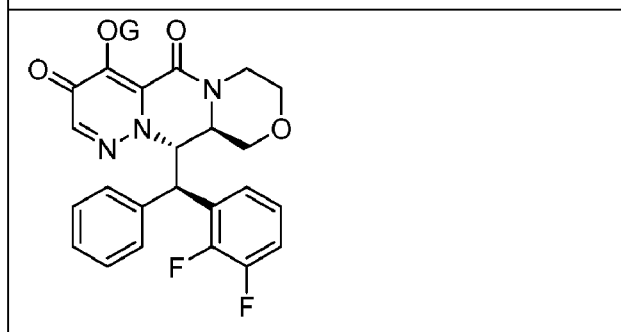
35

40



45

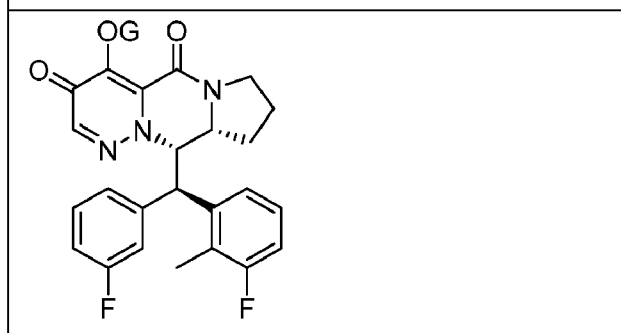
50



55

60

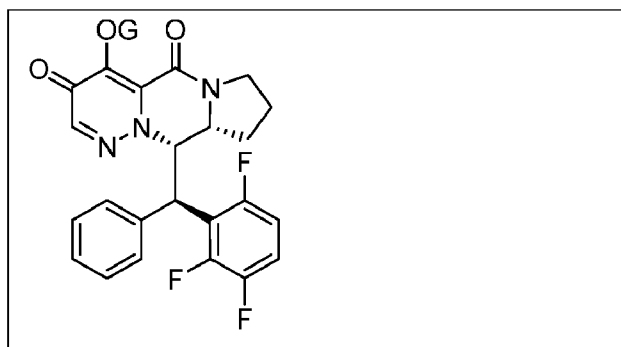
65



5

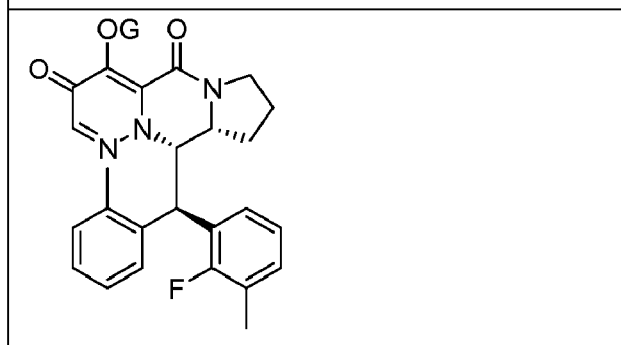
10

15



20

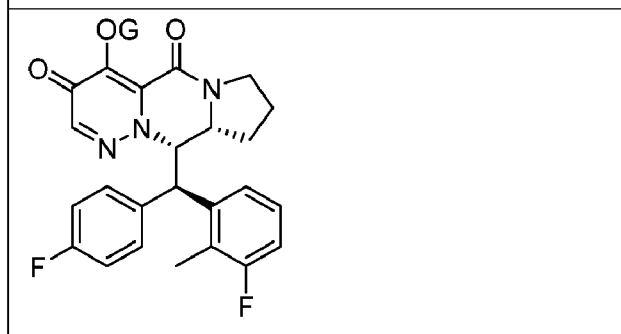
25



30

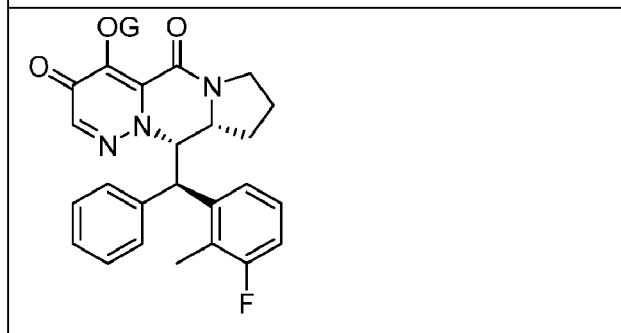
35

40



45

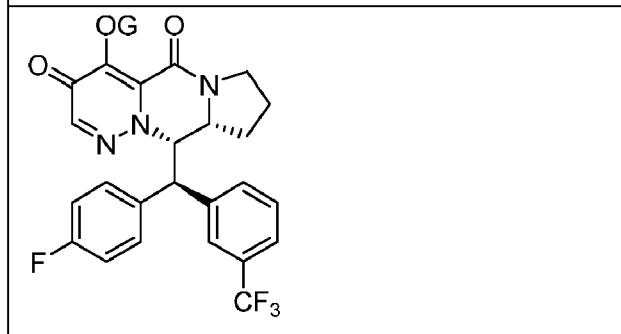
50



55

60

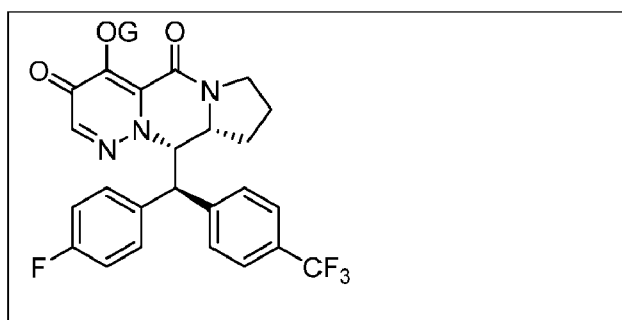
65



5

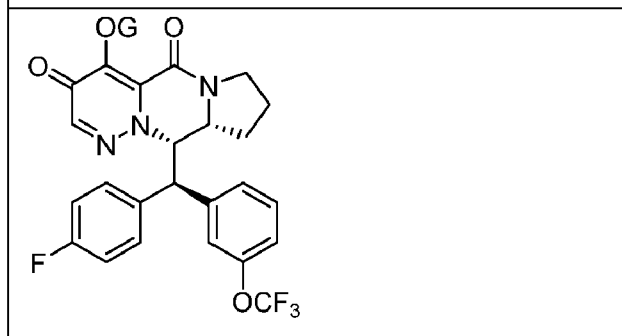
10

15



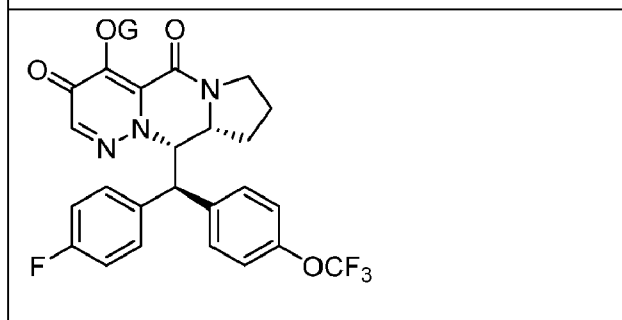
20

25



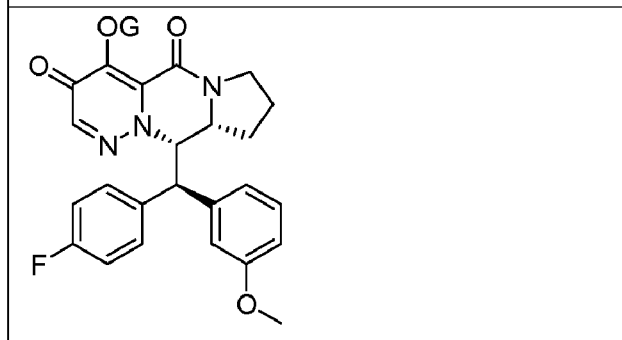
30

35



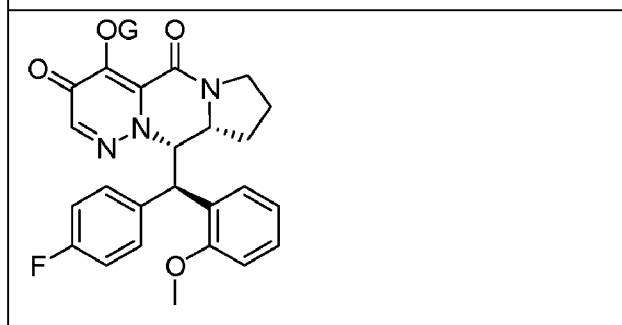
40

45



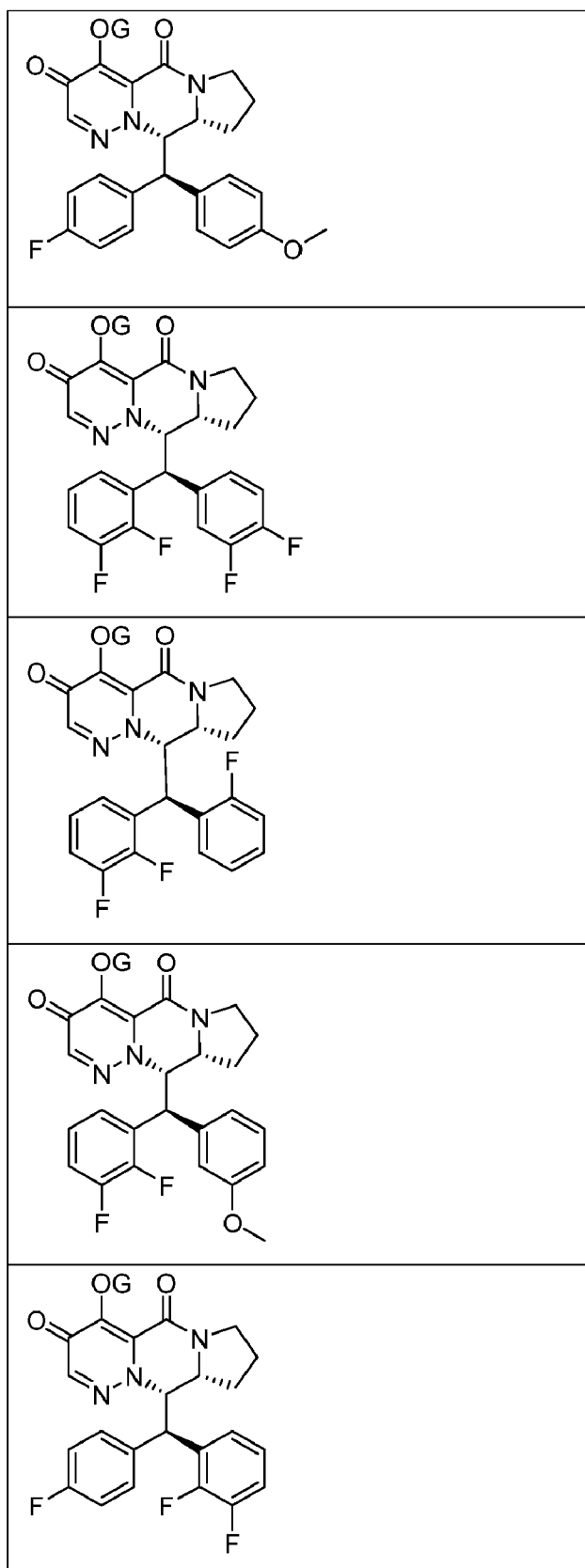
50

55



60

65



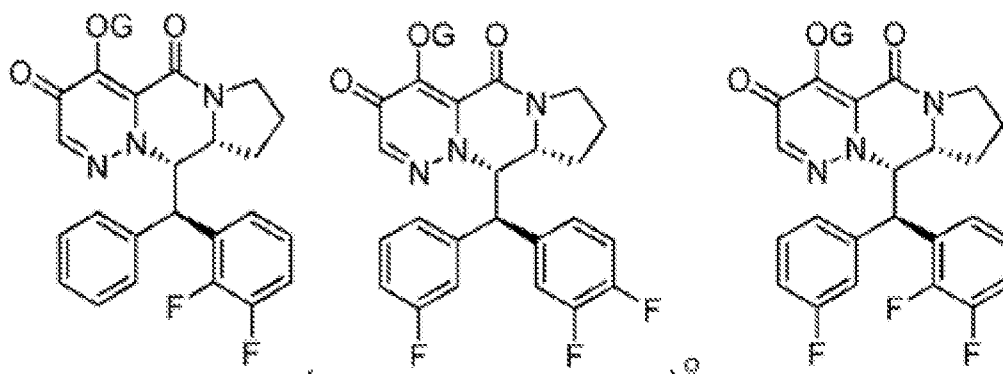
en el que G es H o un grupo seleccionado entre R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$,

$-P(=O)(OR^0)_2$, $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$,

donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} .

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0005] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de una fórmula seleccionada entre:



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

donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

o en la que G es R^0 , donde R^0 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y R^0 está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0006] La invención incluye estos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones y combinaciones que comprenden estos compuestos (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables), y los compuestos para su uso como medicamento como se describe más adelante.

[0007] Los compuestos de la invención son inhibidores de la función endonucleasa de los virus de la gripe, como demuestran los datos proporcionados en el presente documento, e inhiben la replicación de los virus de la gripe. En consecuencia, estos compuestos son útiles para tratar o prevenir las infecciones por ortomixovirus en mamíferos susceptibles a tales infecciones, y son particularmente útiles para tratar las infecciones por el virus de la gripe en humanos. También son útiles para inhibir la replicación de ortomixovirus, incluidos los virus de la gripe, en las células.

[0008] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención mezclado con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con dos o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden utilizarse como sales

farmacéuticamente aceptables.

[0009] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención o cualquier subgénero o especie del mismo como se describe en el presente documento, para su uso en un método para tratar a un sujeto infectado con gripe A, B o C, en el que el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de dicho compuesto o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. El sujeto puede ser un mamífero, y es preferiblemente un humano, aunque los compuestos y métodos de la invención son adecuados para el tratamiento de otras especies que contraen la gripe A, la gripe B o la gripe C, así como otros ortomixovirus. La invención incluye compuestos de la invención aquí descritos, y todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros) excepto cuando se describa expresamente un isómero específico, así como tautómeros y versiones isotópicamente enriquecidas de los mismos (incluidas sustituciones de deuterio), así como sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Los compuestos de la presente invención también comprenden polimorfos de compuestos de la invención (o subformulas de los mismos) y sales de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] Salvo disposición expresa en contrario, se aplicarán las siguientes definiciones:

Tal como se utiliza aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular se refiere típicamente a flúor o cloro cuando están unidos a un grupo alquilo, y además incluye bromo o yodo cuando están en un grupo arilo o heteroarilo.

[0011] Tal como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

[0012] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada totalmente saturada que tiene hasta 10 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a los hidrocarburos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más sustituyentes en lugar de hidrógeno, como uno, dos o tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos presentes en el grupo alquilo no sustituido. Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, si no se especifica lo contrario, pueden seleccionarse entre halógeno, CN, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, amino, (alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, COOH, COO(alquilo C₁₋₄), -O(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)alquilo OC₁₋₄, donde los sustituyentes para el cicloalquilo sustituido o el fenilo son hasta tres grupos seleccionados entre Me, Et, -OMe, -OEt, CF₃, halo, CN, OH y NH₂.

[0013] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y dos valencias abiertas para unirse a otras características. A menos que se indique lo contrario, alquilenos se refiere a moléculas que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, iso-propileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, tert-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno, 2,2- dimetilbutileno, y similares. Un alquilenos sustituido es un grupo alquilenos que contiene uno o más, como uno, dos o tres sustituyentes; a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados para un grupo alquilenos se seleccionan entre los sustituyentes enumerados anteriormente para los grupos alquilo.

[0014] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más grupos halo. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo, incluido el perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un cloro o un flúor dentro del grupo alquilo. El cloro y el flúor suelen estar presentes como sustituyentes en grupos alquilo o cicloalquilo; el flúor, el cloro y el bromo suelen estar presentes en grupos arilo o heteroarilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo iguales o una combinación de grupos halo diferentes en el alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo es un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halo, por ejemplo, trifluorometilo.

[0015] Como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, donde alquilo se define anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentyloxi, hexyloxi, y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen de 1 a 6 carbonos, más comúnmente de 1 a 4 átomos de carbono.

[0016] Un "alcoxi sustituido" es un grupo alcoxi que contiene uno o más, como uno, dos o tres sustituyentes en la porción alquílica del alcoxi. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados se seleccionan entre los sustituyentes enumerados anteriormente para los grupos alquilo, excepto que el hidroxilo y el amino no suelen estar

presentes en el carbono que está directamente unido al oxígeno del grupo "alquilo-O" sustituido.

[0017] Del mismo modo, cada parte alquilo de otros grupos como "alquilaminocarbonilo", "alcoxialquilo", "alcoxycarbonilo", "alcoxycarbonilalquilo", "alquilsulfonilo", "alquilsulfoxilo", "alquilamino", "haloalquilo" tendrán el mismo significado que el descrito en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada. Cuando se utiliza de este modo, a menos que se indique lo contrario, el grupo alquilo es a menudo un alquilo de 1-4 carbonos y no está sustituido además por grupos distintos del componente nombrado. Cuando dichos grupos alquilo están sustituidos, los sustituyentes adecuados son los mencionados anteriormente para los grupos alquilo, a menos que se especifique lo contrario.

[0018] Como se usa aquí, el término "haloalcoxi" se refiere a haloalquil-O-, donde haloalquilo se define anteriormente. Ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,1,3,3-hexafluoro-2-propoxi, y similares. Normalmente, los grupos haloalquilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

[0019] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos no aromáticos saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono: el grupo cicloalquilo puede ser insaturado, y puede estar fusionado a otro anillo que puede ser saturado, insaturado o aromático, siempre que el átomo del anillo del grupo cicloalquilo que está conectado a la fórmula molecular de interés no sea un carbono de anillo aromático. A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. Preferiblemente, los grupos cicloalquilo son anillos monocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 átomos de anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, a menos que se especifique lo contrario.

[0020] Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido por uno, o dos, o tres, o más de tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos en el grupo no sustituido. Típicamente, un cicloalquilo sustituido tendrá 1-4 sustituyentes a menos que se especifique lo contrario. Los sustituyentes adecuados, a menos que se especifique lo contrario, se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquilimino C₁-C₄, alcoximino C₁-C₄, hidroxiimino, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, alquenoiloxi C₂-C₄, alquiloiloxi C₂-C₄, alquilcarbonil C₁-C₄, alquilcarbonil, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilcarbonil C₁-C₄(alquil C₁-C₄)amino, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfamoil C₁-C₄ y alquilaminosulfonilo C₁-C₄, donde cada uno de los grupos hidrocarbonados mencionados (p. ej., alquilo, alqueno, alquino, residuos alcoxi) puede estar además sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente en cada aparición de la lista de sustituyentes para grupos "alquilo" del presente documento. Los sustituyentes preferidos para un grupo cicloalquilo incluyen alquilo C₁-C₄ y los grupos sustituyentes enumerados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo.

[0021] Los grupos hidrocarburos monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos ejemplares incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarburos tricíclicos ejemplares incluyen adamantilo y similares.

[0022] Del mismo modo, cada parte cicloalquilo de otros grupos como "cicloalquiloiloxi", "cicloalcoxialquilo", "cicloalcoxycarbonilo", "cicloalcoxycarbonilalquilo", "cicloalquilsulfonilo", "halocicloalquilo" tendrá el mismo significado que el descrito en la definición de "cicloalquilo" antes mencionada. Cuando se utiliza en estos términos, el cicloalquilo es típicamente un anillo monocíclico de 3-7 carbonos, que está sin sustituir o sustituido con 1-2 grupos. Cuando están opcionalmente sustituidos, los sustituyentes se seleccionan típicamente entre C₁-C₄ alquilo y los establecidos anteriormente como adecuados para grupos alquilo.

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en la porción de anillo. Típicamente, los arilos son arilos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono, a menudo de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo o naftilo. Además, el término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos fusionados. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen el fenilo, el naftilo y el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, siempre que el tetrahidronaftilo esté conectado a la fórmula que se describe a través de un carbono del anillo aromático del grupo tetrahidronaftilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo preferido es el fenilo.

[0024] Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido por 1-5 (tales como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, alquenoiloxi C₂-C₄, alquiloiloxi C₂-C₄, halógeno, alquilcarbonil C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilcarbonil C₁-C₄(alquil C₁-C₄)amino, alquilsulfonilo C₁-C₄, sulfamoil, alquilsulfamoil C₁-C₄, y alquilaminosulfonilo C₁-C₄, donde cada uno de los grupos hidrocarbonados mencionados (p. ej., alquilo, alqueno, alquino, residuos alcoxi) puede estar además sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente en cada ocurrencia de los grupos enumerados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo. Los

sustituyentes preferidos para un grupo arilo sustituido son alquilo C₁₋₄ y los grupos mencionados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo, excluyendo los grupos divalentes como el oxo.

[0025] Del mismo modo, cada parte arilo de otros grupos como "ariloxi", "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo", "ariloxicarbonilalquilo" tendrá el mismo significado que el descrito en la definición de "arilo" mencionada anteriormente.

[0026] Como se usa aquí, el término "heterociclilo" se refiere a un radical heterocíclico que es saturado o parcialmente insaturado pero no aromático, y puede ser un anillo monocíclico o policíclico (en caso de un anillo policíclico particularmente un anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico); y tiene de 3 a 14, más comúnmente de 4 a 10, y más preferiblemente 5 o 6 átomos de anillo; en el que uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N (los átomos de anillo restantes son por tanto carbono). Aunque se describa, por ejemplo, como un anillo de C₅₋₆ átomos, un heterociclilo contiene al menos un heteroátomo como átomo del anillo, siendo los demás átomos del anillo carbono, y tiene el número de átomos del anillo indicado, por ejemplo, 5-6 en este ejemplo. Preferiblemente, un grupo heterociclilo tiene uno o dos de estos heteroátomos como átomos del anillo, y preferiblemente los heteroátomos no están directamente conectados entre sí. El anillo de enlace (es decir, el anillo que conecta con la Fórmula de interés) tiene preferentemente de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos de anillo, a menos que se especifique lo contrario. El grupo heterocíclico puede fusionarse a un anillo aromático, siempre que el átomo del grupo heterocíclico unido a la Fórmula de interés no sea aromático. El grupo heterocíclico puede unirse a la Fórmula de interés a través de un heteroátomo (típicamente nitrógeno) o un átomo de carbono del grupo heterocíclico. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o en puente, así como anillos espirocíclicos, y sólo es necesario que un anillo de un grupo heterocíclico policíclico contenga un heteroátomo como átomo del anillo. Ejemplos de heterociclos: tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiana, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

[0027] Un heterociclilo sustituido es un grupo heterociclilo independientemente sustituido por 1-5 (como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes descritos anteriormente para un grupo cicloalquilo.

[0028] Del mismo modo, cada parte heterociclílica de otros grupos como "heterocicliloxi", "heterocicliloxialquilo", "heterocicliloxicarbonilo" tendrá el mismo significado que el descrito en la definición de "heterociclilo" antes mencionada.

[0029] Como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos como miembros del anillo, siendo los restantes átomos del anillo carbono, y los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros, especialmente un grupo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, 1- o 2-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2- pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

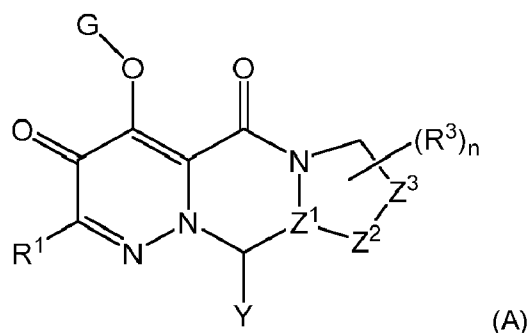
[0030] El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalquilo o heterociclilo. Ejemplos no limitantes incluyen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinil, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolil, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienil, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolil, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolil, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolil.

[0031] Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes, típicamente uno o dos sustituyentes, seleccionados entre los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados para un grupo arilo.

[0032] Del mismo modo, cada parte heteroarilo de otros grupos como "heteroariloxi", "heteroariloxialquilo", "heteroariloxicarbonilo" tendrá el mismo significado que el descrito en la definición de "heteroarilo" antes mencionada.

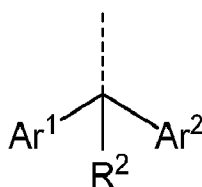
[0033] En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención. Además, se proporcionan varias realizaciones como referencia. Las siguientes realizaciones son representativas de aspectos de las realizaciones de referencia:

[0034] En una realización de referencia, se proporcionan compuestos de Fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Y es un grupo de la fórmula



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

G es H o un grupo seleccionado entre R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_{3-7} y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

R^1 es H, halo, CN, $COOR^*$, $-CONR^{*2}$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre $-OR^*$ y $-NR^{*2}$, haloalquilo C_{1-4} ;

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

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

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

Z^3 es CH_2 , Q, $-CH_2-CH_2-$, $-Q-CH_2-$, $-CH_2-Q-$, $-CH_2-Q-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o CX_2 donde X es halo, por ejemplo F; Q se selecciona entre $-NR-$, O, S, SO y SO_2 ;

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

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

n es 0-2;

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

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

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

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

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

[0035] En una realización, los compuestos de fórmula (A) no incluyen un compuesto seleccionado de:

1	12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
5	2 12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
10	3 12-(bis(4-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
15	4 12-(bis(3-clorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
20	5 12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
25	6 13-benzhidril-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepina-3,5-diona;
30	7 13-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,10,11-tetrahidro-7H,13H-piridazino[1',6':4,5][1,2,4]triazino[1,2-a][1,2]diazepina-3,5-diona;
35	8 (R)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
40	9 (S)-12-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
45	10 (9aR,10S)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
50	11 (9aR,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
55	12 (9aS,10R)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
60	13 (9aS,10S)-10-benzhidril-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
65	14 (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
	15 (9aR,10R)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
	16 (9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
	17 (9aS,10R)-10-((S)-(3-clorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

- 18 (10a*S*,11*R*)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina-3,5-diona;
- 5 19A 12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-6,8-diona;
- 10 19B 12-benzhidril-7-hidroxi-3,4,12,12a-tetrahidro-2H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-6,8-diona;
- 20 11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9-dihidro-7*H*,11*H*-pirazolo[1,2-*a*]piridazino[1,6-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 15 21 12-(1,1-difeniletil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 20 22 12-(bis(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 23A 12-benzhidril-4-hidroxi-10-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 25 23B 12-benzhidril-4-hidroxi-10-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 30 24 12-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 35 25A 12-benzhidril-4-hidroxi-7,10-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 25B 12-benzhidril-4-hidroxi-7,10-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 40 26A 12-(6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]tiepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;
- 45 26B 12-(6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]tiepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-*a*:1',6'-*d*][1,2,4]triazina-3,5-diona;

27A	12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
5 27B	12-(6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
10 28A	12-(7,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]liepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
15 28B	12-(7,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]liepin-11-il)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
20 29	(S)-12-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
25 30	(S)-12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
30 31	(R)-12-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazina-3,5-diona;
35 32	(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
40 33	(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
45 34	(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
50 35	(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
55 36	(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
60 37	(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluoro-2-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
65 38	(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
39	(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
40	(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
41	(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluoro-2-metilfenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

- 42 (9aR,10S)-10-((R)-(2-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 5 43 (9aR,10S)-10-((R)-(2-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 10 44 (9aR,10S)-10-(bis(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 15 45 (9aR,10S)-10-((R)-(3,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 20 46 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 25 47 (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 48 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 49 (9aR,10S)-10-((R)-(2,6-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 30 50 (9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 35 51 (9aR,10S)-10-((S)-(2-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 52 (9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 40 53 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 45 54 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 50 55 (9aR,10S)-10-((S)-(2-fluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 56 (9aR,10S)-10-((S)-(4-fluoro-2-metilfenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 55 57 (9aR,10S)-10-((S)-(2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
- 60 58 (9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

59	(9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
5	60 (9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
10	61 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
15	62 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
20	63 (9aR,10S)-10-((S)-(2,6-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
25	64 (9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(3,4,5-trifluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
30	65 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
35	66 (9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona ;
40	67 (9aR,10R)-10-((S)-(4-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
45	68 (9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
50	69 (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
55	70 (9aR,10S)-10-((S)-(3,4-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
60	71 (9aR,10S)-10-((S)-(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
65	72 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(2,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
	73 (9aR,10R)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
	74 (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
	75 (9aR,10S)-10-((S)-(3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

76	(9aR,10S)-10-((S)-(3,4-difluorofenil)(3,5-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
5 77	(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
10 78	(9aR,10S)-10-(bis(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
15 79	(9aR,10S)-10-(bis(2,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
20 80	(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
25 81	(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
30 82	(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-difluorofenil)(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
35 83	(9aR,10S)-10-((S)-(3,5-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
40 84	(9aR,10S)-10-((R)-(2,5-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
45 85	(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-difluorofenil)(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
50 86	(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
55 87	(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
60 88	(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
65 89	(9aR,10S)-10-((R)-(2,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
90	(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
91	(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
92	(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

93	(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
5 94	(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
10 95	(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
15 96	(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(3,5-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
20 97	(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
25 98	(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
30 99	(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
35 100	(9aR,10S)-10-((S)-(2,5-difluorofenil)(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
40 101	(9aR,10S)-10-((R)-(3,5-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
45 102	(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
50 103	(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
55 104	(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
60 105	(9aR,10S)-10-((S)-(2,4-difluorofenil)(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
65 106	10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
107	4-((R)-(3-fluorofenil)((9aR,10S)-4-hidroxi-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-10-il)metil)benzonitrilo;
108	(9aR,10S)-10-((S)-(4-clorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
109	(9aR,10S)-10-((R)-(3-clorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

110	(9aR,10S)-10-((S)-(2-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
5 111	(9aR,10S)-10-((R)-(2-bromofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
10 112	(9aR,10S)-10-((S)-(3-fluorofenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
15 113	(9aR,10S)-10-((S)-(3-clorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
20 114	(9aR,10S)-10-((R)-(3-clorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
25 115	(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,7-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
30 116	(9aR,10R)-10-((S)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,7-dimetil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
35 117	(7S,9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
40 118	(7S,9aR,10R)-10-((S)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
45 119	(7R,9aR,10S)-10-((R)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
50 120	(7R,9aR,10R)-10-((S)-(3-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7-metil-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
55 121	(8S,9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
60 122	(8R,9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
65 123	(10aR,11S)-11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazina-3,5-diona;
124A	11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
124B	11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
125A	11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;

125B	11-(bis(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
5	126 11-benzhidril-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazina-3,5-diona;
10	127 11-benzhidril-4-hidroxi-7-metil-7,8,9,10,10a,11-hexahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona;
15	128 3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo;
20	129 3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo;
25	130 acetato de (9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo;
30	131 isobutirato de (9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo;
35	132 isopropil carbonato de (9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo;
40	133 etil carbonato de 1-(((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)etilo;
45	134 etil carbonato de (S)-((12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-il)oxi)metilo;
50	135 (2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
55	136 etil carbonato de 1-(((9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)etilo;
60	137 metil carbonato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
65	138 etil carbonato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
	139 metil carbonato de (((9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
	140 etil carbonato de (((9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
	141 isopropil carbonato de (((9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;

- 142 metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-
3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
- 5 143 pivalato de (((9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-
hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
- 10 144 metil carbonato de (S)-((12-(bis(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,7,8,9,10-
hexahidro-12H-dipiridazino[1,2-a:1',6'-d][1,2,4]triazin-4-il)oxi)metilo;
- 15 145 L-valinato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-
hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
- 20 146 dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-
3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo;
- 25 147 etil(metil)carbamato de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-
3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo;
- 30 148 metil 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-
hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-
il)oxi)(etoxi)fosforil)oxi)acetato;
- 35 y
- 149 metil 2-((((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-
hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-
2-metilpropanoato;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

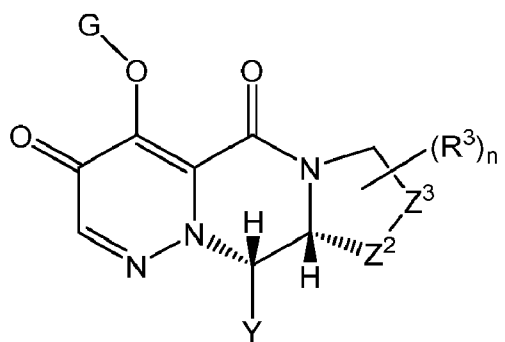
[0036] Los compuestos de fórmula (A) en los que G no es H pueden actuar como profármacos que se convierten fácilmente *in vivo* en compuestos en los que G es H.

[0037] En una realización de los compuestos de Fórmula (A), G es H.

[0038] En otra realización de los compuestos de Fórmula (A), G se selecciona entre R^o, -C(O)R^o, -C(O)-OR^o, -C(R^G)₂-O-C(O)R^o, -C(R^G)₂-O-C(O)-OR^o, -C(O)-N(R^o)₂, y -C(R^G)₂-O-C(O)N(R^o)₂, donde cada R^o es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄, fenilo, piridilo, cicloalquilo C₃-C₇, y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₄, fenilo, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo.

[0039] En algunas de las realizaciones anteriores, G se selecciona entre R^o, -C(O)R^o, -C(O)-OR^o, -C(R^G)₂-O-C(O)R^o, y -C(R^G)₂-O-C(O)-OR^o, donde cada R^o es independientemente H o alquilo C₁-C₄, y cada R^G es H o alquilo C₁-C₄. En algunas de estas realizaciones, cada R^G es H y R^o es alquilo C₁-C₄.

[0040] En algunas de las realizaciones anteriores, el compuesto de Fórmula (A) es de la fórmula:

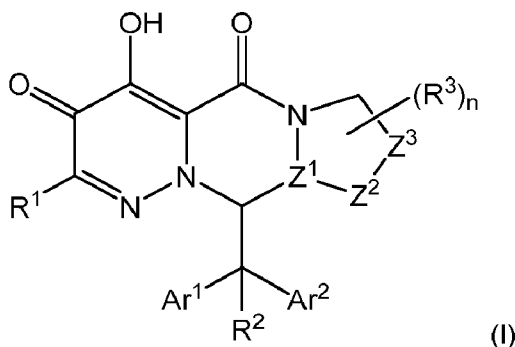


;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0041] En ciertos compuestos de esta fórmula, Z^2 es CH_2 , Z^3 es CH_2 o CX_2 donde X es halo, por ejemplo F, n es 0, 1 o 2, y cada R^3 es Me.

[0042] En otra realización de referencia (Realización 1), se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R^1 es H, halo, CN, COOR^* , $-\text{CONR}^{*2}$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre $-\text{OR}^*$ y $-\text{NR}^{*2}$, haloalquilo C_{1-4} ;

R^* es independientemente en cada ocurrencia H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}$ o $-\text{NR}_2$;

Z^1 es N, y Z^2 es $\text{C}(\text{R})_2$;

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

Z^3 es CH_2 , Q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{QCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{Q}-$, $-\text{CH}_2\text{QCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o CX_2 donde X es halo, por ejemplo F;

Q se selecciona entre $-\text{NR}-$, O, S, SO y SO_2 ;

R^2 se selecciona entre H, halo, CN, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, alquilo C_{1-4} , $-\text{OR}$, haloalcoxi C_{1-4} , $-\text{NR}_2$ y haloalquilo C_{1-4} ;

cada R^3 es un sustituyente opcionalmente presente en cualquier átomo de carbono del anillo que contiene Z^2 y Z^3 , y se selecciona independientemente entre $-\text{OR}$, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , oxo, CN, $-\text{NR}_2$, y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados entre halo, CN, alquilo C_{1-4} , $-\text{OR}$, haloalcoxi C_{1-4} , $-\text{NR}_2$, y haloalquilo C_{1-4} ;

n es 0-2;

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

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

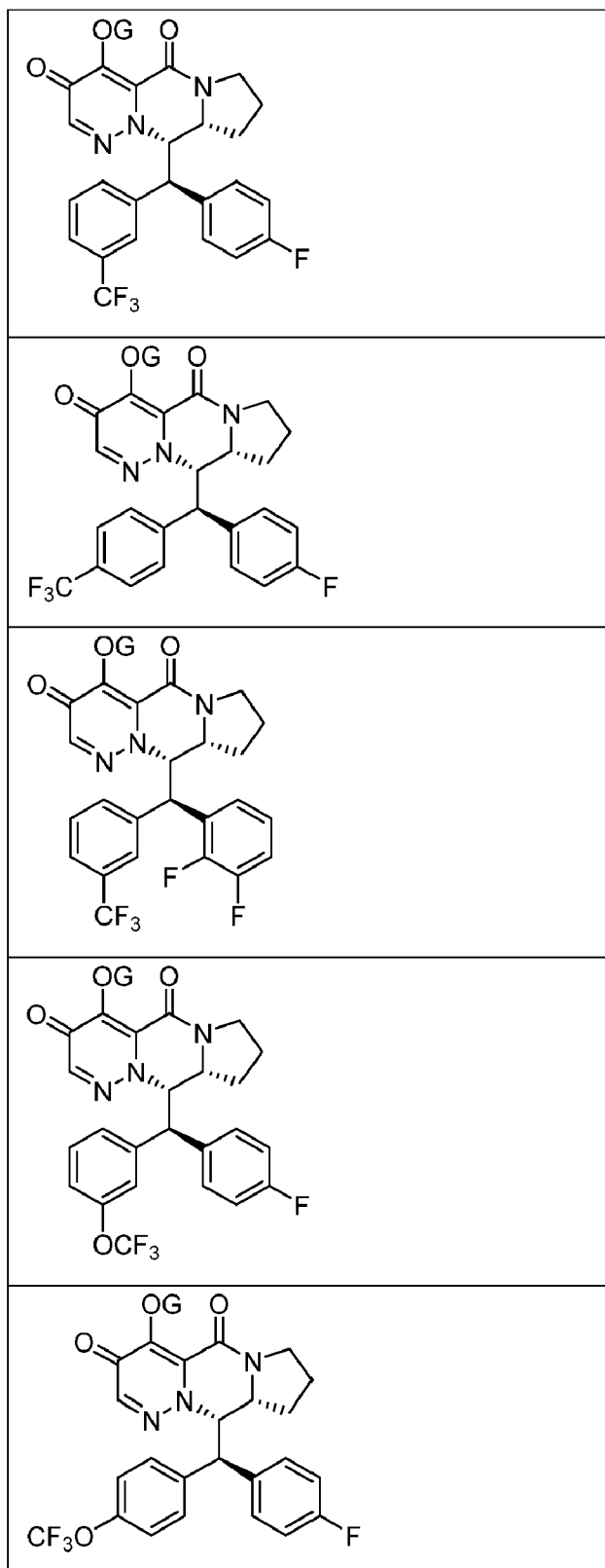
R es independientemente en cada ocurrencia H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados entre halo, OH, oxo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

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

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

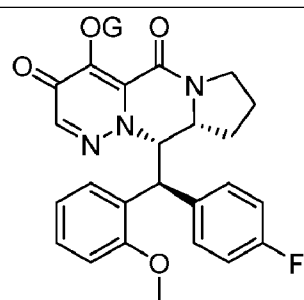
[0043] En una realización preferida de cualquiera de los compuestos de Fórmula (G) o Fórmula (I) en las realizaciones precedentes, si Z^2 es NR, O o S, entonces Z^3 es CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ o CX_2 donde X es halo, por ejemplo F.

[0044] Las siguientes realizaciones enumeradas describen e ilustran ciertos aspectos de la invención.
1. Un compuesto de fórmula seleccionada entre:



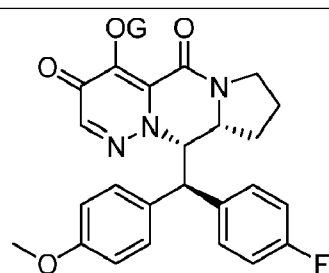
5

10



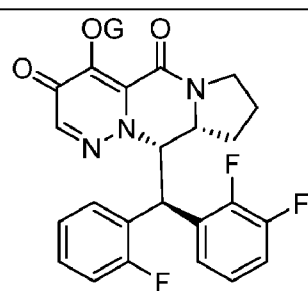
15

20



25

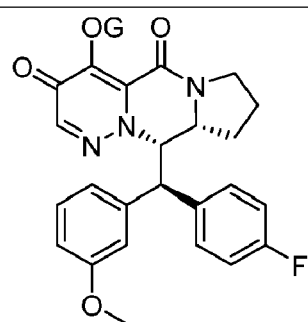
30



35

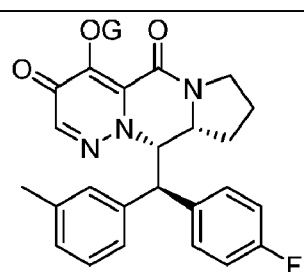
40

45



50

55

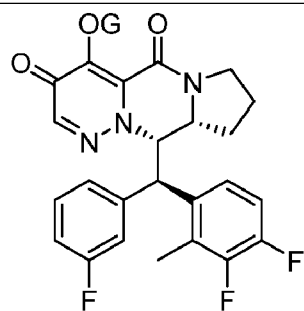


60

65

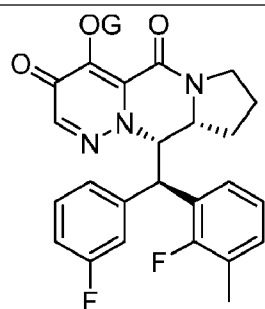
5

10



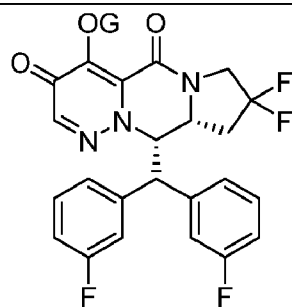
15

20



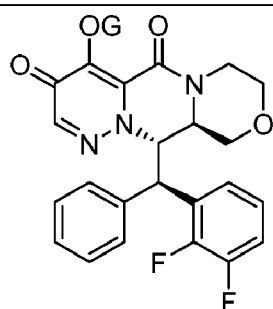
25

30



35

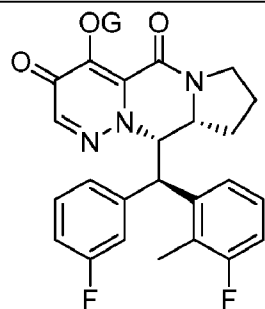
40



45

50

55

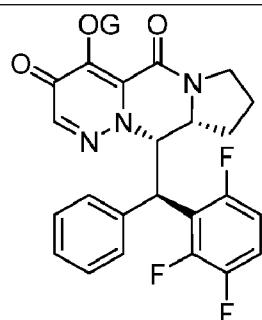


60

65

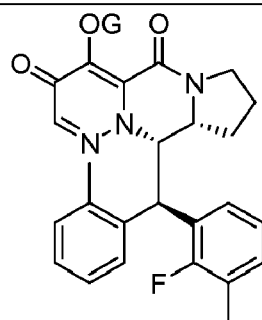
5

10



15

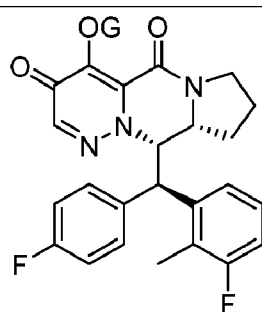
20



25

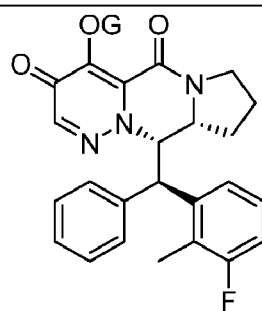
30

35



40

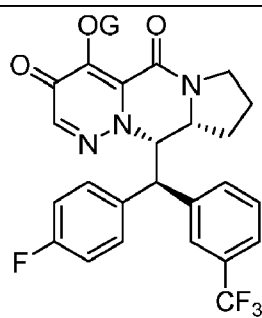
45



50

55

60



65

5

10

15

20

25

30

35

40

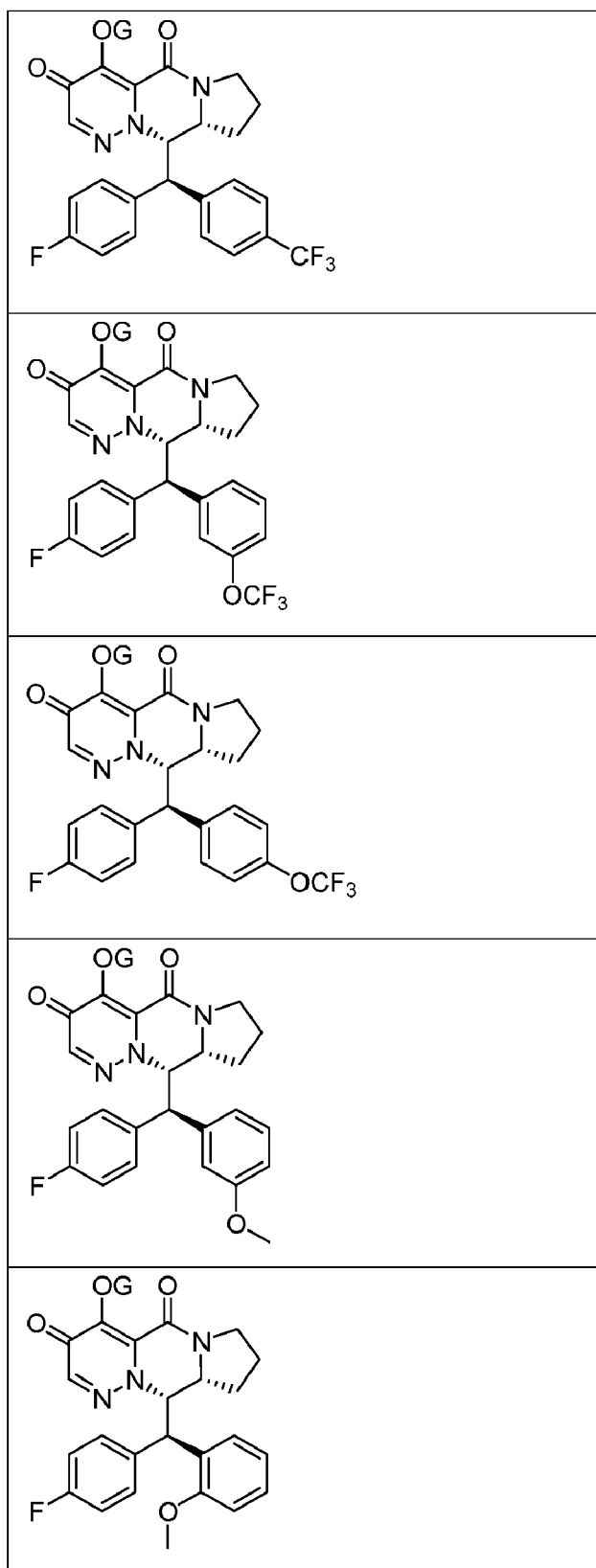
45

50

55

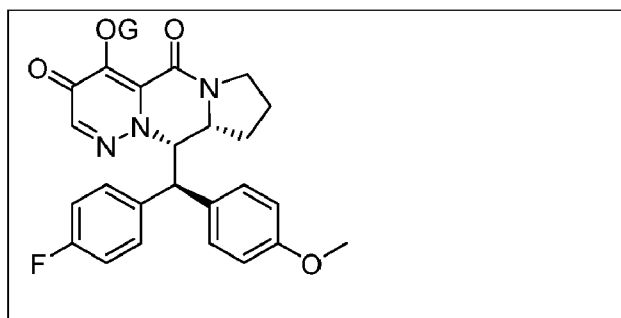
60

65



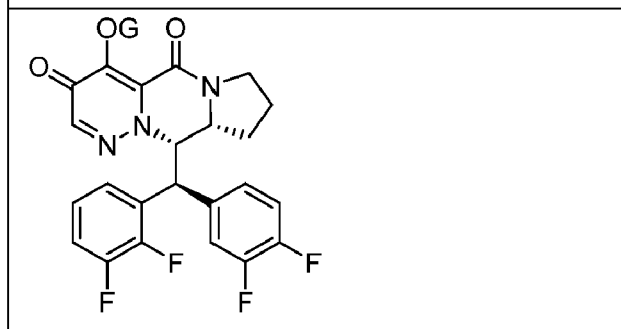
5

10



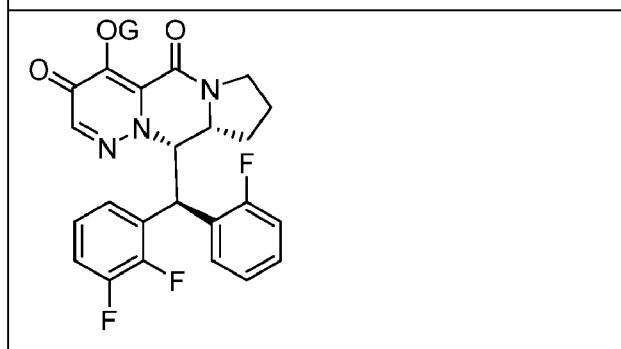
15

20



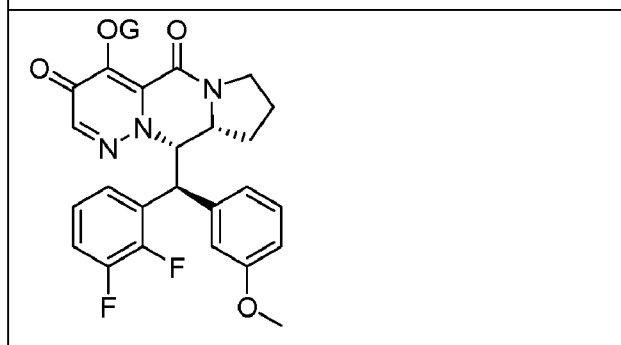
25

30



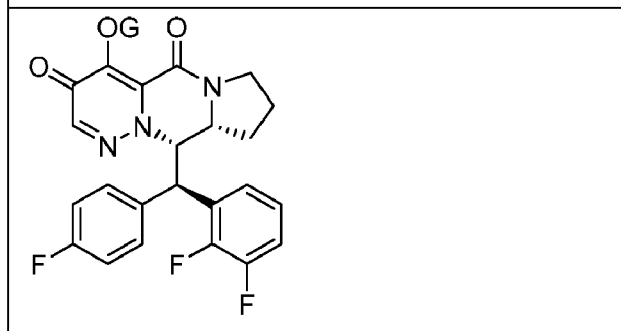
35

40



45

50



55

60

65

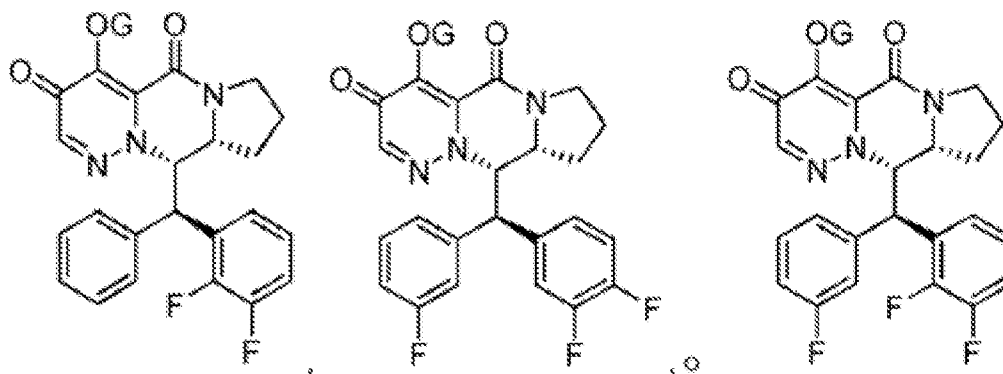
en el que G es H o un grupo seleccionado entre R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-P(=O)(OR^0)_2$, $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$,

donde cada R° es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R° que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} .

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula seleccionada entre:



donde G es un grupo seleccionado entre $-C(O)R^\circ$, $-C(O)-OR^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^\circ$, $-P(=O)(OR^\circ)_2$, $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^\circ)_2$, $-C(O)-N(R^\circ)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^\circ)_2$, donde cada R° es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R° que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

o en la que G es R° , donde R° se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y R° está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que G es H.

4. Un compuesto según la realización 1, en el que G se selecciona entre R° , $-C(O)R^\circ$, $-C(O)-OR^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^\circ$, $-C(O)-N(R^\circ)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^\circ)_2$, donde cada R° es independientemente H o alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

opcionalmente, donde G se selecciona entre R° , $-C(O)R^\circ$, $-C(O)-OR^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^\circ$, and $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^\circ$, donde cada R° es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , y cada R^G es H o alquilo C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según la realización 2, en el que G se selecciona entre $-C(O)R^\circ$, $-C(O)-OR^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^\circ$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^\circ$, $-C(O)-N(R^\circ)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^\circ)_2$, donde cada R° es independientemente H o alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

opcionalmente, donde G se selecciona entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , y cada R^G es H o alquilo C_1-C_4 ;

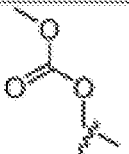
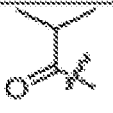
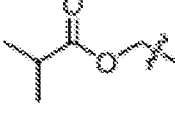
o

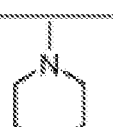
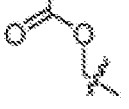
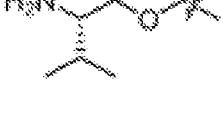
en el que G es R^0 , donde R^0 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_4 , fenilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; opcionalmente, en el que R^0 es alquilo C_1-C_4 ;

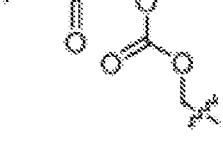
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según la realización 1, 2, 4 o 5, en el que G se selecciona entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-CH_2-O-C(O)R^0$, y $-CH_2-O-C(O)-OR^0$, en el que cada R^0 es alquilo C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

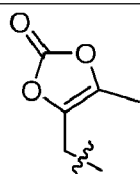
7. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1, 2, 4, 5 o 6, en el que G se selecciona entre:

Estructura




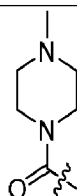




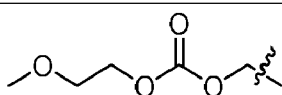
5



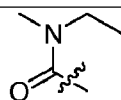
10



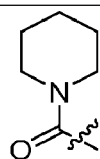
15



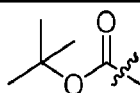
20



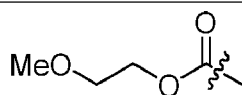
25



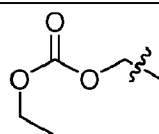
30



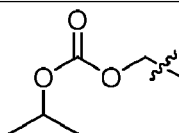
35



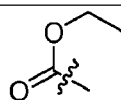
40



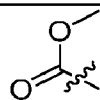
45



50



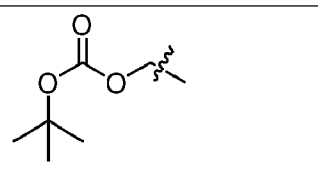
55



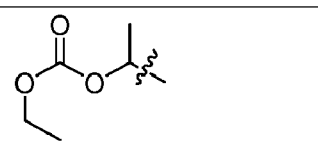
60

65

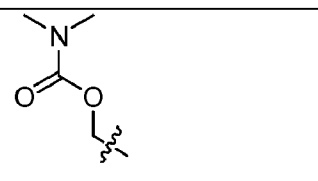
5



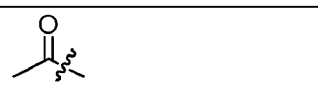
10



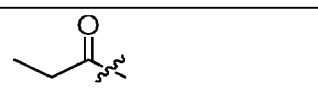
15



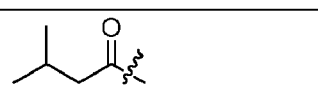
20



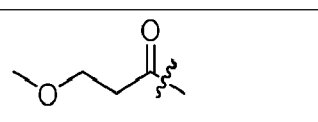
25



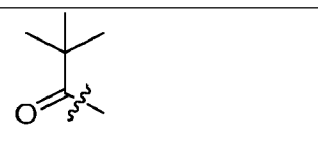
30



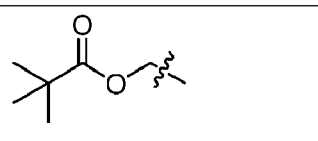
35



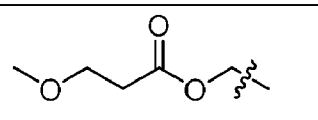
40



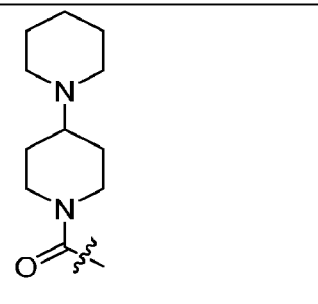
45



50



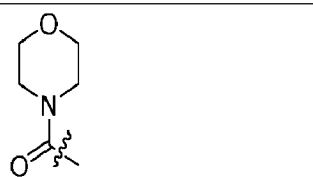
55



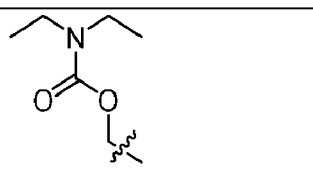
60

65

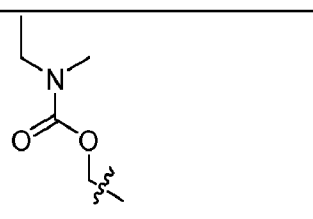
5



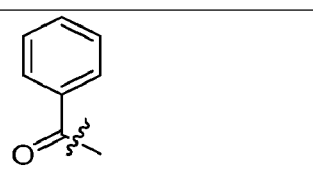
10



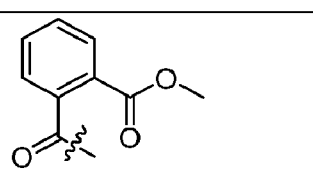
15



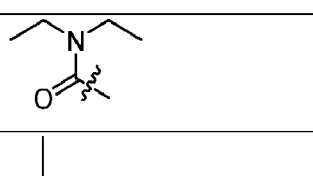
20



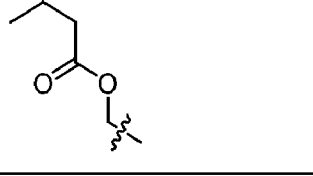
25



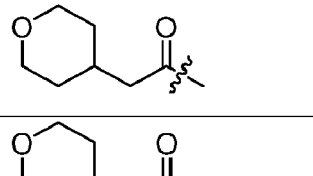
30



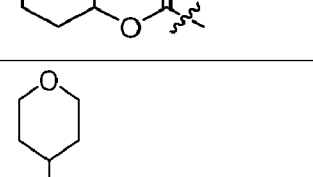
35



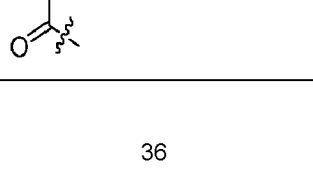
40



45



50

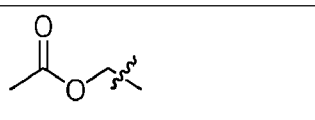


55

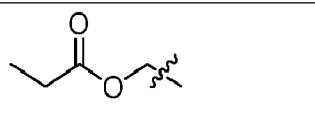
60

65

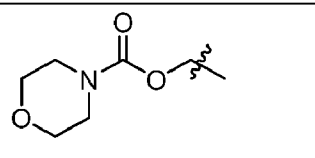
5



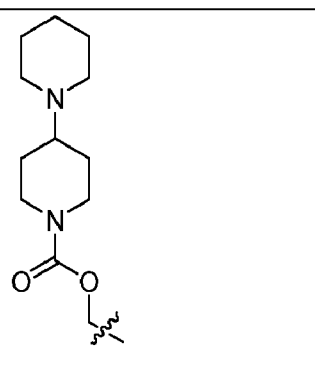
10



15



20



25

30

y una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos.

35

8. Un compuesto de la realización 1 o de la realización 2, que se selecciona del grupo que consiste en los Ejemplos 1-116, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cada uno de los compuestos de los ejemplos es una realización específica de la invención, así la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

40

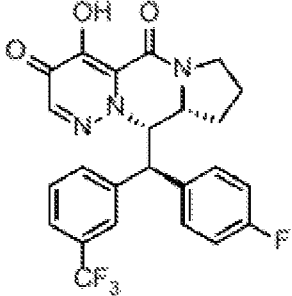
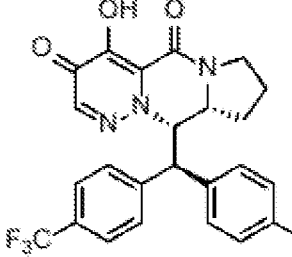
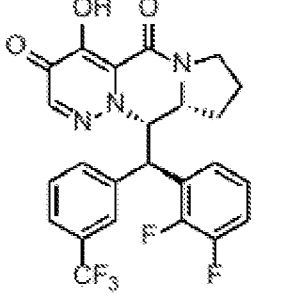
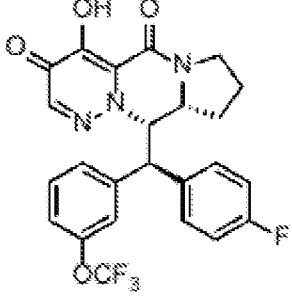
45

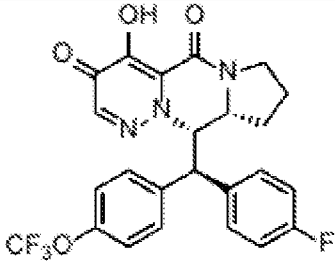
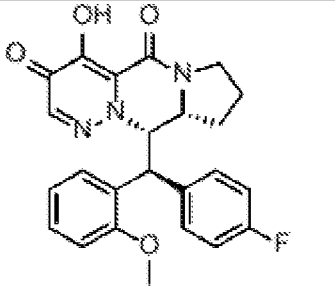
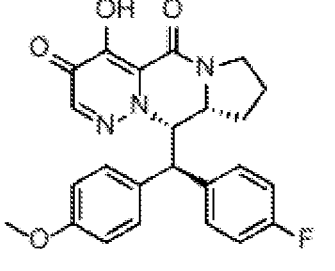
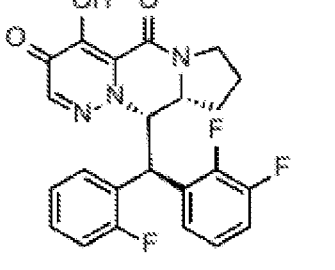
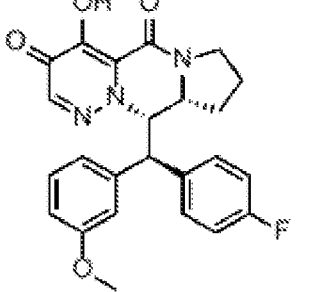
50

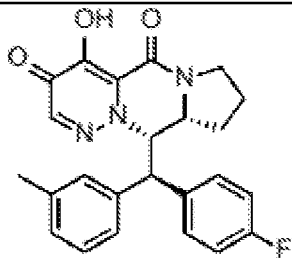
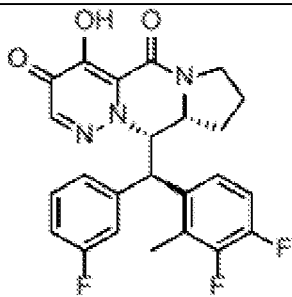
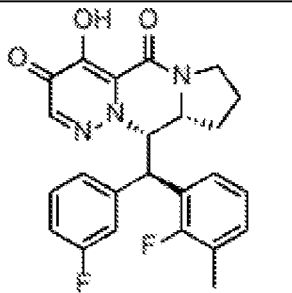
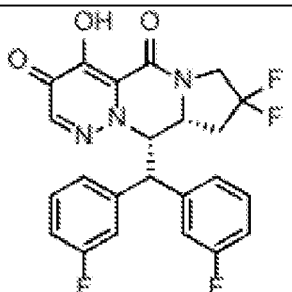
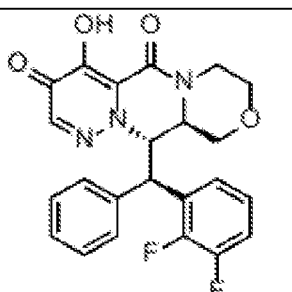
55

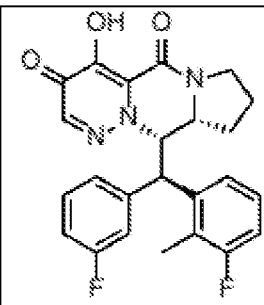
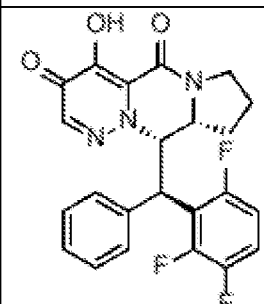
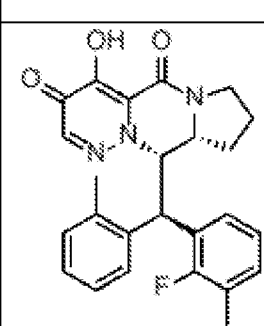
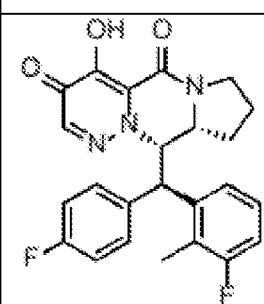
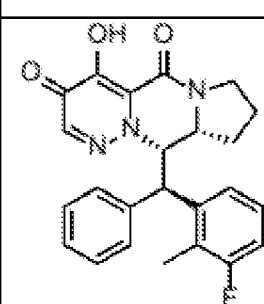
60

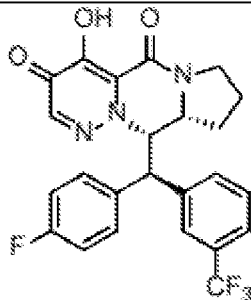
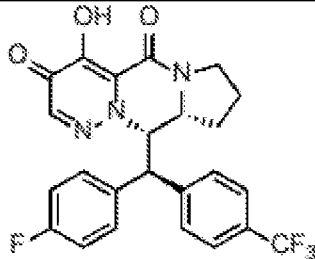
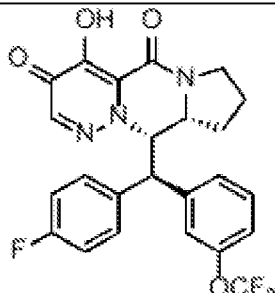
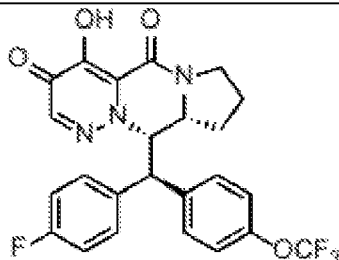
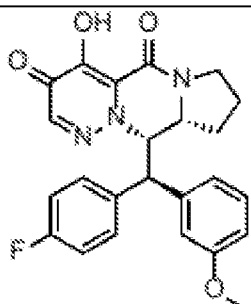
65

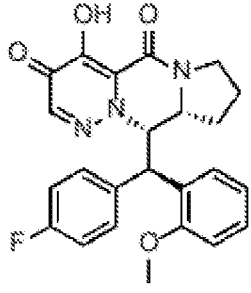
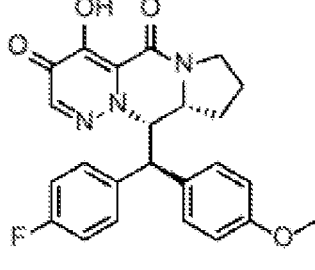
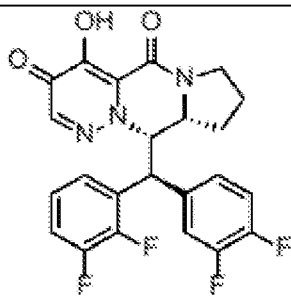
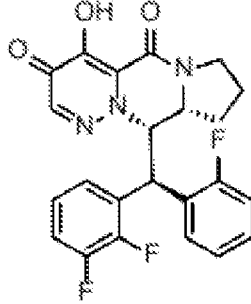
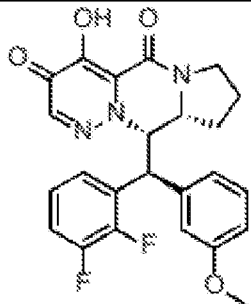
Ejemplo No.	Estructura	Nombre
1		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
2		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
3		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
4		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

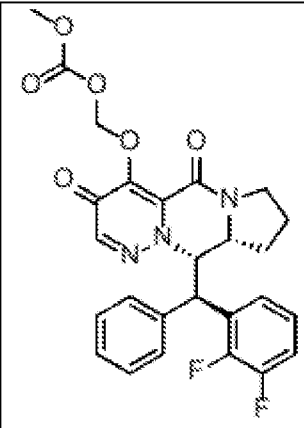
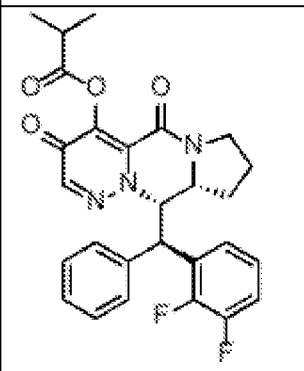
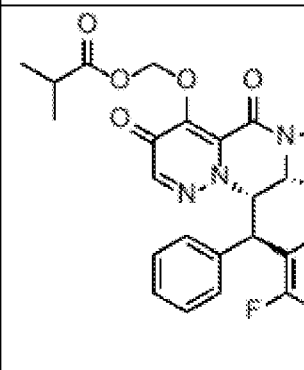
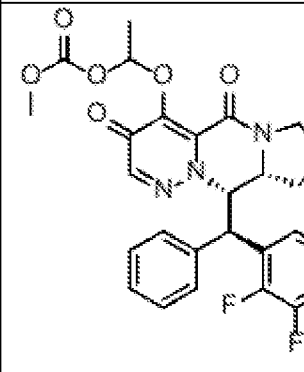
5	5		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
15	6		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
25	7		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
35	8		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
45	9		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

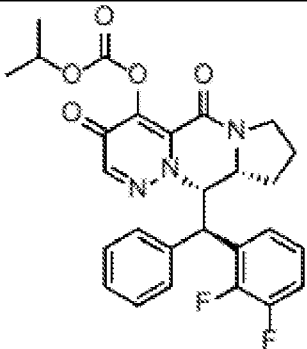
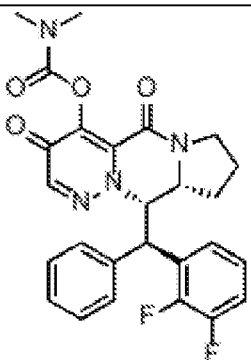
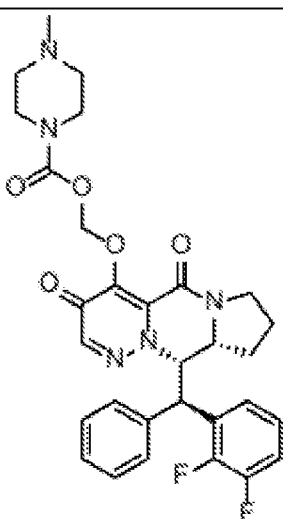
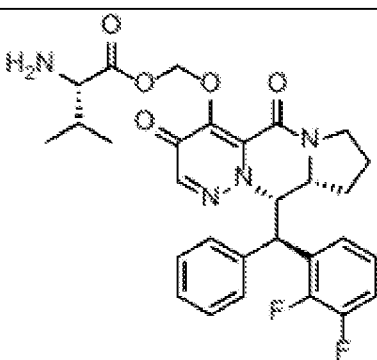
10		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(m-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluoro-2-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluoro-3-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
13		(9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-8,8-difluoro-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazina-3,5-diona

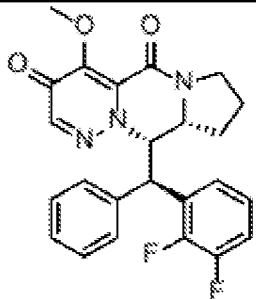
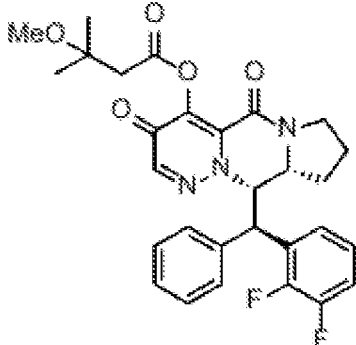
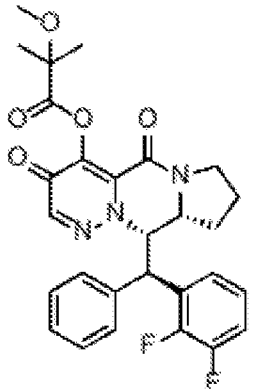
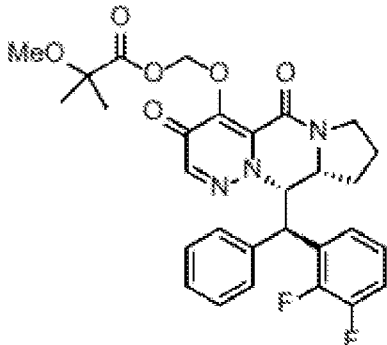
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
16		(9aR,10S)-4-hidroxi-10-((R)-fenil(2,3,6-trifluorofenil)metil)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluoro-3-metilfenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
19		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-metilfenil)(fenil)metil)-4-(11-oxidanil)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

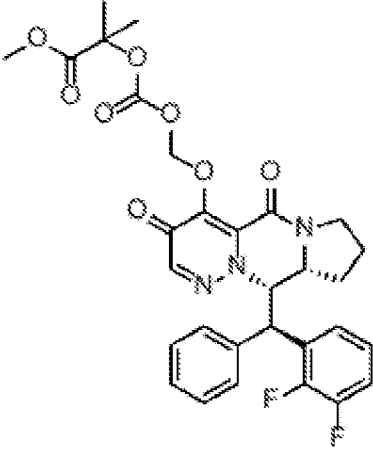
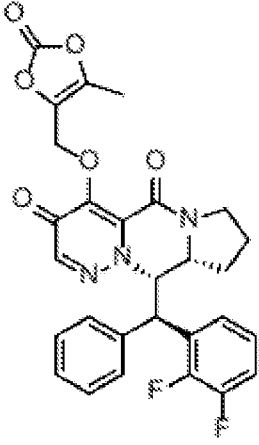
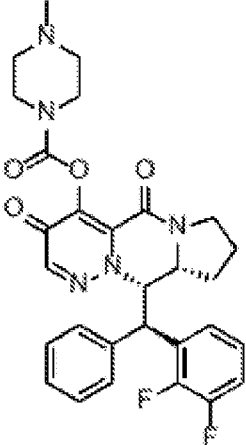
20		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
21		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
22		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
23		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
24		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

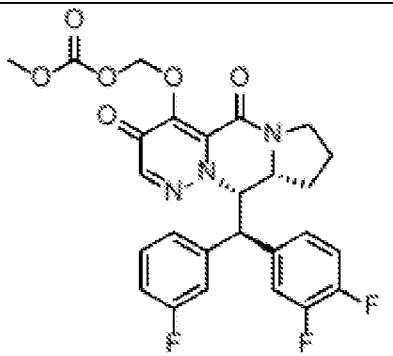
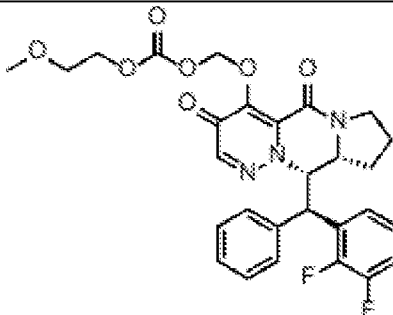
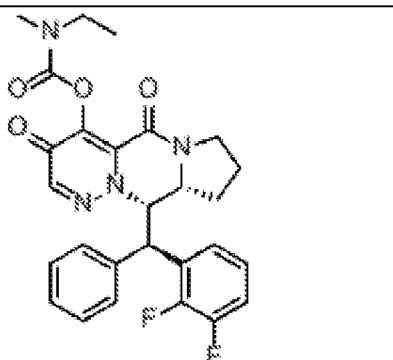
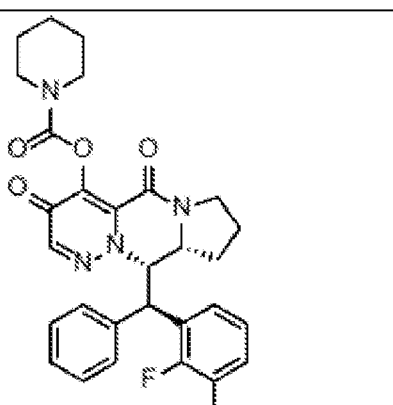
25		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
26		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
27		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
28		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
29		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(3-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

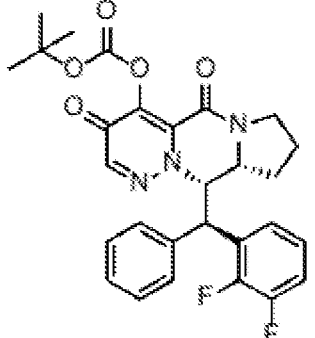
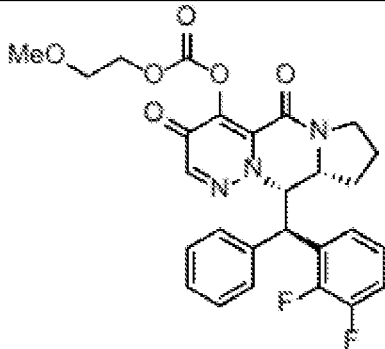
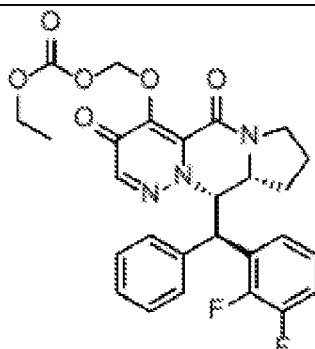
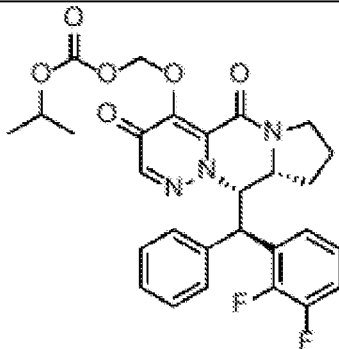
30		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-il)oxi)metilo
31		isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-ilo
32		isobutirato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-il)oxi)metilo
33		metil carbonato de 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-il)oxi)etilo

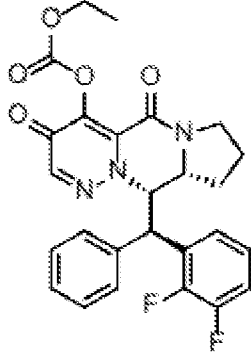
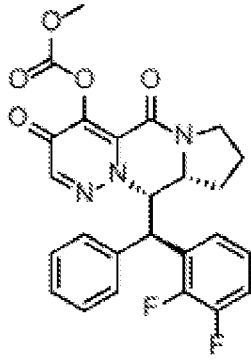
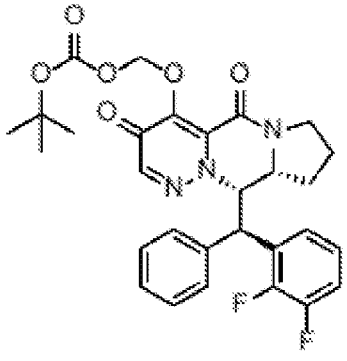
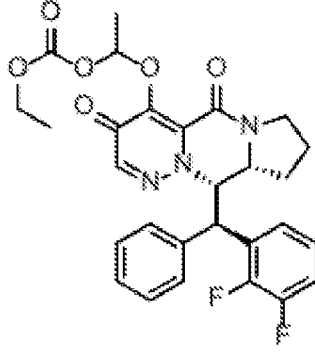
34		isopropil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
35		dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
36		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil 4-metilpiperazine-1-carboxilato
37		L-valinato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

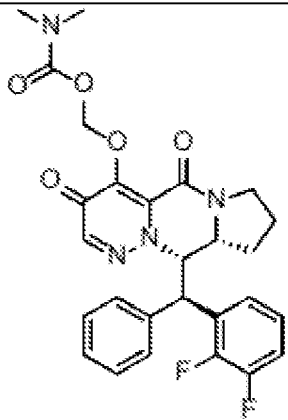
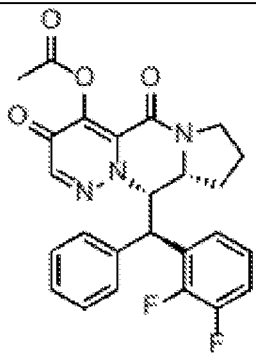
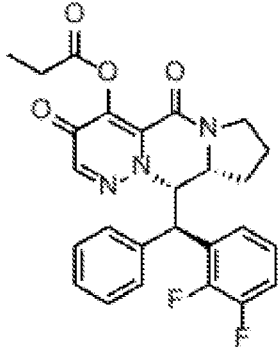
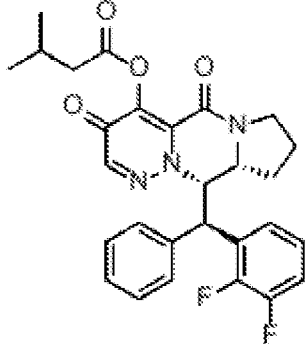
38		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-metoksi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
39		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxi-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il 3-metoksi-3-metilbutanoato
40		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxi-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il 2-metoksi-2-metilpropanoato
41		((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxi-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil 2-metoksi-2-metilpropanoato

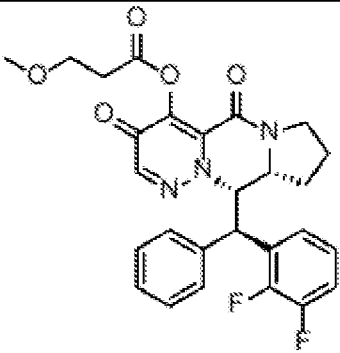
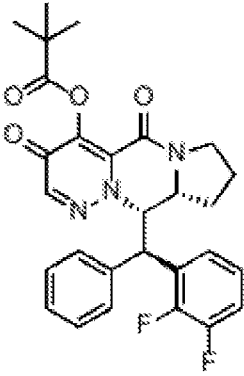
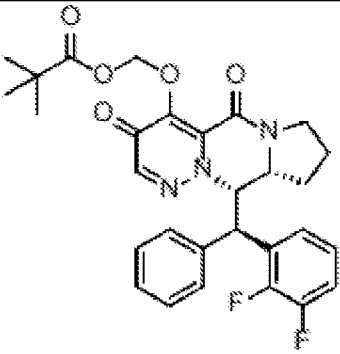
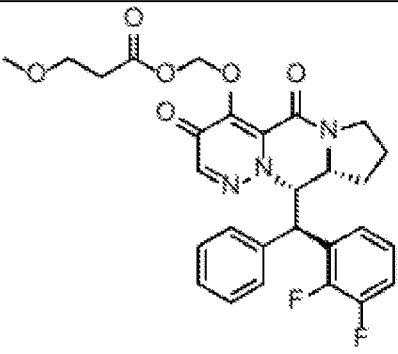
42		2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo
43		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona
44		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il 4-metilpiperazine-1-carboxilato

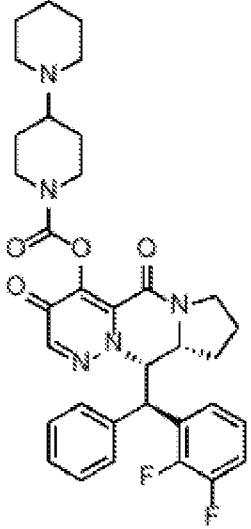
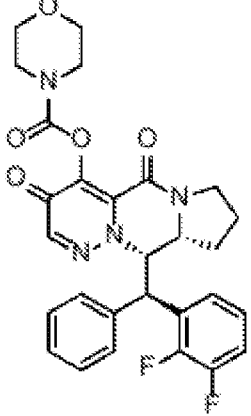
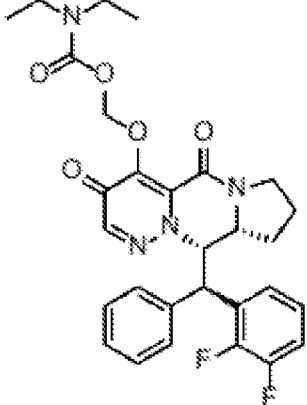
45		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
46		(2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
47		etil(metil)carbamato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
48		piperidina-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

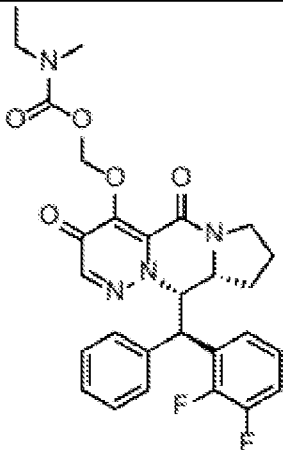
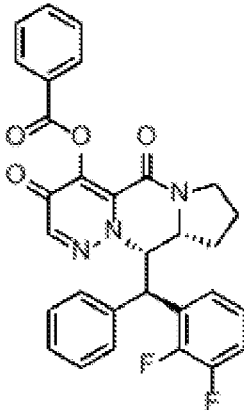
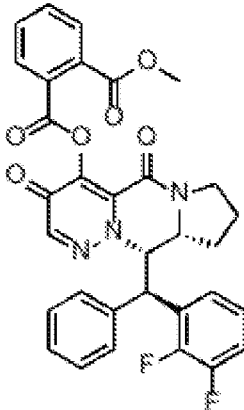
49		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il) carbonato de terc-butilo
50		(2-metoxietil) carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
51		etil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
52		isopropil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

53		etil carbonato de (9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
54		metil carbonato de (9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
55		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo)oxi)metil) carbonato de terc-butilo
56		etil carbonato 1-(((9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo)oxi)etilo

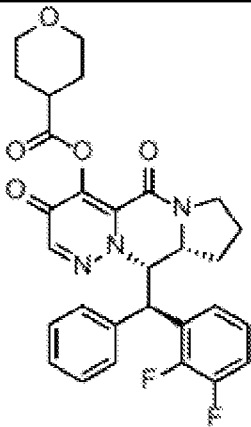
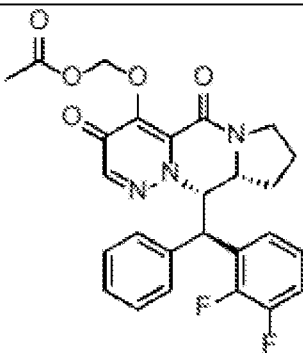
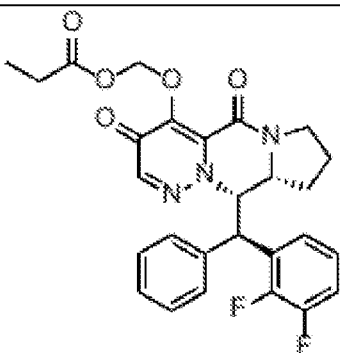
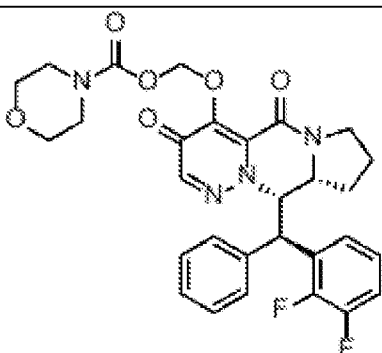
57		dimetilcarbamato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
58		acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
59		propionato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
60		3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

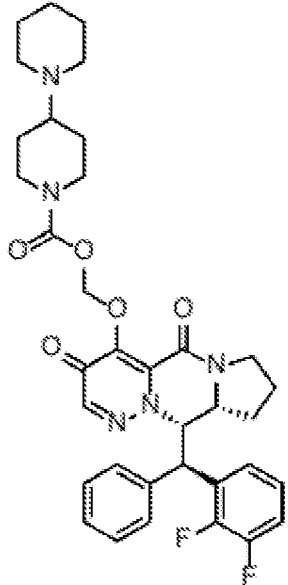
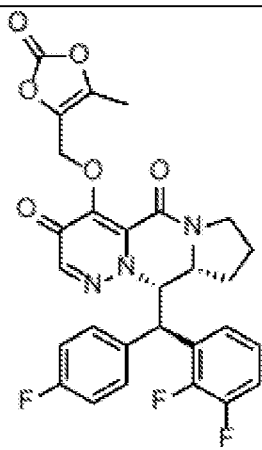
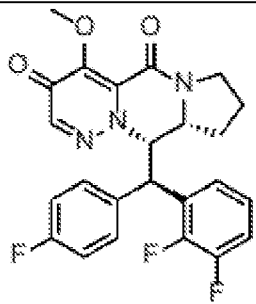
61		3-metoxipropanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
62		pivalato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
63		pivalato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo
64		3-metoxipropanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo

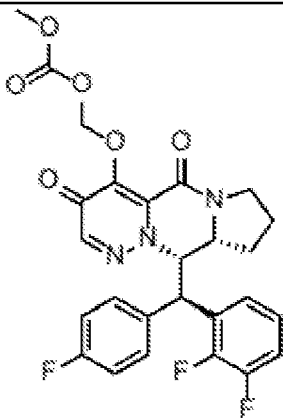
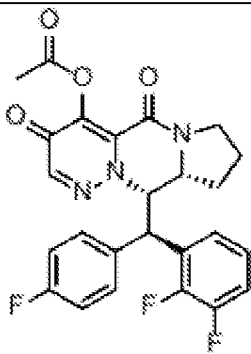
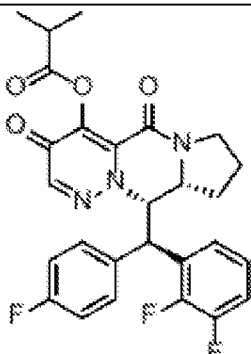
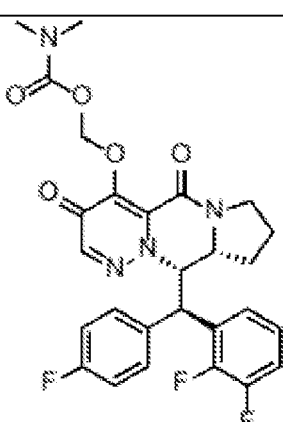
65		[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
66		morfolina-4-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
67		dietilcarbarnato de (((9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo

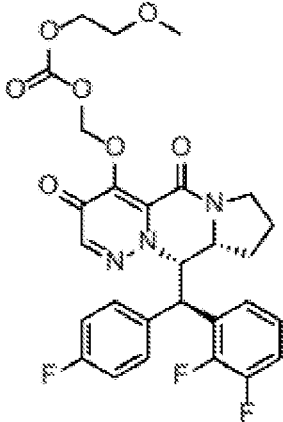
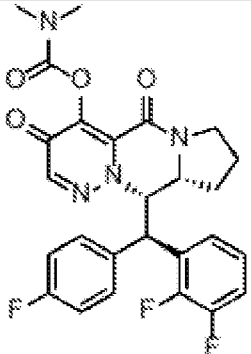
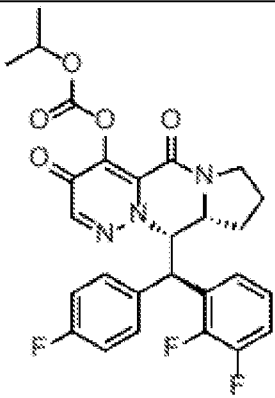
68		etil(metil)carbamato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo
69		benzoato de (9aR,10S)-10-((R)- (2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5- dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
70		metil flalato de (9aR,10S)-10-((R)- (2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5- dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

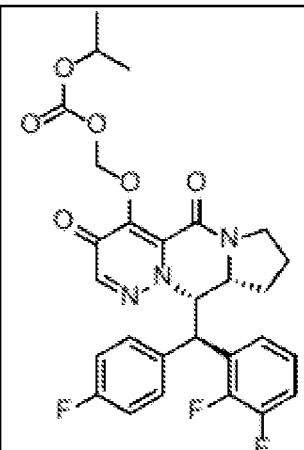
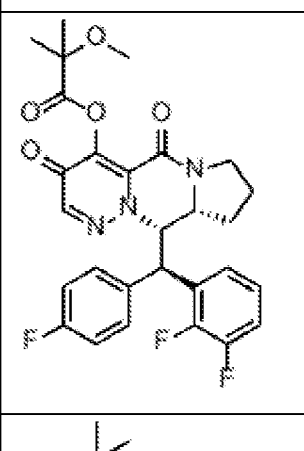
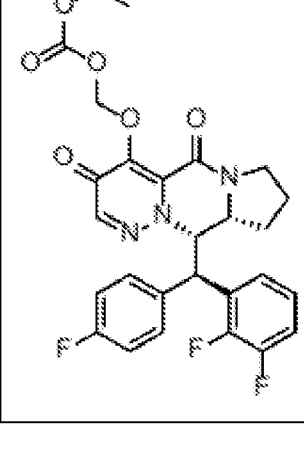
71		Dietilcarbarnato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
72		3-metilbutanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo
73		2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
74		(tetrahidro-2H-piran-4-ilo) carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

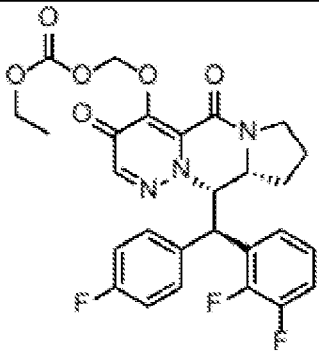
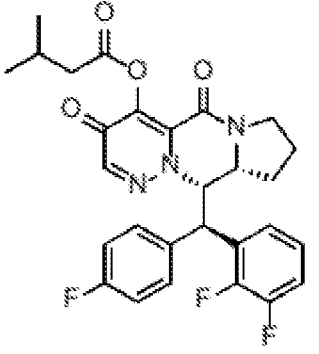
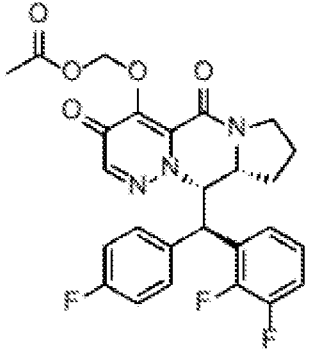
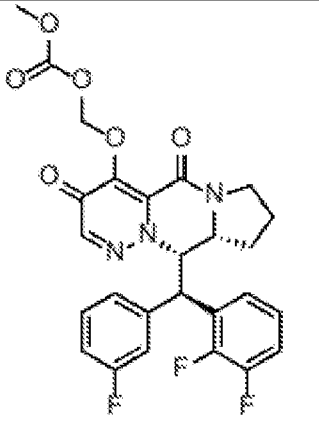
75		tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
76		acetato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo
77		propionato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo
78		morfolina-4-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo

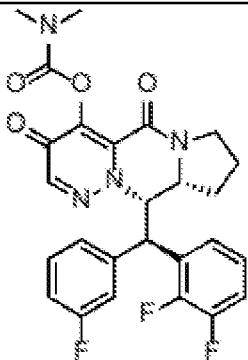
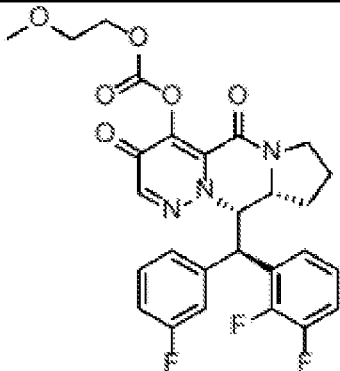
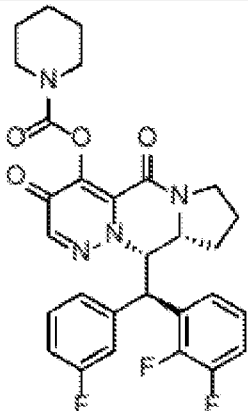
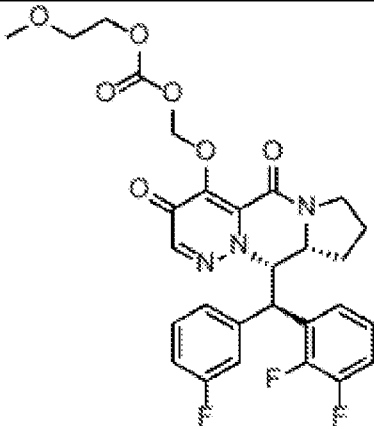
79		[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo
80		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4- ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4- il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazina-3,5-diona
81		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4- metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazina-3,5-diona

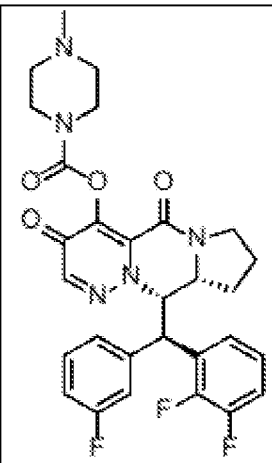
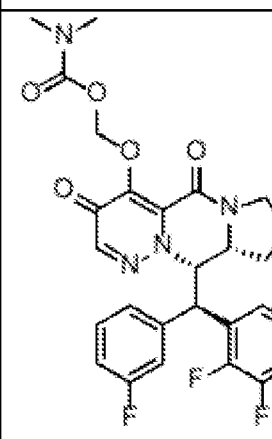
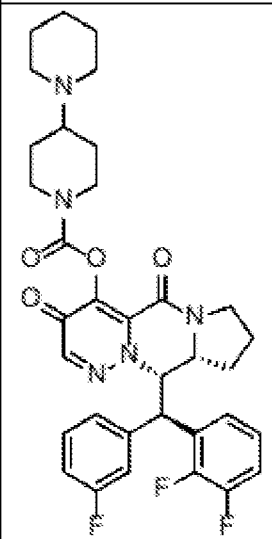
82		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-il)oxi)metilo
83		acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-ilo
84		isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-ilo
85		dimetilcarbarnato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-il)oxi)metilo

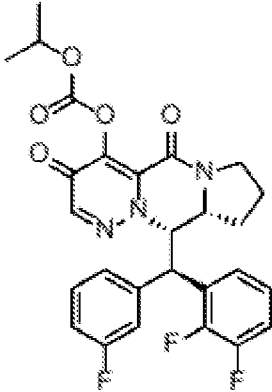
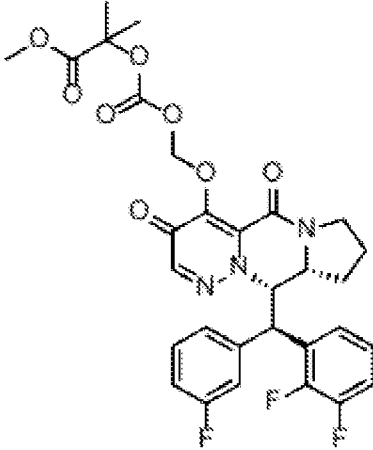
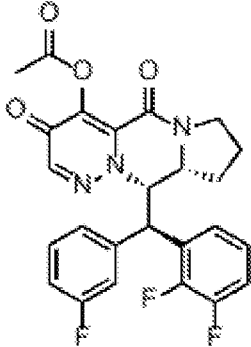
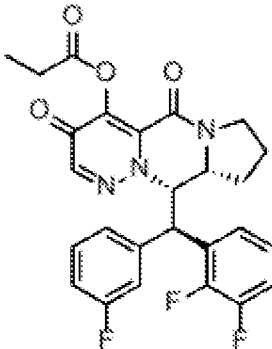
86		(2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo
87		dimetilcarbamatato de (9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(4- fluorofenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il
88		isopropil carbonato de (9aR,10S)- 10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4- fluorofenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

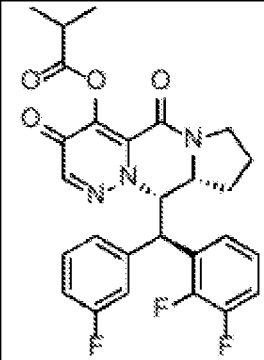
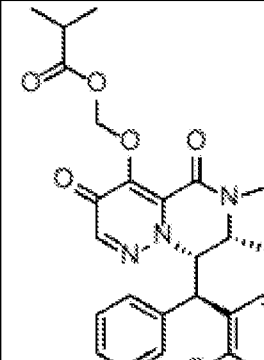
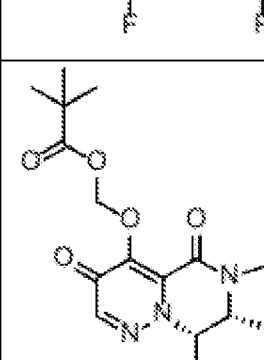
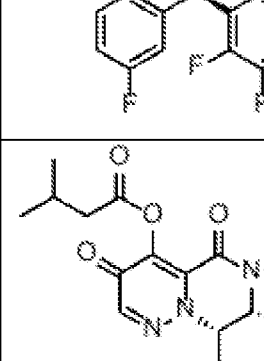
89		isopropil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
90		2-metoxi-2-metilpropanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
91		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil) carbonato de terc-butilo

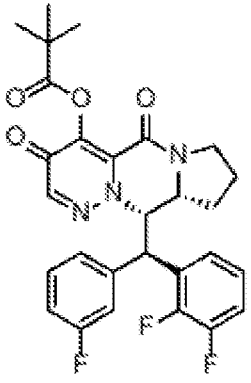
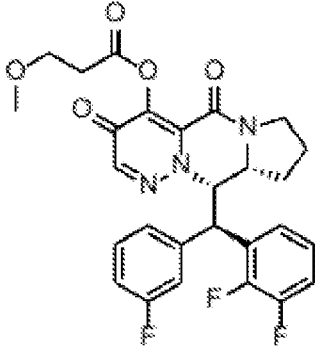
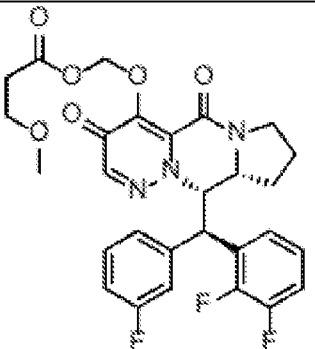
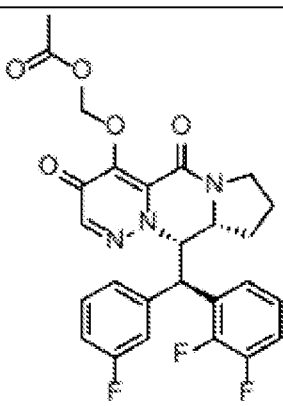
92		etil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
93		3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
94		acetato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
95		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

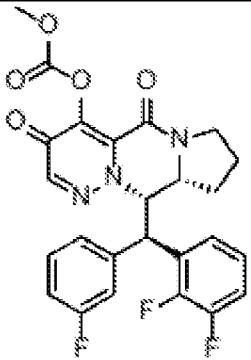
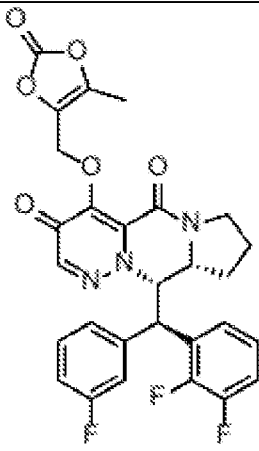
96		dimetilcarbarnato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
97		(2-metoxietil) carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
98		piperidina-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
99		(2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

100		4-metilpiperazina-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
101		dimetilcarbarnato de (((9aR,10S)- 10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3- fluorofenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo)oxi)metilo
102		[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

103		isopropil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
104		2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo
105		acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
106		propionato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

107		isobutirato de ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
108		isobutirato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
109		pivalato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
110		3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

111		pivalato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
112		3-metoxipropanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
113		3-metoxipropanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
114		acetato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

115		metil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
116		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

11. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

12. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la gripe.

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

[0046] Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos de síntesis, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros posibles o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas

convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z a menos que se especifique. Si el compuesto contiene un cicloalquilo di-sustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans, a menos que se especifique lo contrario. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

[0047] En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. "Sales" incluye en particular "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables.

[0048] Pueden formarse sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ej, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreuro, clorotefilinato, citrato, etanedisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato. Se pueden encontrar listas de otras sales adecuadas, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

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

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

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

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

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

[0054] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones suelen llevarse a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol o acetonitrilo, siempre que sea factible.

[0055] Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no etiquetadas (es decir, compuestos en los que todos los átomos están presentes en abundancias isotópicas naturales, y no enriquecidos isotópicamente) así como formas enriquecidas isotópicamente o etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente enriquecidos o marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que al menos un átomo del compuesto se sustituye por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o de la distribución de masa atómica que se produce de forma natural. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos enriquecidos o marcados de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, y ¹²⁵I. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, como ²H y ¹³C, están presentes en niveles significativamente superiores a la abundancia natural para estos isótopos. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (por ejemplo, con ¹⁴C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ²H o ³H), técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía

computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos utilizando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

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

[0057] Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO, así como solvatos con solventes no enriquecidos.

[0058] Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución compuestos de la invención con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislar los co-cristales así formados. Entre los formadores de co-cristales adecuados se incluyen los descritos en el documento WO2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la invención.

[0059] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la materia para su uso en una composición farmacéutica para la administración a un sujeto humano (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª ed.). Salvo en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

[0060] El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir uno o más síntomas, aliviar afecciones, ralentizar o retrasar la progresión de una enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para reducir uno o más síntomas asociados con una infección por el virus de la gripe, o para acortar la duración de la fase sintomática de una infección por el virus de la gripe, o para ralentizar la progresión de una infección por el virus de la gripe, o para reducir o detener la exacerbación de una afección subyacente por una infección por el virus de la gripe.

[0061] En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para causar una reducción estadísticamente significativa de la tasa de replicación o proliferación de una cepa de ortomixovirus.

[0062] Como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el sujeto es un ser humano.

[0063] Como se usa aquí, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno dado, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico.

[0064] Como se usa aquí, el término "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles

por el paciente. En otra realización, "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización, "tratar", "en tratamiento" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

[0065] Como se usa aquí, un sujeto está "necesitado de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médica o en calidad de vida de dicho tratamiento.

[0066] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "un/una" y similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse en singular y plural, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente.

[0067] Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente.

[0068] Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico de la configuración (R)- o (S)-; es decir, para compuestos ópticamente activos, a menudo se prefiere utilizar un enantiómero con exclusión sustancial del otro enantiómero, por lo que normalmente se prefiere una pureza enantiomérica de al menos el 95 %. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

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

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

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

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

[0073] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos dos excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores farmacéuticamente aceptables y otros excipientes son conocidos por los expertos en la materia, y pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de portadores y excipientes utilizados en agentes terapéuticos formulados aprobados (registrados) que se administran a través de vías de administración similares. La composición farmacéutica puede formularse para determinadas vías de administración, como la administración oral, la administración parenteral y la administración rectal, y similares. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, como la esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponadores, así como adyuvantes, como

conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tamponadores, etc.

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

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

[0075] Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

[0076] Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan según cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

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

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

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

[0081] Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención pueden prepararse

utilizando ingredientes anhidros o con bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos para evitar la exposición al agua, de forma que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Algunos ejemplos de envases adecuados son, entre otros, láminas herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitarias (p. ej., viales), blísteres y envases en tiras.

[0082] La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad de descomposición del compuesto de la presente invención como principio activo. Dichos agentes, que en el presente documento se denominan "estabilizadores", incluyen, entre otros, antioxidantes como el ácido ascórbico, amortiguadores del pH o de la sal, etc.

[0083] Los compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, inhiben o impiden la replicación de ortomixovirus, como indican los datos de ensayo proporcionados en las secciones siguientes, y por lo tanto están indicados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta, como para el estudio de la replicación de un ortomixovirus, en particular Gripe A, Gripe B o Gripe C. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la infección por ortomixovirus. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una infección causada por un ortomixovirus, en particular la gripe A, la gripe B o la gripe C, especialmente en seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto a tratar es un ser humano que tiene o corre el riesgo de contraer una infección viral gripal. Por ejemplo, los sujetos con enfermedades preexistentes, como asma o COPD, que pueden agravarse en gran medida por una infección gripal, pueden ser tratados con los compuestos de la invención antes de presentar síntomas de una infección gripal, especialmente si corren el riesgo de contraer la gripe debido a la proximidad de personas, como familiares, que tienen o parecen tener gripe. En otras realizaciones, el sujeto a tratar con las composiciones de la invención es aquel al que se le han diagnosticado síntomas compatibles con una infección gripal. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano al que se le han realizado pruebas con métodos de diagnóstico conocidos, como una prueba de diagnóstico rápido de la gripe (RIDT) o métodos de PCT de transcriptasa inversa (RT-PCR) para detectar la presencia del virus de la gripe, y se ha descubierto que está infectado con gripe, independientemente de la presencia de los síntomas típicos de la gripe.

[0084] Como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o cualquiera de las realizaciones dentro del alcance de la invención como se describe aquí, para su uso en terapia. En particular, los compuestos son adecuados para su uso en el tratamiento de un sujeto que padezca una infección vírica por ortomixovirus o que corra un riesgo particularmente elevado de padecerla, especialmente la gripe A, la gripe B o la gripe C.

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

[0086] Así, como una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la invención o cualquiera de las realizaciones de tales compuestos descritos aquí para la fabricación de un medicamento. En una realización particular, el medicamento es para el tratamiento de una infección por ortomixovirus, especialmente Gripe A, Gripe B o Gripe C.

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

[0088] En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención y al menos otro coagente terapéutico como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe A, la gripe B o la gripe C. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende un compuesto de la invención y al menos otro(s) coagente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la invención y al menos otro(s) coagente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo

en forma de kit para su uso para tratar a un sujeto mediante los métodos descritos en el presente documento.

[0089] En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y otro(s) coagente(s) terapéutico(s). Entre los coagentes adecuados se encuentran los antivirales activos frente a los virus de la gripe, como los inhibidores de la neuraminidasa, incluidos el oseltamivir, el peramivir, el zanamivir y el laninamivir, y los adamantanos, como la amantadina y la rimantadina. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente.

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

[0091] El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención suele incluir instrucciones de administración.

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

[0093] Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe, que puede ser gripe A, gripe B o gripe C, en el que el medicamento se prepara para su administración con un coagente terapéutico. Típicamente, en los métodos de utilización de los compuestos de la invención, el serotipo de la gripe no se identifica antes del tratamiento. La invención también proporciona un coagente terapéutico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en el que el medicamento se administra con un compuesto de la invención.

[0094] La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe A, la gripe B o la gripe C, en el que el compuesto de la invención se prepara para su administración con un coagente terapéutico. La invención también proporciona otro coagente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe, por ejemplo, la gripe A, la gripe B o la gripe C, en el que el coagente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la invención. La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe A, la gripe B o la gripe C, en el que el compuesto de la invención se administra con un coagente terapéutico. La invención también proporciona un coagente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe A, la gripe B o la gripe C, en el que el coagente terapéutico se administra con un compuesto de la invención.

[0095] La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para tratar una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe, por ejemplo, la gripe A, la gripe B o la gripe C, en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una infección vírica causada por un ortomixovirus, en particular la gripe A, la gripe B o la gripe C, en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, en un plazo de 24 horas) con un compuesto de la invención.

[0096] En una realización, el coagente terapéutico se selecciona de antivirales supuestamente útiles para tratar infecciones causadas por virus de la gripe, como inhibidores de la neuraminidasa incluyendo oseltamivir, peramivir, zanamivir y laninamivir, y adamantanos como amantadina y rimantadina.

[0097] La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede presentarse en dosis unitarias que contengan aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto humano de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg, o aproximadamente 1-250 mg, o aproximadamente 1-150 mg, o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que se esté tratando. Un médico, clínico o veterinario con conocimientos ordinarios puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

[0098] Las propiedades de dosificación arriba citadas son demostrables en ensayos in vitro e in vivo utilizando

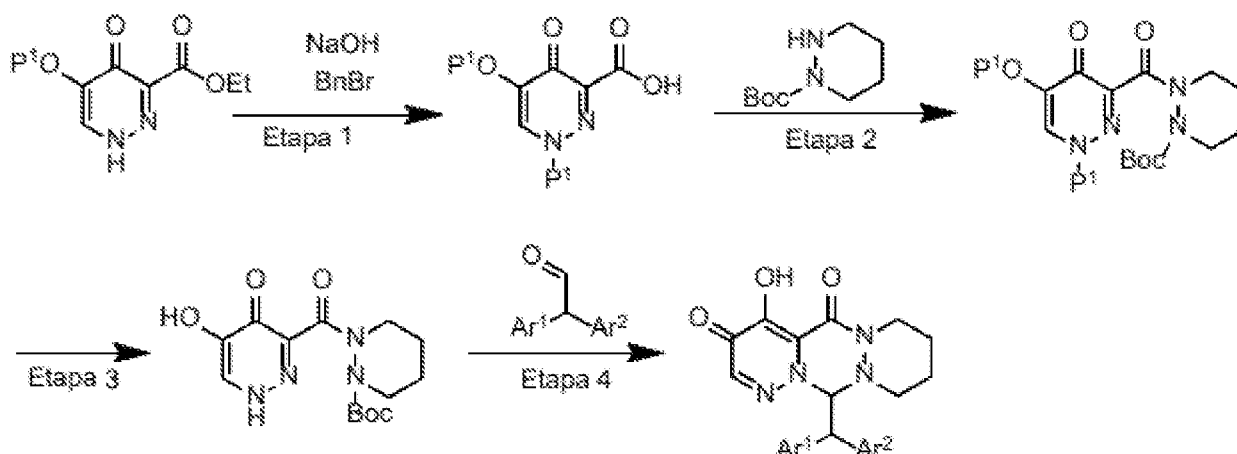
ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, ventajosamente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

[0099] Se proporcionan procesos para hacer los compuestos de Fórmula (I) tal como se divulgan en el presente documento, y cualquier variante de los presentes procesos, en los que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en los que los materiales de partida se forman in situ en las condiciones de reacción, o en los que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

[0100] Los compuestos de la invención y los intermedios también pueden convertirse entre sí según métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia.

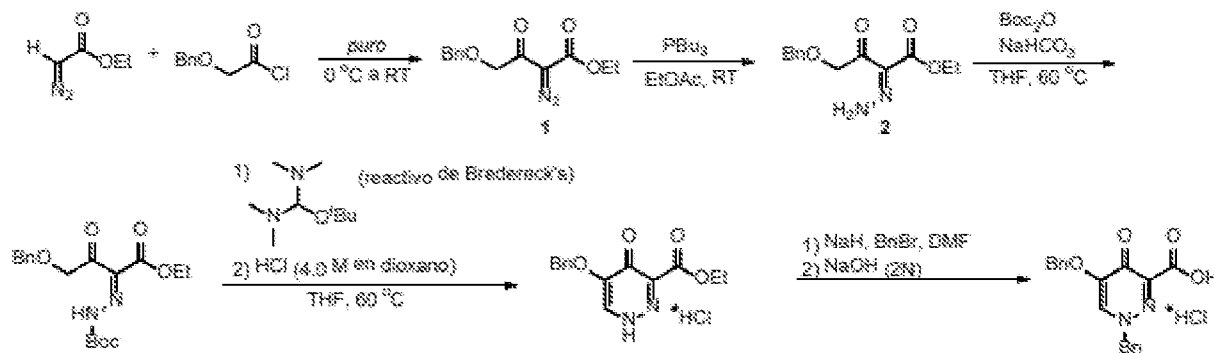
[0101] Los métodos para sintetizar compuestos de Fórmula (I) se representan en los Esquemas A-D y se ilustran en los Ejemplos del presente documento. El esquema A muestra una forma de preparar compuestos en los que Z^1 es N, Z^2 es $C(R)_2$, y Z^3 es $-CR_2-CR_2-$, y también debería permitir la síntesis de compuestos con otros enlaces Z^3 . Comienza con un compuesto de ácido 5-hidroxipiridazina-4-unio-3-carboxílico, en el que tanto el 5-hidroxi como el NH del anillo están protegidos con un grupo protector adecuado que puede eliminarse fácilmente. El ácido carboxílico se condensa con un enlace cíclico de hidracina para proporcionar los dos anillos exteriores. Tras la desprotección del nitrógeno del anillo, el anillo central se forma por condensación con un aldehído.

Esquema A.



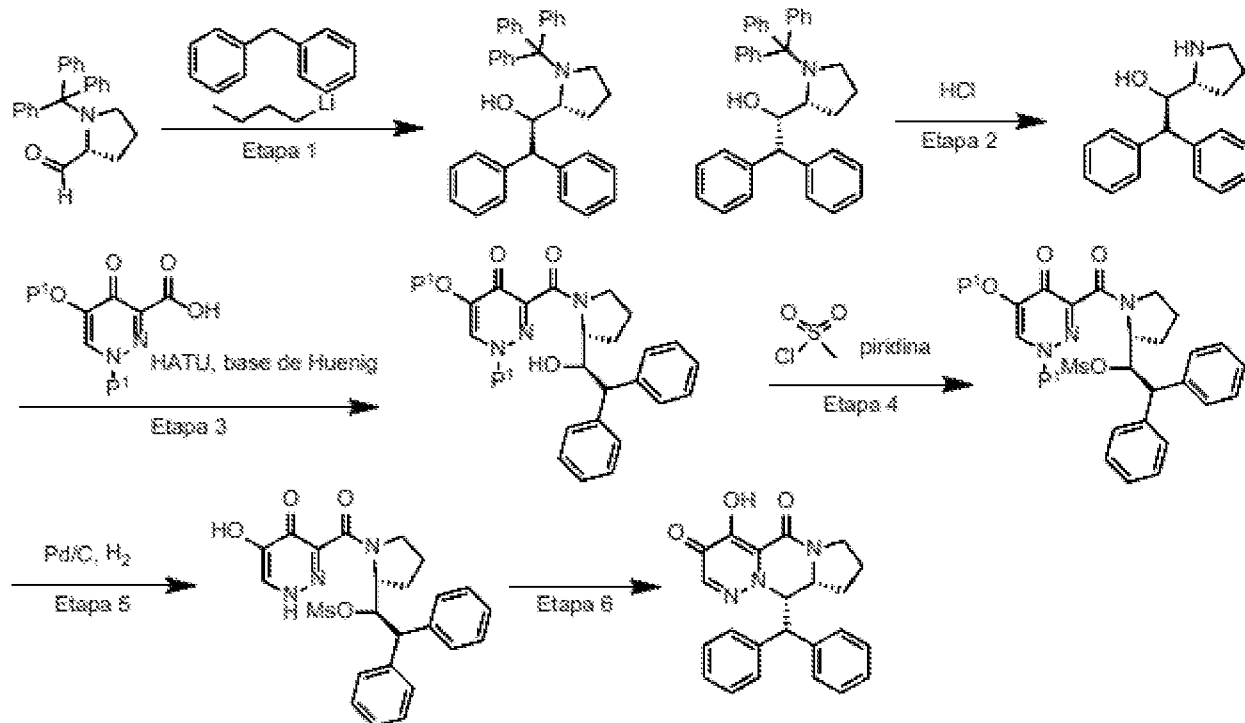
El esquema B representa un método alternativo para hacer el intermedio después de la Etapa 1 del Esquema A.

Esquema B.

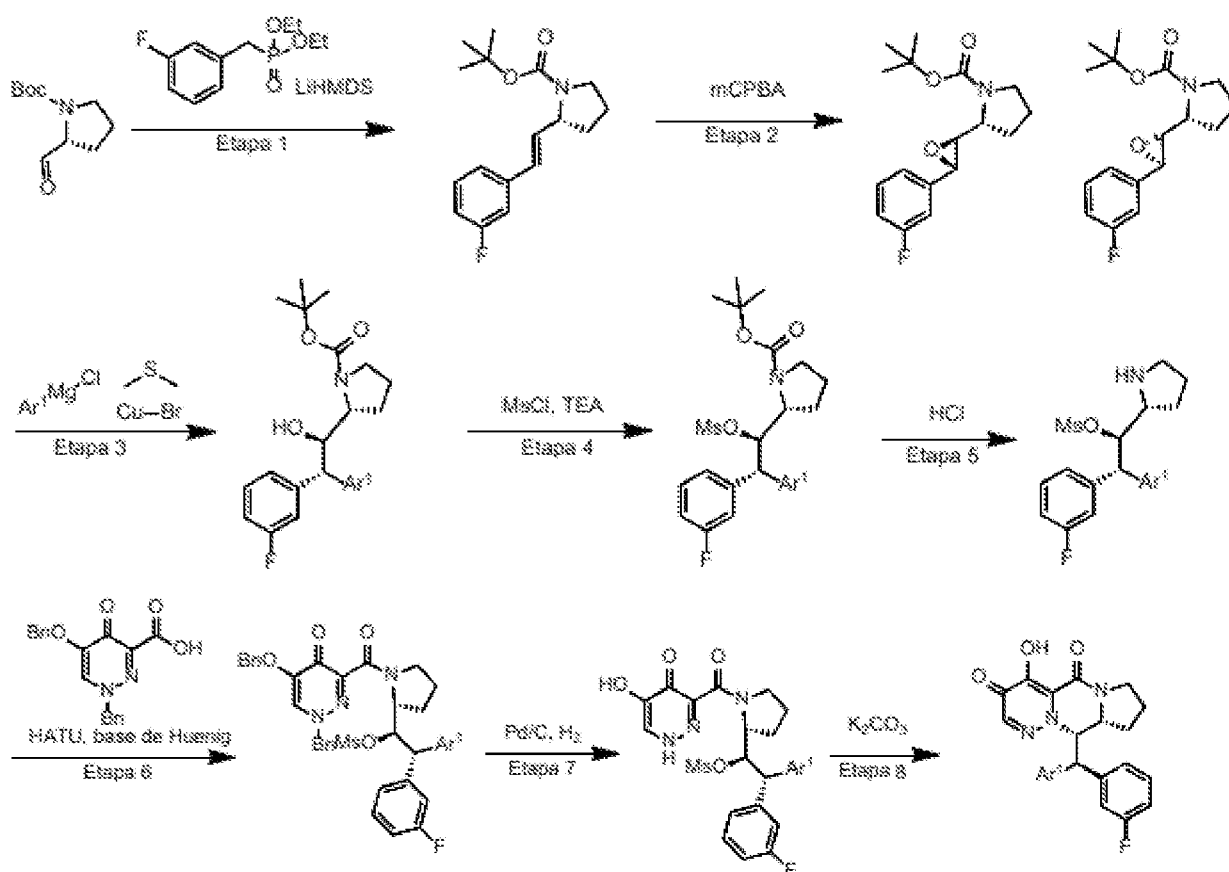


Los esquemas C y D representan métodos para hacer compuestos de Fórmula (I) en los que Z^1 es CR, Z^2 es CR_2 , y Z^3 es CR_2 .

Esquema C.



Esquema D.



[0102] Utilizando estos esquemas de síntesis y los ejemplos proporcionados, el experto puede preparar los compuestos de Fórmula (I).

EJEMPLOS

[0103] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se indican en grados Celsius. Si no se indica lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre unos 15 mm Hg y 100 mm Hg (unos 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, NMR. Las abreviaturas utilizadas son las habituales en la técnica.

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

Abreviaturas:

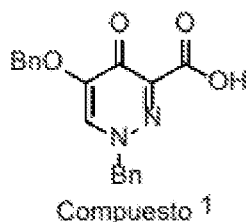
[0105]

ATP	adenosina 5'-trifosfato
Bn	bencilo
BOC	terbutil carboxi
br	amplio
BSA	albúmina sérica bovina
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DBAD	azodicarboxilato de di-terc-butilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	dietilisopropilamina
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitol
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
ESI	ESI: ionización por electrospray
EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía en columna flash
h	hora(s)
HBTU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolihexafluorofosfato(1-)-3-óxido
HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IR	espectroscopia de infrarrojos
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	espectrometría de Masas
MW	microondas
m	múltiplo
45 min	minutos
mL	mililitro(s)
m/z	relación masa/carga
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
NMR	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
PyBOP	hexafluorofosfonato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
rac	racémico
rt	temperatura ambiente
s	singleto
SEM	(2-(trimetilsilil)etoxi)metilo

t tripleto
 TBDMS t-butildimetilsilil
 TBDPS t-butildifenilsilil
 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano
 Tris-HCl clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano

Compuesto 1. Clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico

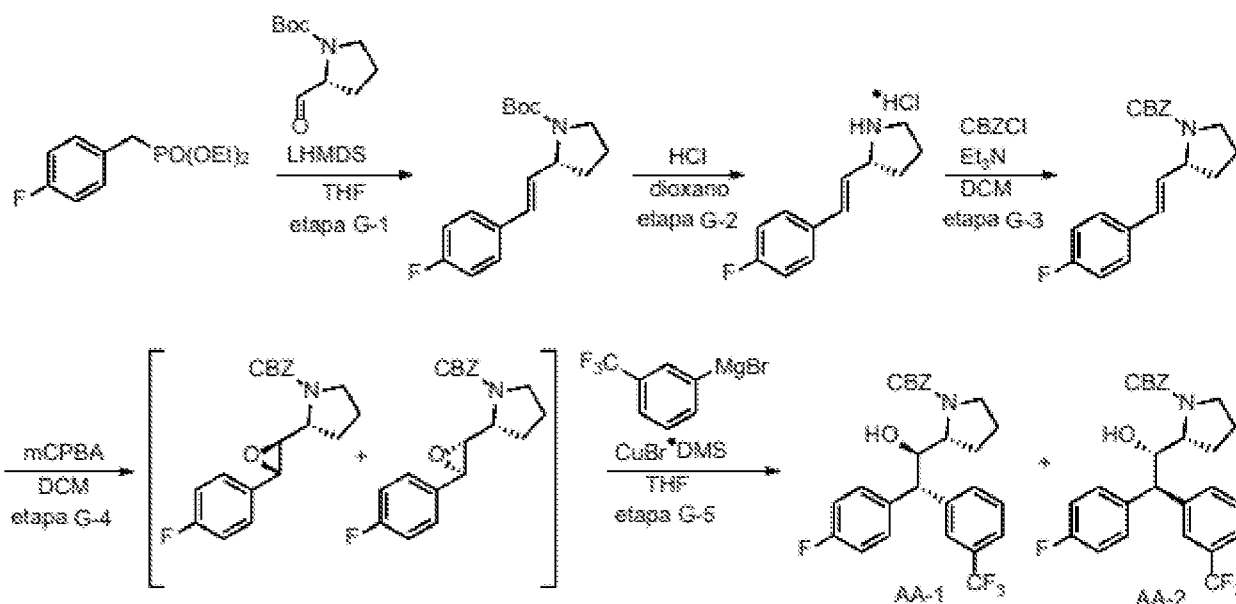
[0106]



[0107] A una suspensión de clorhidrato de 5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo (50 g, 161 mmol: véase US 2015/0072982 A1) en MeOH (800 mL) a RT se añadió NaOH (26,4 g, 660 mmol). Se agitó a rt durante 10 min. Se añadió bromuro de bencilo (99 g, 579 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y se añadió agua al residuo. A continuación, la mezcla se acidificó con HCl 2 M hasta pH 2, formándose un precipitado blanco. El sólido blanco se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua. El sólido blanco recogido en el filtro se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (57,5 g, 154 mmol, 96% de rendimiento), que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 337.3 (M+1).

Síntesis General de Aminoalcoholes N-CBZ Quirales

[0108]



Etapa G-1: (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0109] Se añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 78 mL, 78 mmol) a una disolución de (4-fluorobencil)fosfonato de dietilo (19,5 g, 79 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 20 min, después se añadió una solución de 2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (15 g, 75 mmol) en THF (40 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se calentó lentamente a RT durante 1 h y luego se agitó durante 2 h adicionales a RT. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de

terc-butilo (11,65 g, aceite incoloro) en un 53% de rendimiento. MS m/z 236.3 (M-tBu+H).

Etapas G-2: Clorhidrato de (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidina

5 **[0110]** Se añadió una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 29,6 ml, 118 mmol) a (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,5 g, 39,5 mmol) a RT y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidina crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 192.1 (MH⁺).

10 *Etapas G-3: (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo*

[0111] Se añadió gota a gota cloroformato de bencilo (6,8 ml, 47,4 mmol) a una solución de trietilamina (13,8 ml, 99,9 mmol) y clorhidrato de (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidina (8,99 g, 39,5 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C y se dejó que la mezcla se calentara hasta RT y se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se diluyó con DCM adicional, se lavó sucesivamente con agua y después con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (11,6 g, aceite incoloro) en un 90% de rendimiento en dos etapas. MS m/z 348.2 (M+Na)⁺.

20 *Etapas G-4: (R)-2-((2S,3S)-3-(4-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(4-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo*

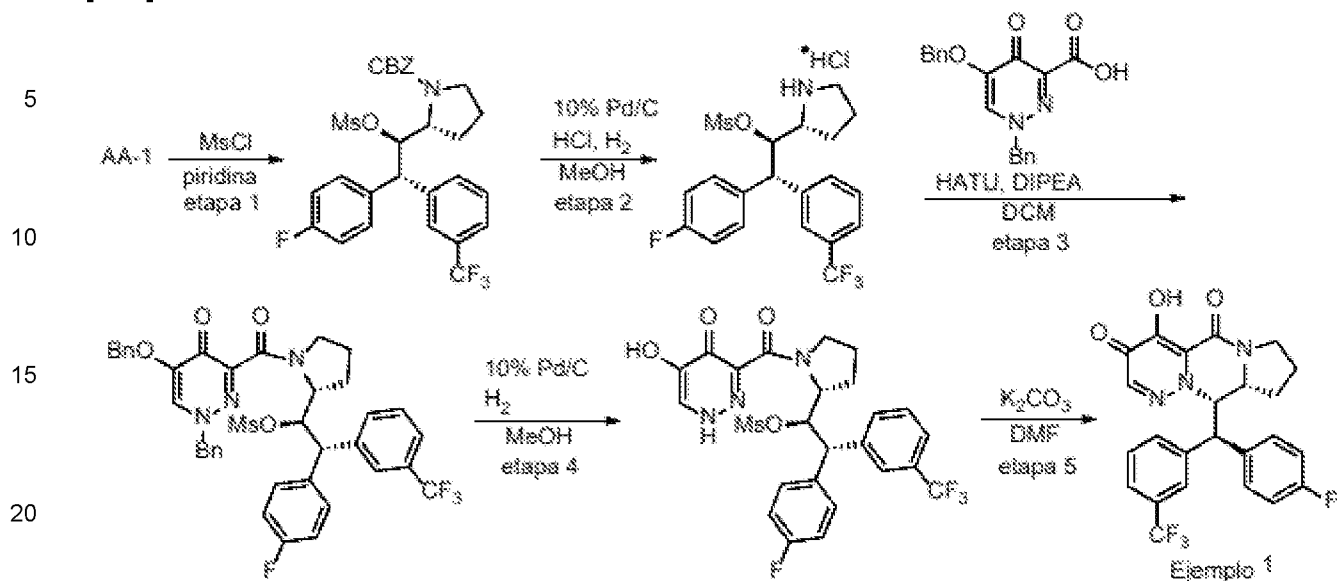
[0112] A una solución de (R,E)-2-(4-fluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (3,5 g, 10,8 mmol) en DCM (200 mL) se añadió bicarbonato sódico (4,52 g, 53,8 mmol) y mCPBA (70%, 13,3 g, 53,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. Se añadió DCM adicional (50 mL) y se agitó durante 1 h más. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó una mezcla inseparable de (R)-2-((2S,3S)-3-(4-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(4-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,25 g, aceite incoloro) en un 61% de rendimiento. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. MS m/z 342.4 (MH⁺).

Etapas G-5: (R)-2-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

35 **[0113]** Se añadió complejo sulfuro de dimetilo-bromuro de cobre(I) (452 mg, 2,20 mmol) a una mezcla de (R)-2-((2S,3S)-3-(4-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(4-fluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (750 mg, 2,20 mmol) en THF (12 mL) a RT. Enfriado a entre -20 y -30 °C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de (3-(trifluorometil)fenil)bromuro de magnesio (0,25 M en THF, 35,2 mL, 8,79 mmol). Se agitó 10 min y se dejó templar a 0 °C. Se añadieron 2 equiv más de (3-(trifluorometil)fenil)bromuro de magnesio y se agitó otros 30 min. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (195 mg, aceite incoloro, eluyó primero) con un rendimiento del 18% y (R)-2-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (440 mg, eluyó segundo) con un rendimiento del 41%. MS m/z 488.4 (MH⁺).

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

[0114]



Etapas 1: (R)-2-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0115] A una solución de (R)-2-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (195 mg, 0,400 mmol) en piridina (6 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,47 mL, 6,0 mmol). Tras 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (130 mg) en un 58% de rendimiento. MS m/z 566,4 (MH⁺).

Etapas 2: Clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilo

[0116] Se purgó con nitrógeno una solución de (R)-2-((1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 0,23 mmol) en metanol (6 mL) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,12 mL, 0,46 mmol). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (98 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente a RT bajo un balón de hidrógeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 432,4 (MH⁺).

Etapas 3: Metanosulfonato de (1R,2S)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilo

[0117] Se añadieron Base de Huenig (0,16 mL, 0,91 mmol) y HATU (112 mg, 0,29 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (84 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 mL) a RT. Se agitó a RT durante 15 min, y después se añadió una solución de clorhidrato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo crudo (98 mg, 0,23 mmol) en DCM (2 mL) y 2 equiv de base de Huenig. La mezcla se agitó a RT durante 30 min. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó (1R,2S)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo (150 mg) en un 88% de rendimiento. MS m/z 750,5 (MH⁺).

Etapas 4: Metanosulfonato de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilo

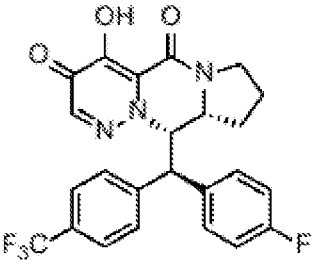
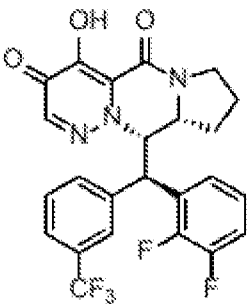
[0118] Se purgó con nitrógeno una solución de (1R,2S)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo (150 mg, 0,200 mmol) en metanol (6 mL). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (85 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente durante 2 h a RT bajo un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z

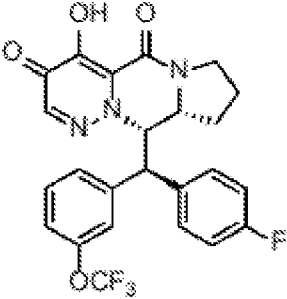
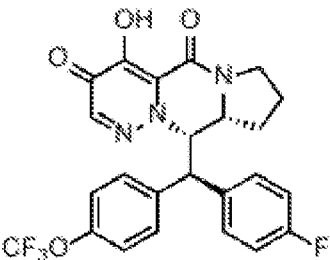
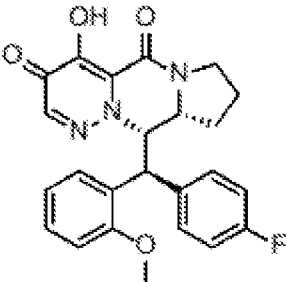
570.4 (MH⁺).

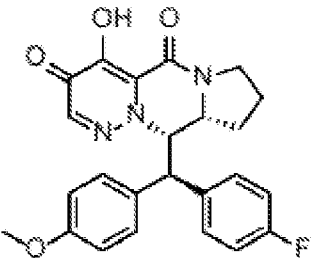
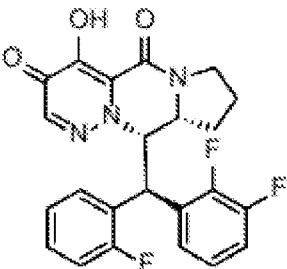
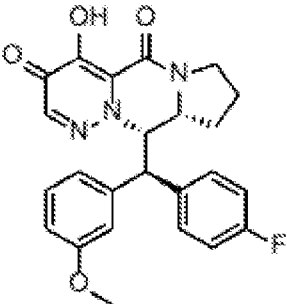
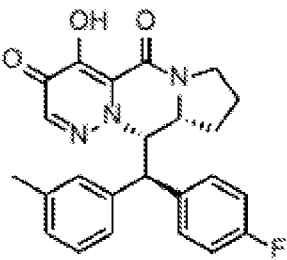
Etapas 5: (9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

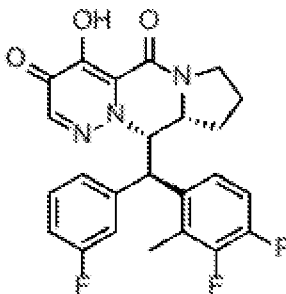
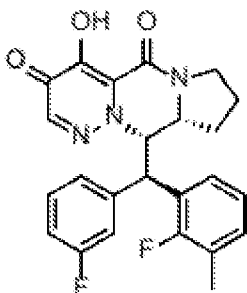
[0119] A una disolución de (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo bruto (110 mg, 0,19 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato potásico (107 mg, 0,773 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. 19 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato potásico (107 mg, 0,773 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a RT. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones de producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener una sal de formiato de (9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (56 mg, 0,11 mmol, sólido blanco, rendimiento del 55% en dos etapas. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.63 (dd, J=8.63, 5.21 Hz, 2 H) 7.37 (br d, J=7.24 Hz, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 4 H) 7.18 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 5.77 (dd, J=9.59, 3.62 Hz, 1 H) 4.72 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 4.44 - 4.58 (m, 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 1 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 2.02 - 2.13 (m, 2 H) 1.73 - 1.96 (m, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 1 H). MS m/z 474.4 (MH⁺).

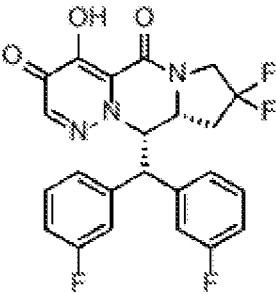
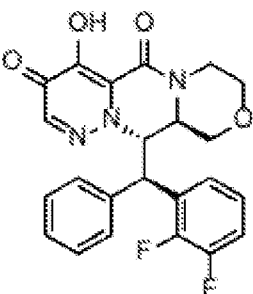
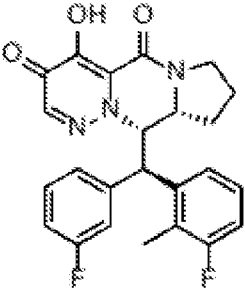
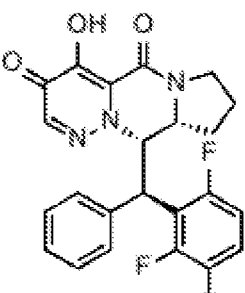
Tabla 1a. Pueden prepararse compuestos adicionales por el método del Ejemplo 1 utilizando los reactivos disponibles comercialmente.

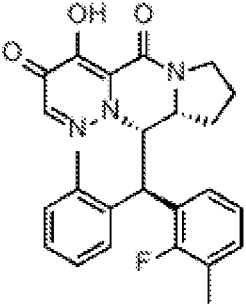
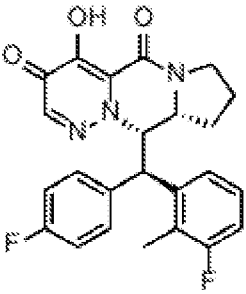
Ejemplo No.	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
2		474.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.62 (br dd, J=8.34, 5.26 Hz, 2 H) 7.38 (br d, J=8.02 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.11 - 7.24 (m, 4 H) 5.79 (dd, J=9.73, 3.23 Hz, 1 H) 4.69 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 4.46 - 4.56 (m, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 1.74 - 1.97 (m, 2 H) 1.50 - 1.68 (m, 1 H)
3		492.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78 (br t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.43 (br d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.22 - 7.40 (m, 5 H) 5.85 (dd, J=9.59, 3.67 Hz, 1 H) 4.54 (dt, J=10.18, 5.10 Hz, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 1 H) 3.68 (td, J=11.25, 7.43 Hz, 1 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 1.97 -

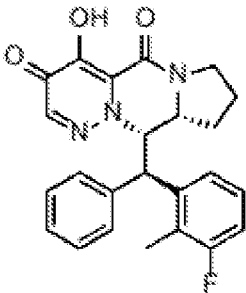
			2.04 (m, 1 H) 1.81 - 1.95 (m, 1 H) 1.53 (qd, J=11.70, 6.75 Hz, 1 H)
4		490.2	(500 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.63 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).
5		490.4	(500 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.63 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).
6		436.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.41 (br s, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.03 - 7.15 (m, 2 H) 6.89 (br d, J=7.57 Hz, 1 H) 6.74 (br t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.62 (br d, J=7.92 Hz, 1 H) 5.34 (br d, J=9.93 Hz, 1 H) 5.14 (br d, J=9.69 Hz, 1 H) 4.37 - 4.43 (m, 1 H) 3.96 (br t, J=10.29 Hz, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 4 H) 2.12 (br d, J=9.10 Hz, 1 H) 1.78 - 1.95 (m, 2 H) 1.58 - 1.78 (m, 1 H)

7		436.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.35 - 7.41 (m, 3 H) 7.12 (t, J=8.33 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.62 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 5.35 (dd, J=9.58, 3.43 Hz, 1 H) 4.42 (br dd, J=10.40, 4.97 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=9.58 Hz, 1 H) 3.88 - 4.00 (m, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 4 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 1.82 - 1.95 (m, 2 H) 1.55 - 1.65 (m, 1 H)
8		442.4	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.93 (br t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.23 - 7.45 (m, 3 H) 7.10 - 7.21 (m, 3 H) 6.91 - 7.05 (m, 2 H) 5.82 - 5.92 (m, 1 H) 5.0 - 5.12 (m, 1 H) 4.50-4.54 (m, 1H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 3.50-3.61 (m, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 1.62-1.85 (m, 1 H) 1.22 - 1.41 (m, 1 H)
9		436.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.70 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.25 (2 H) 7.04 (t, 1 H) 6.65 (d, 1 H) 6.52 (m, 2 H) 5.58 (1 H) 4.60 (1 H) 4.48 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 1.90 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.75 (m, 1H) 1.45 (m, 1H)
10		420.0	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.63 (m, 2H), 5.61 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.07 (s,

			3H), 1.91 (dt, $J = 12.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 2H), 1.44 (qd, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 1H).
11		456.1	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 5.80 (dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.59 (td, $J = 11.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H).
12		438.5	(500 MHz, Cloroformo- d) δ 7.47 (dt, $J = 9.4, 3.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.84 – 6.72 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.43 (dt, $J = 10.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.3, 8.6$ Hz, 1H), 3.66 (td, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 2.11 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 2H), 1.54 (td, $J = 11.7, 6.8$ Hz, 1H).

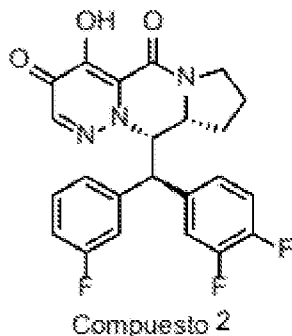
13		460.5	(500 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.47 (td, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.09 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 6.85 – 6.74 (m, 3H), 5.79 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 2H), 4.33 – 3.99 (m, 2H), 2.39 (td, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 1H).
14		440.2	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 6H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.12 (t, J = 12.8 Hz, 1H).
15		438.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 1H).
16		442.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.30 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m,

5			1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).
10			
15	17	434.5	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.52 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (td, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 2H), 1.54 (qd, J = 11.8, 6.6 Hz, 1H).
20			
25			
30			
35	18	438.2	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.45 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 13.0, 8.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 1H), 2.07 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.86 (q, J = 10.1, 8.5 Hz, 2H), 1.31 (dt, J = 19.7, 7.9 Hz, 2H).
40			
45			
50			
55			

19		420.2	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.46 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (td, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 1H).
----	---	-------	--

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

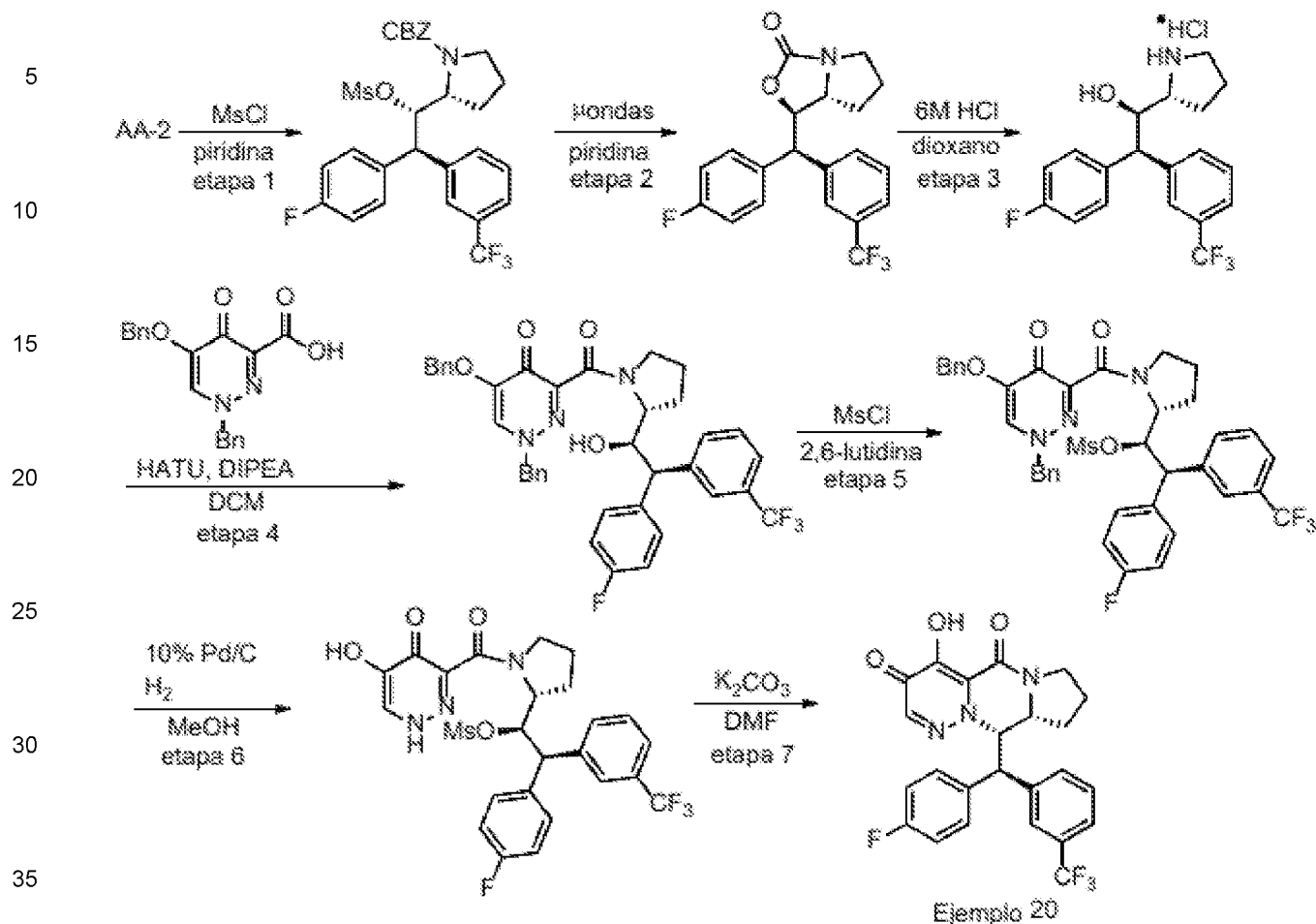
[0120]



[0121] Preparado por el método general del Ejemplo 1 utilizando reactivos disponibles en el mercado. LCMS (m/z): 442.5 (MH⁺), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 1.79 (dt, J = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.31 (qd, J = 11.5, 6.6 Hz, 1H).

Ejemplo 20: (9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0122]



Etapa 1: (R)-2-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0123] A una solución de (R)-2-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (440 mg, 0,90 mmol) en *piridina* (8 mL) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,1 mL, 13,5 mmol). Tras 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (450 mg) en un 88% de rendimiento. MS m/z 566.5 (MH^+).

Etapa 2: (1R,7aR)-1-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)tetrahidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]oxazol-3-ona

[0124] Una solución de (R)-2-((1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 0,796 mmol) en *piridina* (8 mL) se calentó a 155°C durante 3 h en un reactor de microondas. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (1R,7aR)-1-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)tetrahidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]oxazol-3-ona (175 mg) en un 58% de rendimiento. MS m/z 380.5 (MH^+).

Etapa 3: Clorhidrato de (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol

[0125] Se añadió una solución acuosa 6N de HCl a una solución de (1R,7aR)-1-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)tetrahidro-1H,3H-pirrol[1,2-c]oxazol-3-ona (175 mg, 0,461 mmol) en *dioxano* (2,5 mL) y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 días en un vial sellado hasta que se completó la reacción. A continuación, la reacción se concentró para obtener clorhidrato de (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 354.3 (MH^+).

Etapa 4: 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carbonil)piridazin-4(1H)-ona

[0126] Se añadieron Base de Huenig (0,32 mL, 1,8 mmol) y HATU (224 mg, 0,589 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (168 mg, 0,498 mmol) en DCM (4 mL) a RT. Se agitó a RT durante 15 min, y después se añadió una solución de clorhidrato de (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ol crudo (160 mg, 0,453 mmol) en DCM (4 mL) y Base de Huenig (0,32 mL, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 60 min. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carbonil)piridazin-4(1H)-ona (290 mg, 0,432 mmol) en un 95% de rendimiento. MS m/z 672.7 (MH⁺).

Etapas 5: Metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilo

[0127] A una disolución de 1-bencil-5-(benciloxi)-3-((R)-2-((1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-1-carbonil)piridazin-4(1H)-ona (300 mg, 0,447 mmol) en 2,6-lutidina (6 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,52 mL, 6,7 mmol) en un baño de hielo. 447 mmol) en 2,6-lutidina (6 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,52 mL, 6,7 mmol) en un baño de hielo. Tras 5 min, se retiró el baño y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a RT. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo (280 mg, 0,373) en un 84% de rendimiento. MS m/z 750.7 (MH⁺).

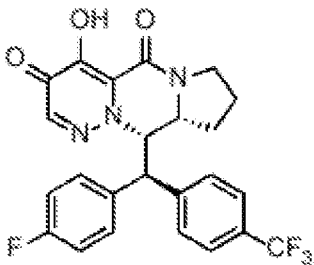
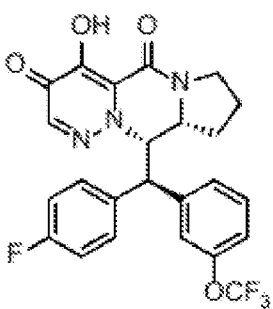
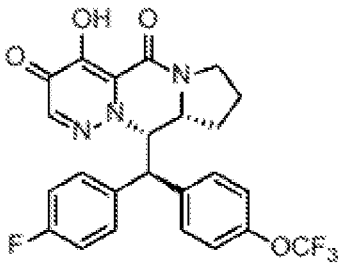
Etapas 6: (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilmetanosulfonato

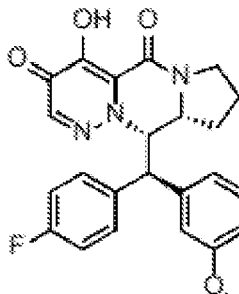
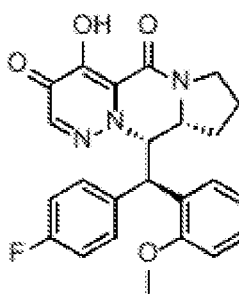
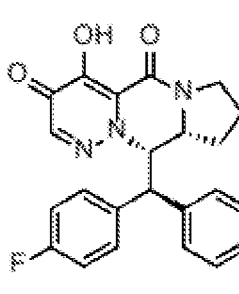
[0128] A una solución de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo (280 mg, 0,373 mmol) en metanol (10 mL) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 0,19 mL, 0,75 mmol) y se purgó con nitrógeno. 373 mmol) en metanol (10 mL) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 0,19 mL, 0,75 mmol) y después se purgó la solución con nitrógeno. Se añade un 10% de paladio sobre carbono (199 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente durante 2 h a RT bajo un balón de hidrógeno. Se añadió más paladio sobre carbono (199 mg) y se agitó durante otras 3 h a RT. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 570.5 (MH⁺).

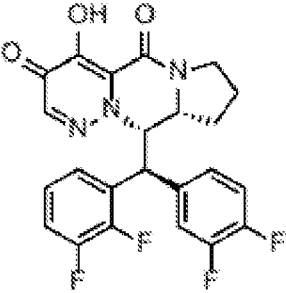
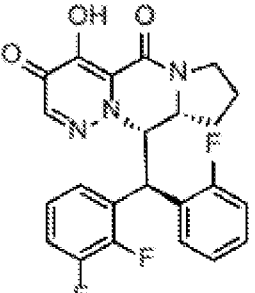
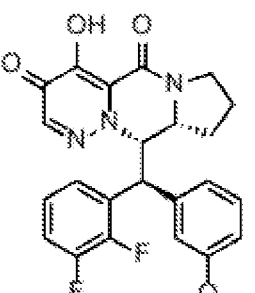
Etapas 7: (9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0129] A una solución de (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)metanosulfonato de etilo bruto (210 mg, 0,369 mmol) en DMF (6 mL) se añadió carbonato potásico (204 mg, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. 369 mmol) en DMF (6 mL) se añadió carbonato potásico (204 mg, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a RT. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener una sal de formiato de (9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (30 mg, 0,112 mmol, sólido blanco) en un 30% de rendimiento en dos etapas. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 7.88 (br s, 2 H) 7.62 (br s, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 1 H) 6.89 - 7.05 (m, 2 H) 6.82 (br t, J=8.41 Hz, 2 H) 5.83 (br d, J=8.02 Hz, 1 H) 4.52 (br s, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.62 - 3.74 (m, 1 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 1.78 - 1.98 (m, 2 H) 1.49 - 1.66 (m, 1 H). MS m/z 474.4 (MH⁺).

Tabla 1b. Pueden prepararse compuestos adicionales por el método del Ejemplo 20 utilizando reactivos disponibles comercialmente.

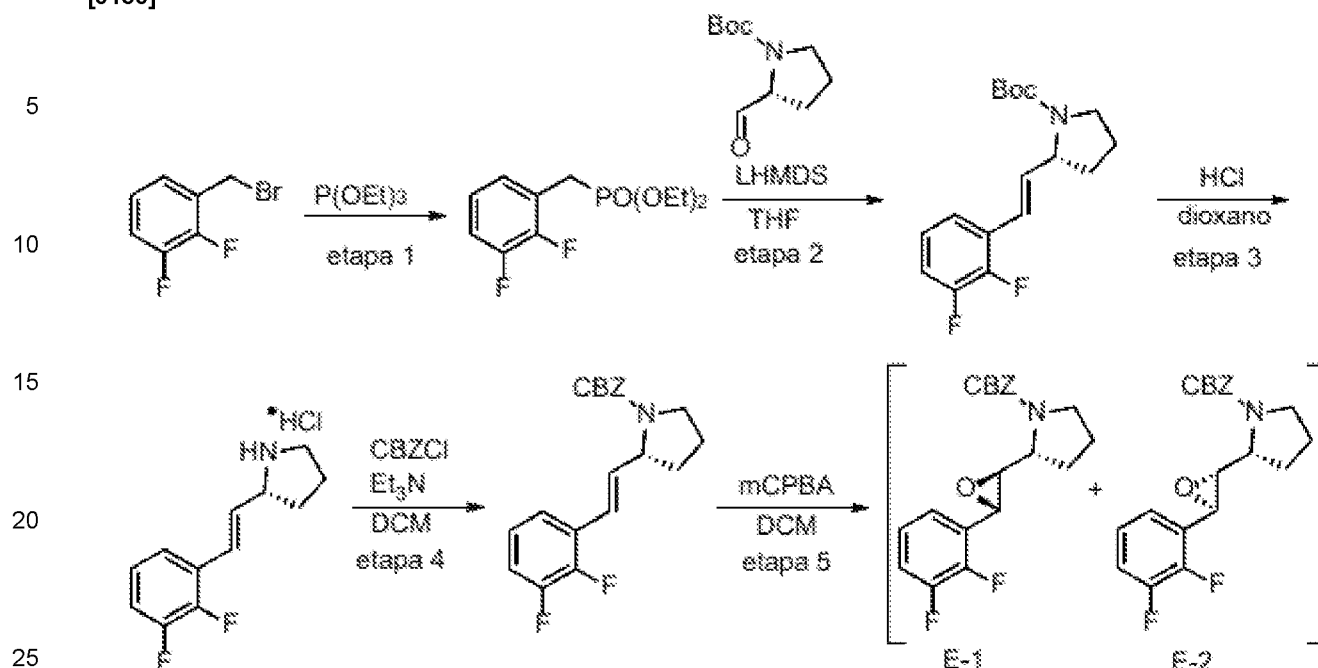
Ejemplo No.	Estructura	Masa M+H	¹ H RMN
21		474.4	(400 MHz, MeOD) δppm 7.62 - 7.86 (m, 4 H) 7.42 (s, 1 H) 6.99 (dd, J=8.58, 5.31 Hz, 2 H) 6.82 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 5.81 (dd, J=9.44, 3.57 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=9.49 Hz, 1 H) 4.45 - 4.56 (m, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.67 (td, J=11.02, 7.56 Hz, 1 H) 2.00 - 2.12 (m, 1 H) 1.77 - 1.98 (m, 2 H) 1.47 - 1.65 (m, 1 H)
22		490.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).
23		490.4	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.68 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

24		436.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.33 - 7.38 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.00 (br d, J=7.45 Hz, 1 H) 6.85 - 6.94 (m, 4 H) 6.76 - 6.85 (m, 2 H) 5.39 (br d, J=9.93 Hz, 1 H) 4.41 (br s, 1 H) 4.23 (br d, J=9.93 Hz, 1 H) 3.94 (br t, J=10.17 Hz, 1 H) 3.84 (br s, 3 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 2.01 - 2.17 (m, 1 H) 1.79 - 1.97 (m, 2 H) 1.56 - 1.66 (m, 1 H)
25		436.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.59 (d, J=7.57 Hz, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 2 H) 7.10 (t, J=7.51 Hz, 1 H) 6.87 - 7.01 (m, 3 H) 6.77 (t, J=8.39 Hz, 2 H) 5.46 (dd, J=10.29, 3.43 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.37 (br dd, J=10.46, 4.91 Hz, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 3 H) 3.57 - 3.74 (m, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.73 - 1.93 (m, 2 H) 1.42 - 1.60 (m, 1 H)
26		436.5	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.31 (d, J=8.75 Hz, 2 H) 6.96 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 6.88 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 6.79 (t, J=8.15 Hz, 2 H) 5.36 (dd, J=9.93, 3.66 Hz, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 4.24 (d, J=10.05 Hz, 1 H) 3.91 - 3.98 (m, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 3 H) 3.59 - 3.72 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 1.74 - 1.94 (m, 2 H) 1.54 - 1.68 (m, 1 H)

27		460.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.58 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 3 H) 6.93 - 7.04 (m, 1 H) 6.80 - 6.92 (m, 1 H) 6.62 (br t, J=6.98 Hz, 1 H) 5.51 (dd, J=8.75, 3.55 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 4.46 (dt, J=10.02, 5.10 Hz, 1 H) 3.91 - 3.99 (m, 1 H) 3.63 - 3.72 (m, 1 H) 2.25 - 2.31 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 4 H)
28		442.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.91 (br t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H) 6.89 - 7.02 (m, 2 H) 5.79 - 5.88 (m, 1 H) 4.98 - 5.02 (m, 1 H) 4.50-4.54 (m, 1H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.54-3.61 (m, 1 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 1.73-1.81 (m, 1 H) 1.36 - 1.46 (m, 1 H)
29		454.4	(500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.46 (s, 1 H) 7.35 (t, J=7.98 Hz, 1 H) 7.05 (br d, J=7.57 Hz, 1 H) 6.81 - 6.98 (m, 4 H) 6.72 - 6.81 (m, 1 H) 5.50 - 5.57 (m, 1 H) 4.71 (br d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.60 - 3.82 (m, 1 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 1.77 - 1.93 (m, 1 H) 1.57 - 1.77 (m, 1 H)

Compuesto E-1: (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y E-2: (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

[0130]



Etapa 1: fosfonato de dietilo (2,3-difluorobencilo)

[0131] Una mezcla de fosfito de trietilo (26,6 ml, 152 mmol) y bromuro de 2,3-difluorobencilo (18,43 ml, 145 mmol) se calentó a 145 °C durante 3 horas y después se enfrió a RT. Se añadió tolueno (~50 mL) y la mezcla se concentró para dar fosfonato de dietilo (2,3-difluorobencilo) crudo (41 g, aceite incoloro), que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. MS m/z 265.3 (MH⁺).

Etapa 2: (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[0132] Se añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 26,3 mL, 26,3 mmol) a una disolución de 2,3-difluorobenzilfosfonato de dietilo (7,13 g, 25,1 mmol) en THF (84 mL) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se añadió 2-formilpirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,0 g, 25,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó en baño de hielo durante 1 h y luego se calentó lentamente a RT durante 1 h y luego se agitó durante 2 h adicionales a RT. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,87 g, sólido blanco) en un 88% de rendimiento. MS m/z 254.3 (M-tBu+H).

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

[0133] Se añadió una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 19,6 ml, 78 mmol) a (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,07 g, 19,6 mmol) a RT y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para dar clorhidrato de (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidina crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 210.2 (MH⁺).

Etapa 4: (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0134] Se añadió gota a gota cloroformato de bencilo (3,1 ml, 21,6 mmol) a una solución de trietilamina (6,84 ml, 49,1 mmol) y clorhidrato de (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidina (4,11 g, 19,6 mmol) en DCM (98 ml) a 0 °C y se dejó que la mezcla se calentara hasta RT y se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se diluyó con DCM adicional, se lavó sucesivamente con agua y después con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6,67 g, aceite incoloro) en un 99% de rendimiento en dos etapas. MS m/z 344.3 (MH⁺).

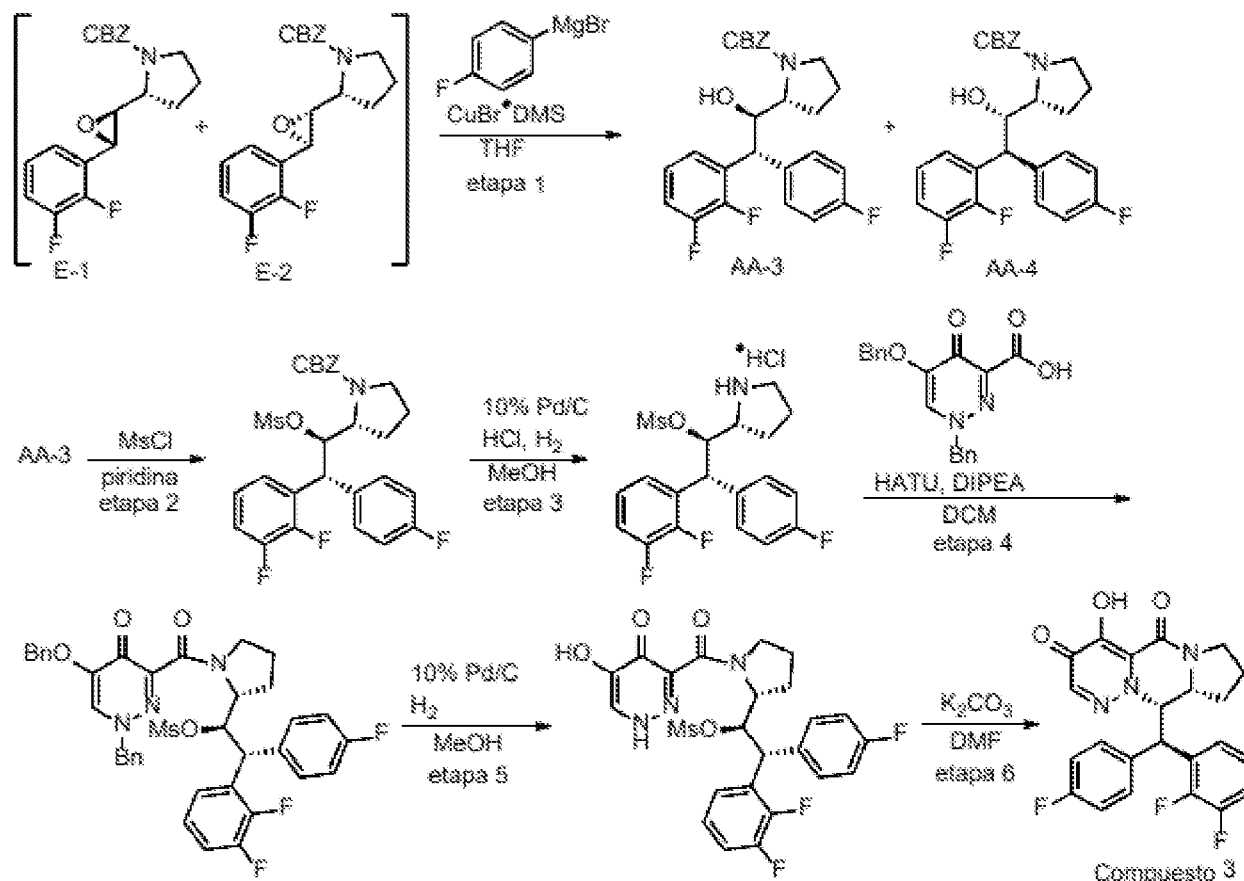
Etapa 5: E-1: (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y E-2: (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

[0135] Al (R,E)-2-(2,3-difluorostiril)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (5,9 g, 17,2 mmol) en DCM (286 mL) se añadió mCPBA (21,2 g, 86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La reacción se extinguió con agua

y se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó una mezcla inseparable de (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (E-1) y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (E-2) (5.16 g, aceite incoloro) en un 84% de rendimiento. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

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

[0136]



Etapa 1: (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

[0137] Se añadió complejo sulfuro de dimetilo-bromuro de cobre(I) (286 mg, 1.39 mmol) a una mezcla de (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1.39 mmol) en THF (8 mL) a RT. Enfriado a entre -20 y -30 °C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (1,0 M en THF, 8,35 mL, 8,35 mmol). Se agitó 10 min y se dejó templar a 0 °C. Se añadieron 2 equiv más de (4-fluorofenil)bromuro de magnesio y se agitó otros 30 min. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (88 mg, aceite incoloro, eluido en primer lugar) con un rendimiento del 14% y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, eluido en segundo lugar) con un rendimiento del 55%. MS m/z 456.4 (MH^+).

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

[0138] A una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (88 mg, 0,19 mmol) en piridina (2,5 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,23 mL, 2,9 mmol). Tras 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y

agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (85 mg) en un 82% de rendimiento. MS m/z 534.5 (MH⁺).

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

[0139] Se purgó con nitrógeno una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (85 mg, 0,16 mmol) en metanol (4 mL) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,080 mL, 0,32 mmol). Se añadió paladio sobre carbono al 10% (68 mg, 0,064 mmol) y se unió un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente a RT bajo un balón de hidrógeno. Después de 2H, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar clorhidrato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 400.4 (MH⁺).

Etapa 4: Metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benzoxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)etilo

[0140] Se añadieron Base de Huenig (0,11 mL, 0,62 mmol) y HATU (77 mg, 0,20 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (57 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 mL) a RT. Se agitó a RT durante 15 min, y después se añadió una solución de clorhidrato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo (62 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 mL) y 2 equiv de base de Huenig. La mezcla se agitó a RT durante 30 min. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)metanosulfonato de etilo (100 mg) en un 90% de rendimiento. MS m/z 718.6 (MH⁺).

Etapa 5: Metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo

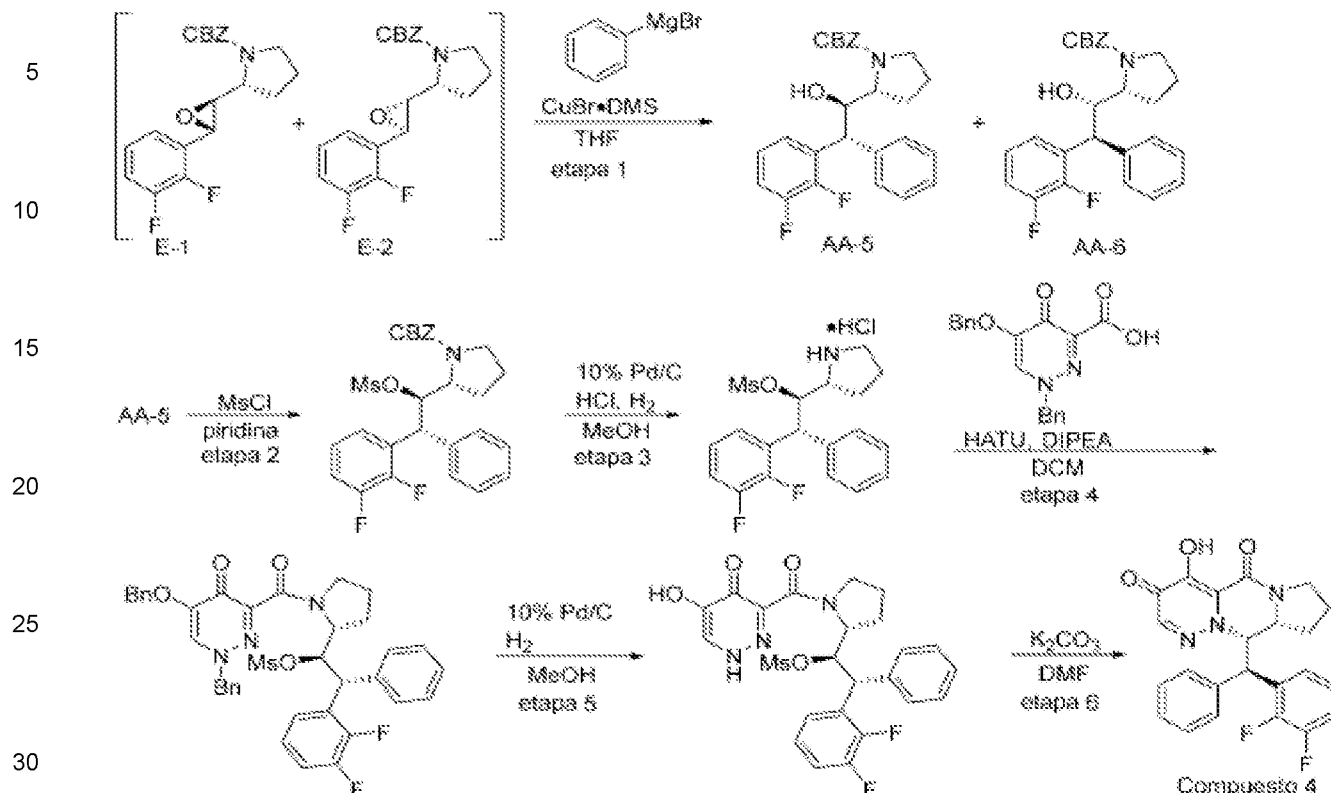
[0141] Se purgó con nitrógeno una solución de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)metanosulfonato de etilo (100 mg, 0,139 mmol) en metanol (6 mL). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (59 mg) y se fija un balón de hidrógeno. El matraz se evacuó y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y después se agitó enérgicamente durante 1h a RT bajo un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 538.3 (MH⁺).

Etapa 6: (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0142] A una solución de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo bruto (74 mg, 0,138 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato potásico (76 mg, 0,551 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. 138 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato potásico (76 mg, 0,551 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a RT. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener una sal de formiato de (9aR,10S)-10-((R)-2-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (24 mg, 0,049 mmol, sólido blanco) en un 36% de rendimiento en dos etapas. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (ddt, J = 38.5, 18.2, 6.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.51 (qd, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H). MS m/z 442.4 (MH⁺).

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

[0143]



Etapa 1: (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

[0144] Se añadió complejo sulfuro de dimetil-bromuro de cobre(I) (3,65 g, 17.7 mmol) a una mezcla de (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (5,8 g, 16,1 mmol) en THF (161 mL) a RT. Enfriado a entre -20 y -30 °C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de fenilmagnesio (1,0 M en THF, 97 mL, 97 mmol). Se agitó 10 min y se dejó que la temperatura se calentara hasta 0 °C y se agitó durante 1 h más. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, eluido en primer lugar) con un rendimiento del 13% y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,5 g, eluido en segundo lugar) con un rendimiento del 35%. MS m/z 438.5 (MH^+).

Etapa 2: (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[0145] A una disolución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-hidroxi-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato (900 mg, 2,06 mmol) en piridina (21 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,92 mL, 24,7 mmol). Tras 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (700 mg) en un 66% de rendimiento. MS m/z 516.5 (MH^+).

Etapa 3: Clorhidrato de metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)etilo

[0146] Se purgó con nitrógeno una disolución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)-2-feniletil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 1,36 mmol) en metanol (27 mL) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,68 mL, 2,7 mmol). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (722 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenoó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente a RT bajo un balón de hidrógeno. Tras 30 min, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar clorhidrato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 382.4 (MH^+).

Etapas 4: Metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benzoiloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-feniletilo

5 **[0147]** Se añadieron Base de Huenig (0,95 mL, 5,46 mmol) y HATU (674 mg, 1,77 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (559 mg, 1,5 mmol) en DCM (7 mL) a RT. Se agitó a RT durante 15 min, y después se añadió una solución de clorhidrato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-fenil-1-((R)-pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo (570 mg, 1,36 mmol) en DCM (2 mL) y 1,1 equiv de base de Huenig. La mezcla se agitó a RT durante 1 h. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-feniletil metanosulfonato (900 mg) en un 94% de rendimiento. MS m/z 700.6 (MH⁺).

15 *Etapas 5: Metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-feniletilo*

20 **[0148]** Se purgó con nitrógeno una solución de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-feniletil metanosulfonato (900 mg, 1,29 mmol) en metanol (26 mL). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (684 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente durante 1 h a RT bajo un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-feniletilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 520.4 (MH⁺).

25 *Etapas 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona*

30 **[0149]** A una disolución de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-feniletil metanosulfonato bruto (670 mg, 1,29 mmol) en DMF (13 mL) se añadió carbonato potásico (535 mg, 3,87 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. 29 mmol) en DMF (13 mL) se añadió carbonato potásico (535 mg, 3,87 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a RT. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (259 mg, 0,606 mmol, sólido blanco) en un 47% de rendimiento en dos etapas. (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (ddt, J = 16.0, 13.4, 8.1 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 2H), 1.92 (ddt, J = 30.6, 12.3, 6.1 Hz, 2H), 1.74 (q, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 11.6, 6.6 Hz, 1H). MS m/z 424.4 (MH⁺).

40 *Compuesto S. (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona*

45

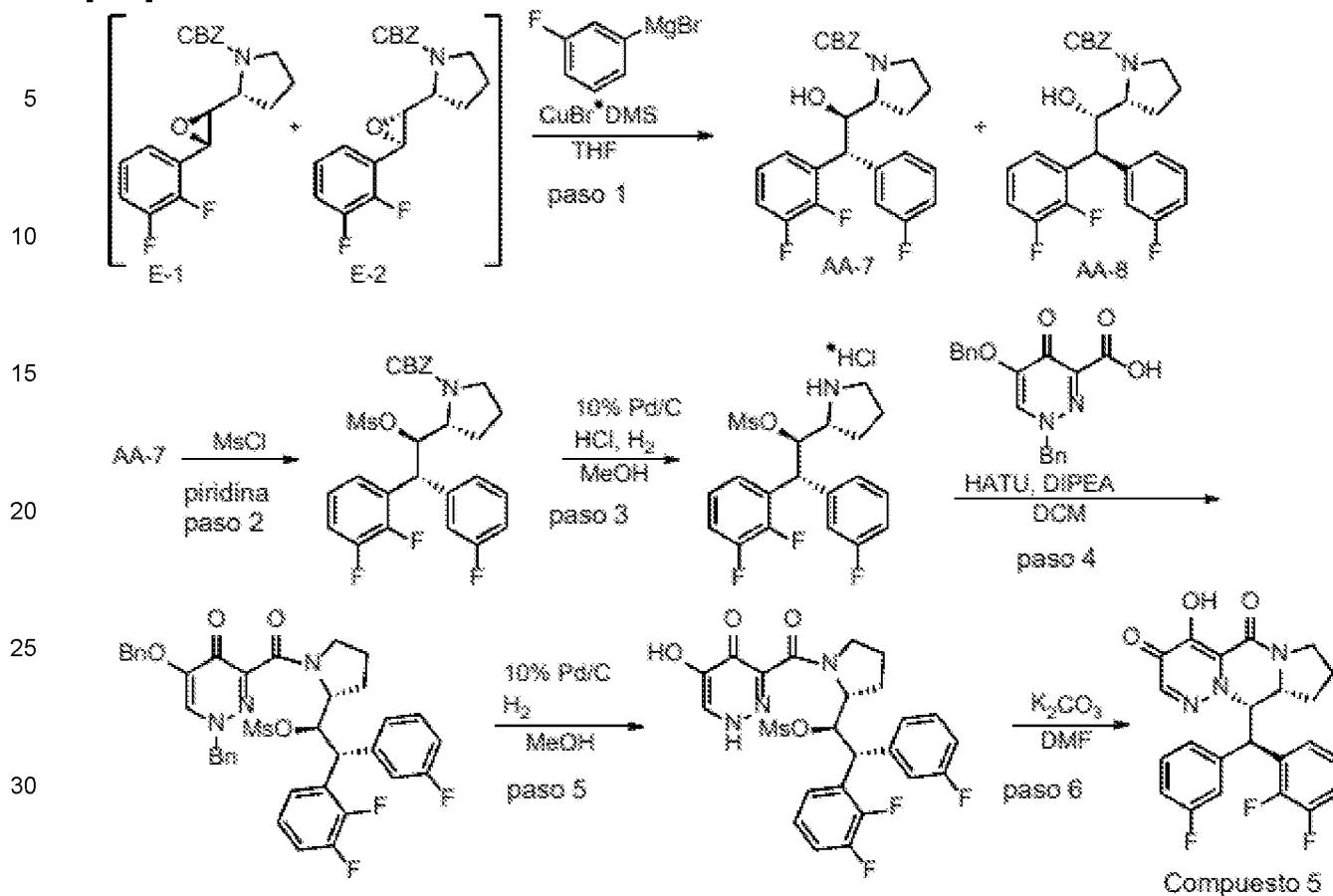
50

55

60

65

[0150]



Etapa 1: (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi)etilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi)etilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo.

[0151] Se añadió complejo sulfuro de dimetil-bromuro de cobre(I) (2,83 g, 13,8 mmol) a una mezcla de (R)-2-((2S,3S)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo y (R)-2-((2R,3R)-3-(2,3-difluorofenil)oxiran-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,95 g, 13,8 mmol) en THF (120 mL) a RT. Enfriado a entre -20 y -30 °C en un baño de acetona con adiciones periódicas de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (1,0 M en THF, 55,1 mL, 55,1 mmol). Se agitó 10 min y se dejó que la temperatura se calentara hasta 0 °C y se agitó 15 min más. Se añadieron 2 equiv más de (3-fluorofenil)bromuro de magnesio y se agitó otros 30 min. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi)etilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, aceite incoloro, eluido en primer lugar) con un rendimiento del 10% y (R)-2-((1S,2S)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi)etilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (3,2 g, eluido en segundo lugar) con un rendimiento del 51%. MS m/z 456.4 (MH^+).

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

[0152] A una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-hidroxi)etilpirrolidin-1-carboxilato (1,4 g, 1,38 mmol) en piridina (20 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,62 mL, 20,7 mmol). Tras 5 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1N, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (575 mg) en un 78% de rendimiento. MS m/z 534.4 (MH^+).

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

[0153] Se purgó con nitrógeno una solución de (R)-2-((1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((metilsulfonil)oxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (575 mg, 1,08 mmol) en metanol (15 mL) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,54 mL, 2,2 mmol). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (459 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el

matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente a RT bajo un balón de hidrógeno. Tras 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar clorhidrato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 400.4 (MH⁺).

Etapas 4: Metanosulfonato de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)etilo

[0154] Se añadieron Base de Huenig (0,75 mL, 4,3 mmol) y HATU (532 mg, 1,40 mmol) a una solución de clorhidrato de ácido 1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (398 mg, 1,18 mmol) en DCM (6 mL) a RT. Se agitó a RT durante 15 min, y después se añadió una solución de clorhidrato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo (430 mg, 1,08 mmol) en DCM (6 mL) y 1,1 equiv de base de Huenig. La mezcla se agitó a RT durante 1 h. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/EtOH/heptano) proporcionó (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)metanosulfonato de etilo (735 mg) en un 95% de rendimiento. MS m/z 718.6 (MH⁺).

Etapas 5: Metanosulfonato de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)etilo

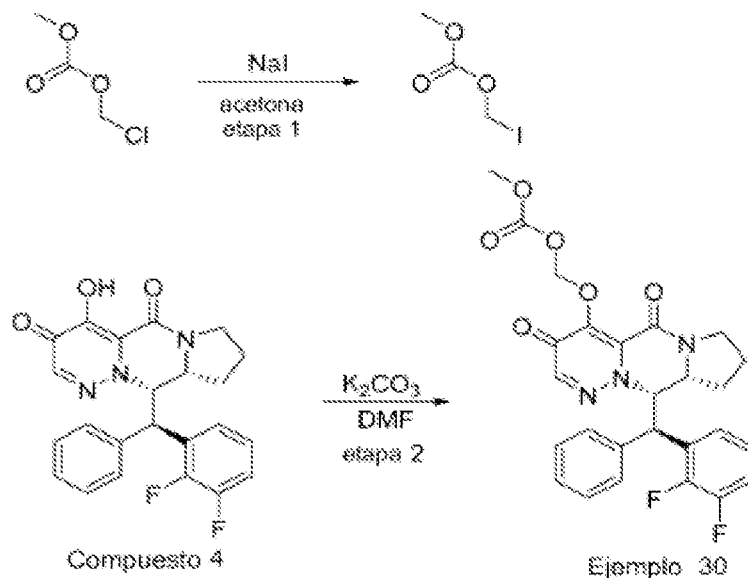
[0155] Se purgó con nitrógeno una solución de (1R,2R)-1-((R)-1-(1-bencil-5-(benciloxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)metanosulfonato de etilo (735 mg, 1,02 mmol) en metanol (15 mL). Se añade un 10% de paladio sobre carbono (436 mg) y se fija un balón de hidrógeno. Se evacuó el matraz y se rellenó con hidrógeno (3 veces) y, a continuación, se agitó enérgicamente durante 1 h a RT bajo un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo crudo, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 538.5 (MH⁺).

Etapas 6: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0156] A una disolución de (1R,2R)-2-(2,3-difluorofenil)-2-(3-fluorofenil)-1-((R)-1-(5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carbonil)pirrolidin-2-il)metanosulfonato de etilo bruto (550 mg, 1,02 mmol) en DMF (20 mL) se añadió carbonato potásico (566 mg, 4,09 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. 0,2 mmol en DMF (20 mL) se añadió carbonato potásico (566 mg, 4,09 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a RT. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (252 mg, 0,571 mmol, sólido blanco) en un 56% de rendimiento en dos etapas. (400 MHz, MeOD) δppm 7.74 (br t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.37 (br s, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 6.72 - 6.81 (m, 2 H) 5.81 (dd, J=9.61, 3.59 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 3.65 (td, J=11.25, 7.38 Hz, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 1.95 - 2.03 (m, 1 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.50 (qd, J=11.67, 6.80 Hz, 1 H). MS m/z 442.4 (MH⁺).

Ejemplo 30. Metilcarbonato de (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a, 10-hexahidro-7H-pirrololo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0157]

*Etapa 1. metilcarbonato de iodometil*

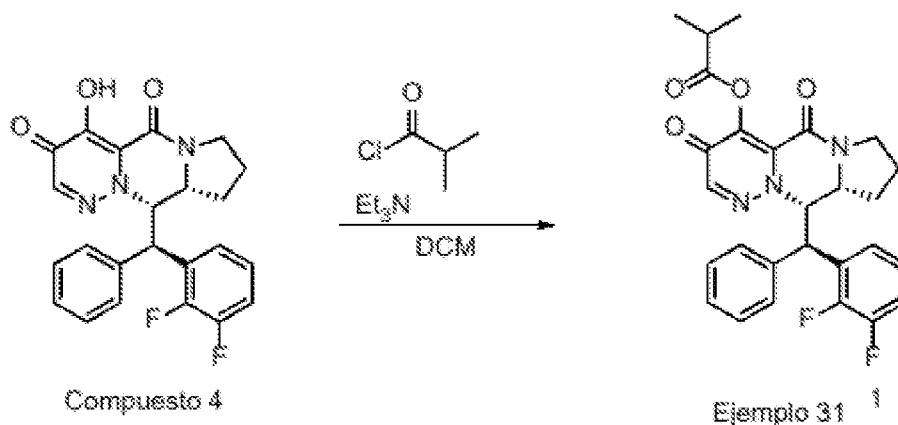
[0158] Se añadió yoduro sódico (1,81 g, 12 mmol) a una solución de metilcarbonato de clorometil (1 g, 8 mmol) en acetona (4 ml). A continuación, la suspensión amarilla se agitó a 40 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y tiosulfato sódico acuoso y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar metilcarbonato de iodometil bruto (1,27 g, 5,88 mmol, 73 % de rendimiento) como aceite amarillo. Se utiliza sin más purificación.

Etapa 2. Metilcarbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a, 10-hexahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

[0159] Se añadieron carbonato potásico (499 mg, 3,61 mmol) y metilcarbonato de iodometil (520 mg, 2,41 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (510 mg, 1,21 mmol) en DMF (Volumen: 8,6 mL) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a RT durante otra hora. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener metilcarbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (367 mg, 0,710 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 59%. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.81 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.71 - 5.65 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.85 (t, J = 2.2 Hz, 3H), 3.78 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H). MS m/z 512.4 (MH⁺).

Ejemplo 31. Isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a, 10-hexahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

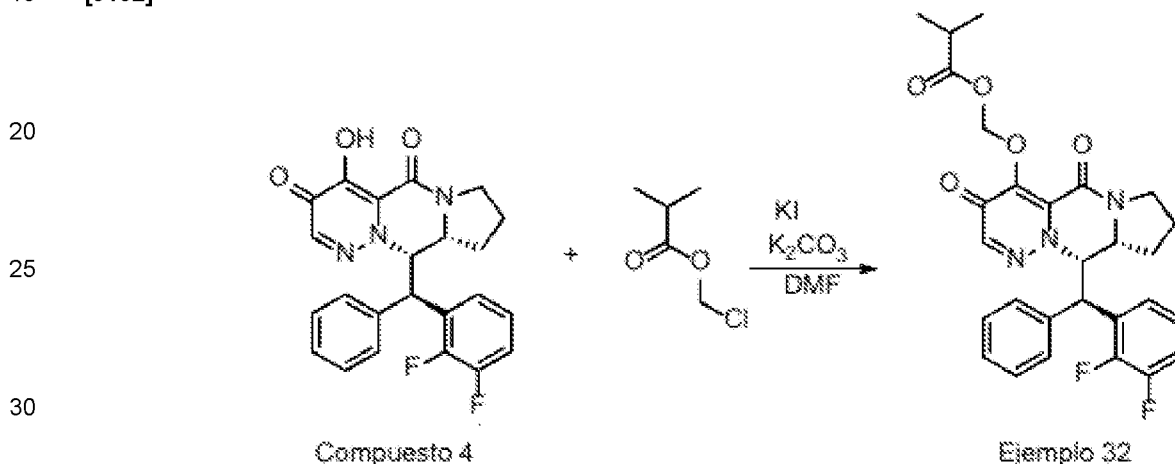
[0160]



[0161] A una disolución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (40 mg, 0.094 mmol) en DCM (1 mL) se añadió trietilamina (0,040 mL, 0,28 mmol) seguida de cloruro de isobutirilo (0,020 mL, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-iloxi)metilo (26 mg, 0.052 mmol, sólido blanco) en un 55% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (dddd, J = 21.7, 15.9, 11.5, 4.8 Hz, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 10.1, 4.9 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 2.77 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.22 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 6H). MS m/z 494.5 (MH⁺).

Ejemplo 32. Isobutirato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a, 10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-iloxi)metilo.

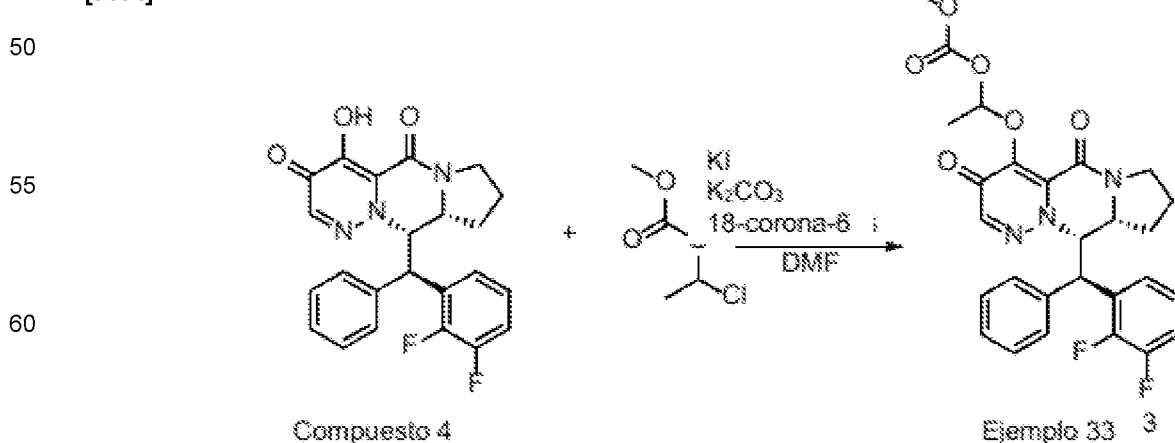
[0162]



[0163] Se añadieron carbonato potásico (118 mg, 0.85 mmol), yoduro potásico (141 mg, 0.85 mmol) y clorometil isobutirato (116 mg, 0.85 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (60 mg, 0.142 mmol) en DMF (Volumen: 1,4 mL) a RT. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-iloxi)isobutirato de metilo (19 mg, 0.036 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 25%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 5.84 - 5.67 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.67 - 3.38 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 2H), 1.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.17 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 6H). MS m/z 524.3 (MH⁺).

Ejemplo 33. Etilcarbonato de 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-iloxi)metilo.

[0164]

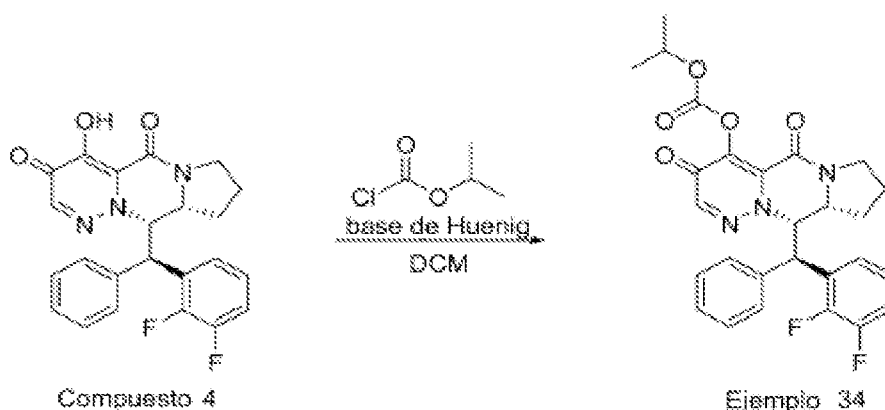


[0165] Se añadieron carbonato potásico (98 mg, 0.71 mmol), yoduro potásico (118 mg, 0.71 mmol), 18-crown-6 (12 mg,

0,05 mmol) y 1-cloroetil metil carbonato (98 mg, 0,71 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (50 mg, 0,118 mmol) en DMF (Volumen: 1 mL) a RT. Se agita a 60 °C durante 4 h. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener etilcarbonato de 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo (12 mg, 0,022 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 19%. ¹H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.40 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.70 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 10.1, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.64 (td, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.51 - 1.40 (m, 1H). MS m/z 526.3 (MH⁺).

Ejemplo 34: Carbonato de isopropilo de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a, 10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

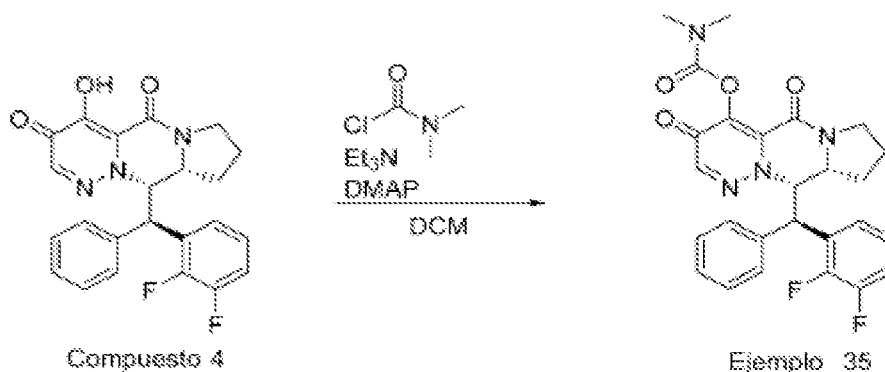
[0166]



[0167] A una disolución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (60 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 mL) se añadió base de Huenig (0,074 mL, 0,43 mmol) seguida de clorocarbonato de isopropilo (0,18 mL, 0,43 mmol). 14 mmol) en DCM (2 mL) se añadió base de Huenig (0,074 mL, 0,43 mmol) seguida de clorocarbonato de isopropilo (0,18 mL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a RT y, a continuación, se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo isopropilcarbonato (17 mg, 0,032 mmol.032 mmol, sólido blanco) en un 23% de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.86 (br t, J=6.92 Hz, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.17 (m, 3 H) 6.88 - 6.95 (m, 2 H) 5.82 (dd, J=10.23, 3.37 Hz, 1 H) 4.90 (dt, J=12.44, 6.13 Hz, 1 H) 4.54 - 4.59 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 1 H) 3.45 - 3.63 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.65 - 1.83 (m, 1 H) 1.18 - 1.37 (m, 7 H). MS m/z 510.4 (MH⁺).

Ejemplo 35: Dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a, 10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

[0168]

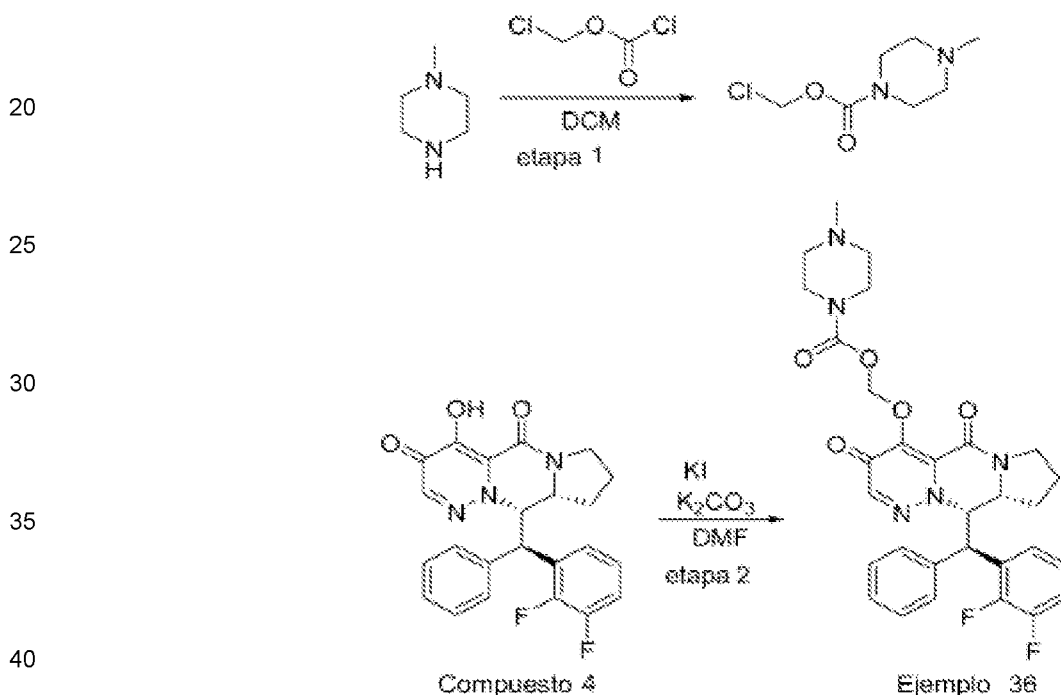


[0169] A una disolución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-

pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (50 mg, 0,12 mmol) en DCM (1,2 mL) se añadió trietilamina (0,13 mL, 0,95 mmol) seguida de DMAP (7 mg, 0,06 mmol) y dimetilcarbamol (0,06 mmol). 12 mmol) en DCM (1,2 mL) se añadió trietilamina (0,13 mL, 0,95 mmol) seguida de DMAP (7 mg, 0,06 mmol) y cloruro dimetilcarbámico (0,065 mL, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il dimetilcarbomato (32 mg, 0,064 mmol, sólido blanco) en un 54% de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.72 (br m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 5.81 (br m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (br m, 1H), 3.15 (br s, 3H), 3.02 (br s, 3H), 2.01 (br m, 2H), 1.85 (br m, 1H), 1.49 (br m, 1H). MS m/z 495.3 (MH⁺).

Ejemplo 36. 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0170]



Etapa 1: Clorometil 4-metilpiperazina-1-carboxilato

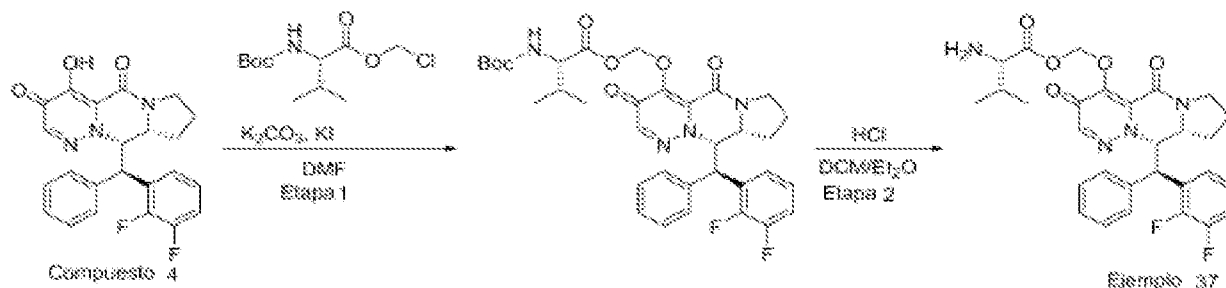
[0171] A una solución de 1-metilpiperazina (0,51 mL, 4,6 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió clorometil carbonocloridato (0,2 mL, 2,25 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se extinguió con solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar clorometil 4-metilpiperazina-1-carboxilato crudo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS m/z 193.5 (MH⁺).

Etapa 2. 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0172] Se añadieron carbonato potásico (118 mg, 0,85 mmol), yoduro potásico (94 mg, 0,57 mmol) y 4-metilpiperazina-1-carboxilato de clorometilo (109 mg, 0,57 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (60 mg, 0,142 mmol) en DMF (1 mL) a RT. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió clorometil 4-metilpiperazina-1-carboxilato (109 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por SFC (CO₂/MeOH). Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)4-metilpiperazin-1-carboxilato de metilo (8 mg, 0,013 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 9%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 7.01 - 6.85 (m, 2H), 5.83 - 5.70 (m, 2H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.54 (td, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.30 (s, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.30 (ddd, J = 17.8, 15.4, 9.0 Hz, 1H). MS m/z 580.4 (MH⁺).

Ejemplo 37. L-valinato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0173]



Etapa 1. (terc-butoxicarbonil)-L-valinato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

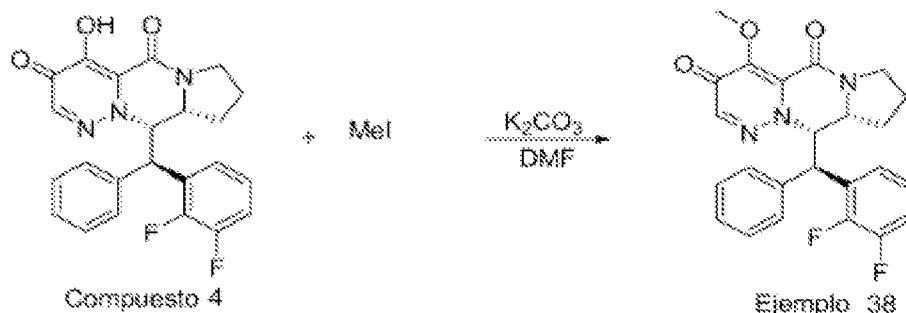
[0174] A una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a, 10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (80 mg, 0,19 mmol) en DMF (Volumen: 1,8 mL) se añadió K_2CO_3 (78 mg, 0,57 mmol), y KI (94 mg, 0,57 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió clorometil (terc-butoxicarbonil)-L-valinato (151 mg, 0,57 mmol). La reacción se agitó a rt durante una noche y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) proporcionó (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil (terc-butoxicarbonil)-L-valinato (90 mg) en un 73% de rendimiento. MS m/z 654.2 (MH⁺).

Etapa 2. L-valinato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0175] A una solución de (((9aR,10S)-10-(bis(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil (terc-butoxicarbonil)-L-valinato (90 mg, 0,138 mmol) en dioxano (Volumen: 460 µl) a 0 °C se añadió gota a gota HCl (4,0 M en dioxano, 0,7 mL, 2,8 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a 0 °C y se mantuvo a 0 °C durante toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar una sal de formiato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)L-valinato de metilo (14 mg) en un 14% de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.74 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 5.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.73 (m, J = 6 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7 Hz, 3H). MS m/z 553.3 (M+1).

Ejemplo 38: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0176]

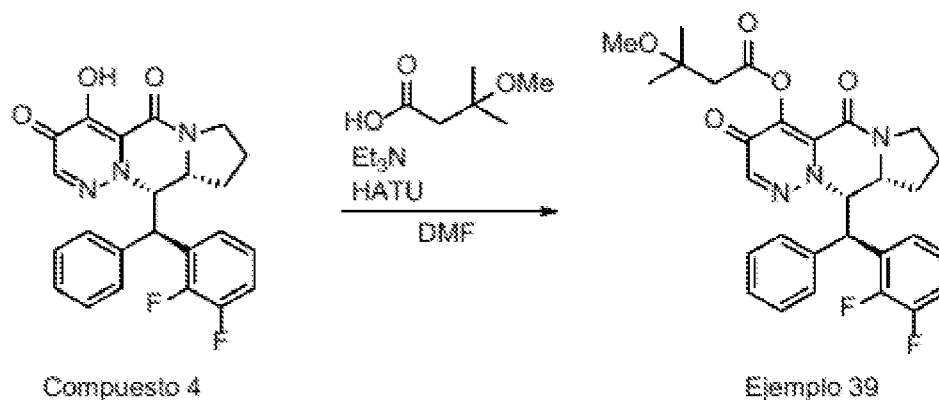


[0177] Se añadieron carbonato potásico (49 mg, 0,35 mmol) y yodometano (67 mg, 0,47 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2'-4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (Volumen: 1 mL) a RT. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-metoxi-8,9,9a,10-

tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (20 mg, 0,046 mmol, sólido blanco) en un 39% de rendimiento. ¹H NMR del monohidrato (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.52-7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 10.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 3H). MS m/z 438.2 (MH⁺).

Ejemplo 39: 3-metoxi-3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

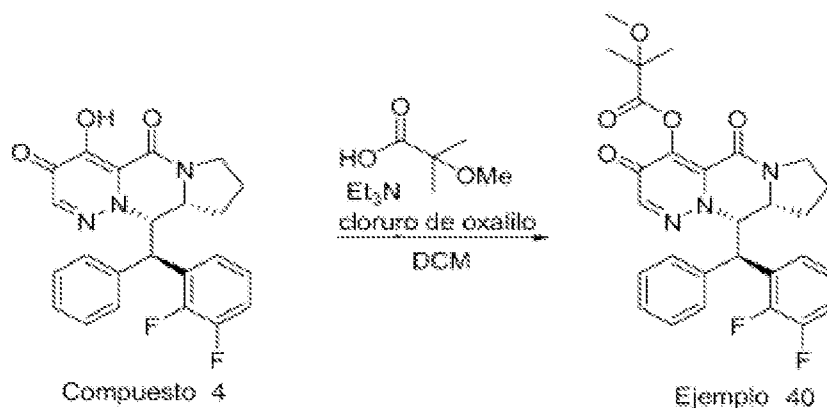
[0178]



[0179] Se añadieron Base de Huenig (0,10 mL, 0,57 mmol) y HATU (70 mg, 0,18 mmol) a una solución de ácido 3-metoxi-3-metilbutanoico (21 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 mL) a RT. Se agitó a RT durante 15 min, después se añadió una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (60 mg, 0,14 mmol) y base de Huenig (0,027 mL, 0,16 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo-3-metoxi-3-metilbutanoato (5 mg, 0,00 mmol). 008 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 6%. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-d4) δ 7.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.36 (s, 3H, solapado), 2.90 (s, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 6H). MS m/z 538.2 (MH⁺).

Ejemplo 40: 2-metoxi-2-metilpropanoato de (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

[0180]

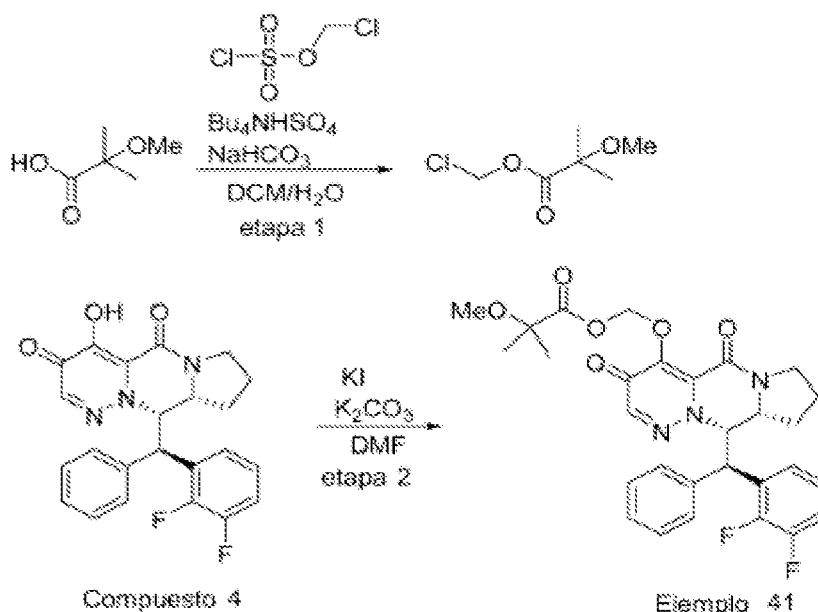


[0181] Una mezcla de ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico (56 mg, 0,47 mmol) y cloruro de oxalilo (115 µl, 1,31 mmol) se calentó suavemente durante 5 min a 50 °C. La mezcla se mantuvo a rt durante 1 h y después a 40 °C durante 30 min. El exceso de cloruro de oxalilo se eliminó a presión reducida. El residuo se añadió a una disolución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (40 mg, 0,094 mmol) y trimetilamina (0,040 mL, 0,28 mmol) en DCM (1 mL) y se agitó a rt durante 2 días. 094 mmol) y trimetilamina (0,040 mL, 0,28 mmol) en DCM (1 mL) y se agitó a rt durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-

difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il-2-metoxi-2-metilpropanoato (28 mg, 0,052 mmol.052 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 56%. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 3H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.67 - 4.40 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.49 (td, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.32 - 1.11 (m, 1H). MS m/z 524.3 (MH⁺).

Ejemplo 41. 2-metoxi-2-metilpropanoato de (((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

[0182]



Etapla 1: 2-metoxi-2-metilpropanoato de clorometilo

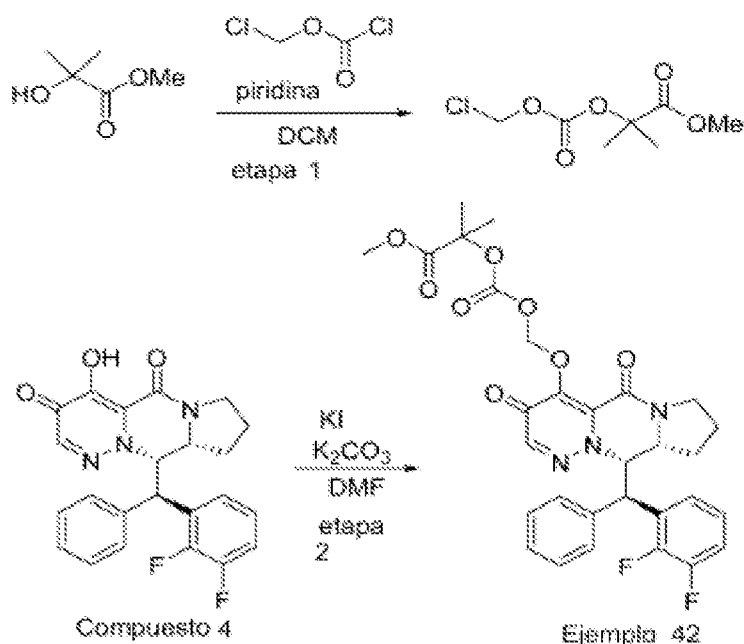
[0183] Una mezcla de ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico (1 g, 8,5 mmol), NaHCO₃ (2,84 g, 33,9 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,287 g, 0,847 mmol) y sulfocloridato de clorometilo (0,942 mL, 9,31 mmol) en 20 mL de agua: diclorometano (1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó al vacío para producir clorometil-2-metoxi-2-metilpropanoato crudo (1 g, líquido incoloro) que se utilizó sin purificación adicional.

Etapla 2. 2-metoxi-2-metilpropanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo.

[0184] Se añadieron carbonato potásico (118 mg, 0,85 mmol), yoduro potásico (141 mg, 0,85 mmol) y 2-metoxi-2-metilpropanoato de clorometilo (142 mg, 0.85 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (60 mg, 0,142 mmol) en DMF (1,4 mL) a RT. La mezcla se agitó durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)2-metoxi-2-metilpropanoato de metilo (8 mg, 0.015 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 10%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.25 (m, 3H), 7.17 - 6.95 (m, 3H), 6.99 - 6.84 (m, 2H), 5.85-5.69 (m, 2H), 5.68 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 2H), 3.68 - 3.41 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.86 (dt, J = 12.3, 6.5 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 17.2, 13.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H). MS m/z 554.3 (MH⁺).

Ejemplo 42. 2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo.

[0185]



Etapa 1. 2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo

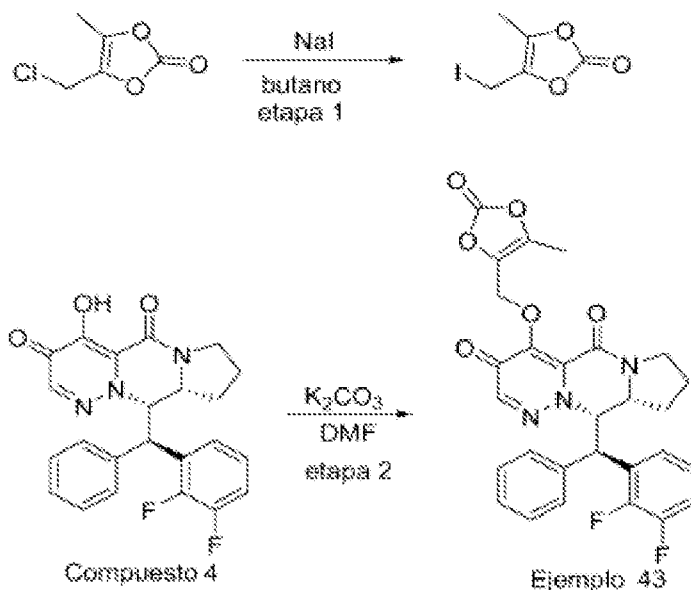
[0186] A una solución de clorometil carbonocloridato (600 mg, 4,65 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió piridina ((0,5 mL, 1,3 mmol) y 2-hidroxi-2-metilpropanoato de metilo (600 mg, 5,08 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a RT durante 2 h. La reacción se extinguió con solución acuosa de HCl 2N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo crudo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2. 2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo.

[0187] Se añadieron carbonato potásico (118 mg, 0,85 mmol), yoduro potásico (94 mg, 0,57 mmol) y 2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo (30 mg, 0,14 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (60 mg, 0,142 mmol) en DMF (0,5 mL) a RT. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener 2-((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato (9 mg, 0,015 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 11%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, J = 23.5 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.84 - 5.58 (m, 3H), 4.50 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.68 (m, 5H), 1.88 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.29 (s, 1H). MS m/z 598.2 (MH⁺).

Ejemplo 43: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0188]



Etapa 1. 4-(iodometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

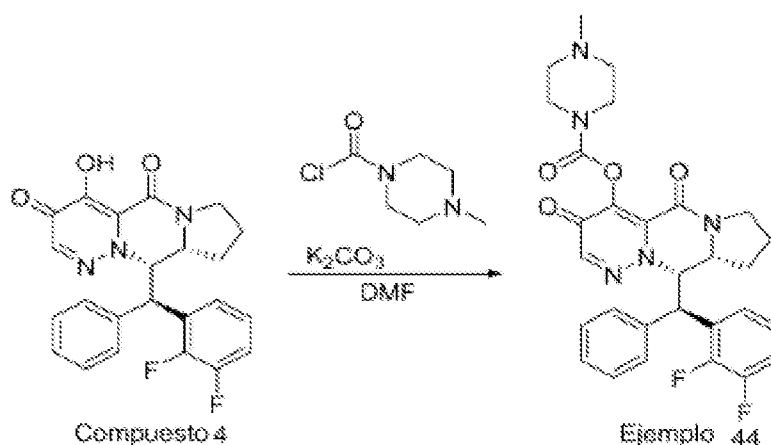
[0189] A una solución de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (500 mg, 3,37 mmol) en butanona (10 mL) a RT se añadió yoduro sódico (1,51 g, 10,1 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 90 min. La reacción se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 4-(yodometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (622 mg, 2,59 mmol) en un 77% de rendimiento. MS m/z 241.0 (MH⁺).

Etapa 2: (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona

[0190] Se añadieron carbonato potásico (41 mg, 0,30 mmol) y 4-(yodometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (57 mg, 0,24 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) a RT. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-3,5-diona (32 mg, 0,059 mmol, sólido blanco) con un rendimiento del 50%. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 10.0, 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.68 (td, J = 12.1, 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.97 (dt, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H). MS m/z 536.2 (MH⁺).

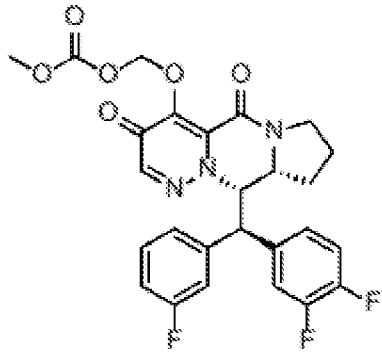
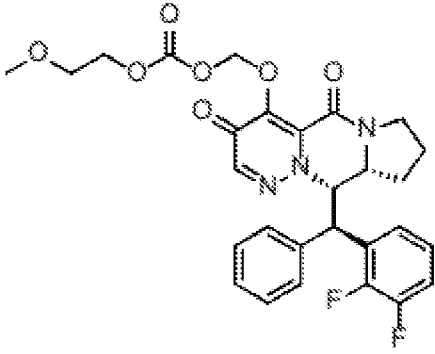
Ejemplo 44: 4-metilpiperazin-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazina-4-ilo

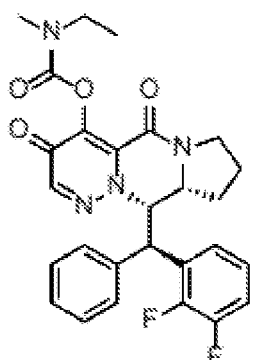
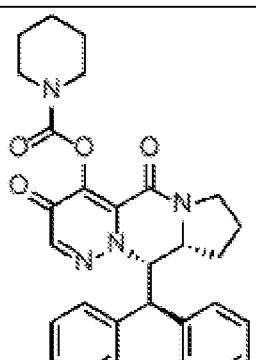
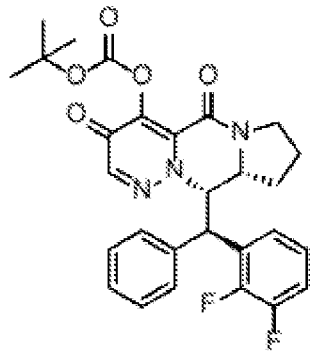
[0191]

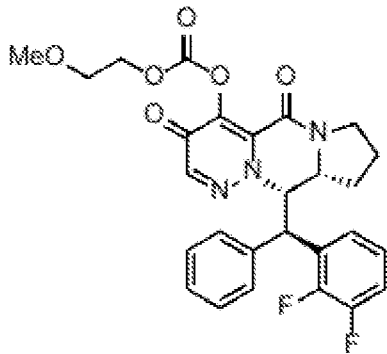
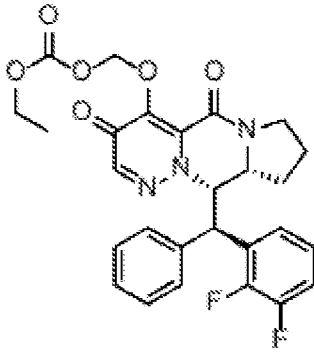
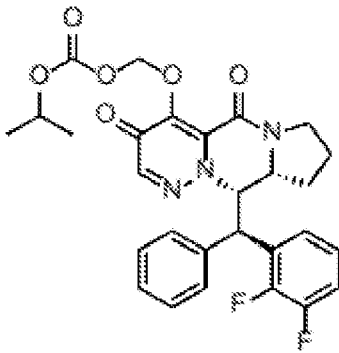


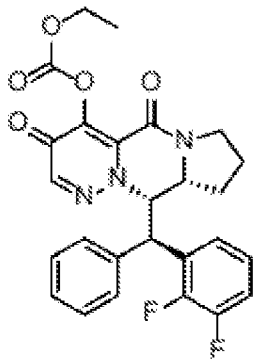
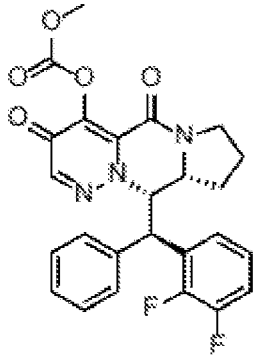
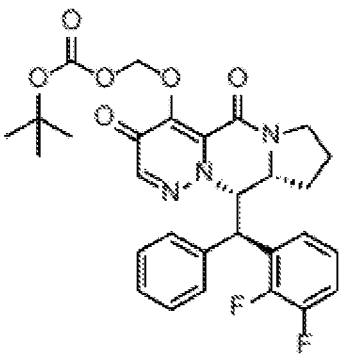
[0192] Se añadieron carbonato potásico (98 mg, 0,71 mmol) y cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (58 mg, 0,35 mmol) a una solución de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona (60 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,5 mL) a RT. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de 1 micra y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del producto se combinaron, congelaron y liofilizaron para obtener (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrollo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il 4-metilpiperazina-1-carboxilato (63 mg, 0,11 mmol, sólido blanco) en un 81% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.70 (br s, 1 H) 7.45 (br s, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.04 - 7.20 (m, 3 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 5.81 (br s, 1 H) 4.64 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.68 - 3.89 (m, 3 H) 3.43 - 3.66 (m, 3 H) 2.70 (br s, 4 H) 2.44 (br s, 3 H) 1.92 - 2.08 (m, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.47 (br s, 1 H). MS m/z 550.5 (MH⁺).

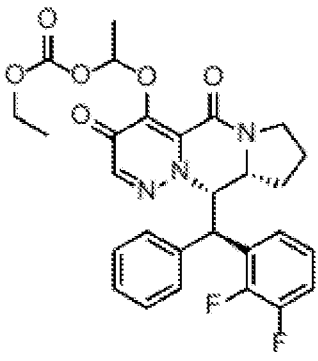
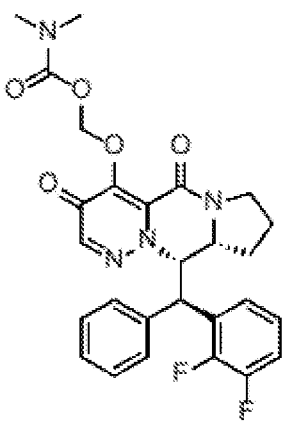
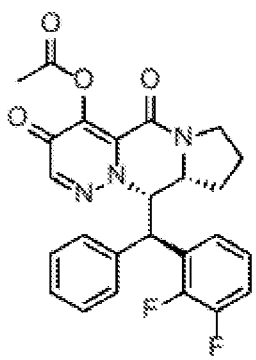
Tabla 1c. Pueden prepararse ejemplos adicionales por los métodos anteriores utilizando los reactivos disponibles comercialmente y los Compuestos 2-5.

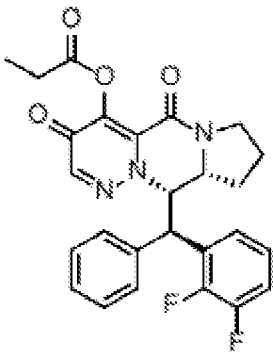
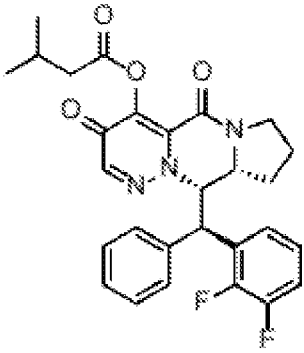
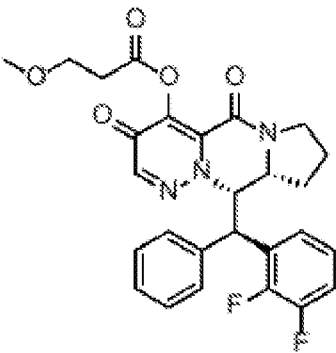
Ejemplo No.	Estructura	Preparado por el método de:	Masa M+H	¹ H NMR
45		Ejemplo 30	530.4	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.32 - 5.29 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H).
46		Ejemplo 32	556.3	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.74 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 6 Hz), 5.77 (m, 1H), 5.74 (d, 1H, J = 6 Hz), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.63 (m,

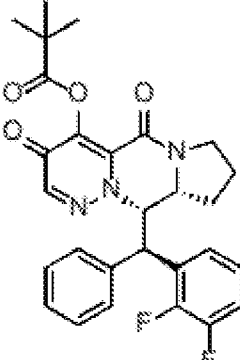
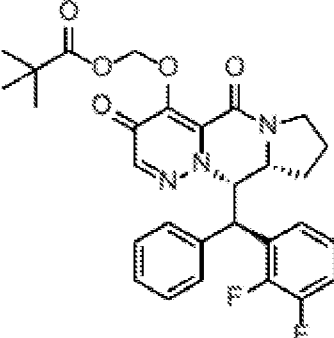
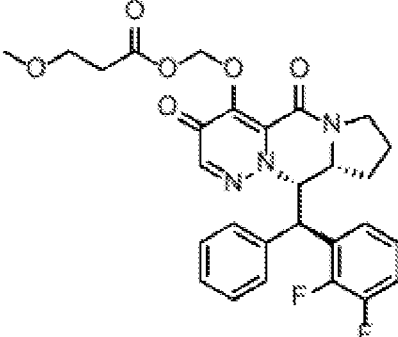
				1H), 3.40 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).
47		Ejemplo 35	509.3	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.72 (br m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.82 (br m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (br m, 1H), 3.53 (br m, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.13 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.02 (br m, 2H), 1.86 (br m, 1H), 1.50 (br m, 1H), 1.28 (br s, 3H).
48		Ejemplo 35	535.3	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.73 (br m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.34 (br m, 1H), 7.29 (br m, 1H), 7.14 (br m, 3H), 7.02 (br m, 2H), 5.82 (br m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.82 (br m, 1H), 3.63 (br m, 3H), 3.49 (br m, 2H), 2.02 (br m, 2H), 1.85 (br m, 1H), 1.72 (br m, 6H), 1.49 (br m, 1H).
49		Ejemplo 34	524.4	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.85 (br t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 5.77 - 5.85 (m, 1 H) 4.50 - 4.59 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (td, J=11.14, 6.80 Hz, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 2 H) 1.73 (br d, J=7.09 Hz, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 1.24 - 1.47 (m, 1 H)

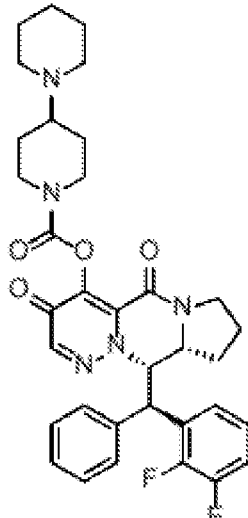
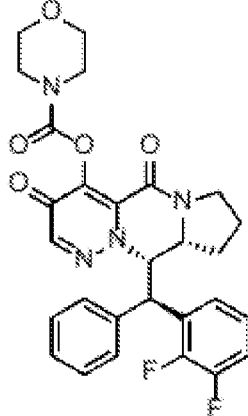
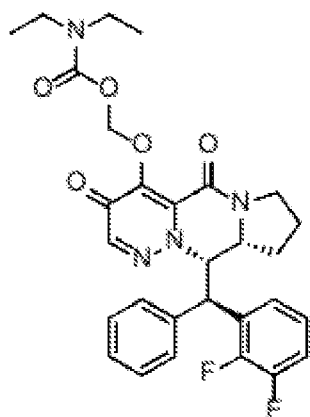
50		Ejemplo 34	526.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.86 (br t, J=6.92 Hz, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H) 6.88 - 6.95 (m, 2 H) 5.83 (dd, J=10.29, 3.43 Hz, 1 H) 4.53 - 4.60 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 3.61 - 3.70 (m, 3 H) 3.42 - 3.61 (m, 1 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.24 - 1.33 (m, 1 H)
51		Ejemplo 32	526.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 3H), 5.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 4H).
52		Ejemplo 32	540.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.85 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 11.5, 8.6 Hz, 1H), 3.49 (td, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 7H).

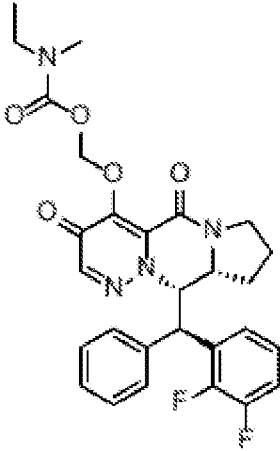
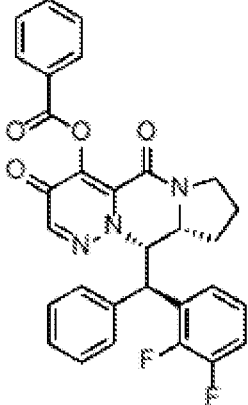
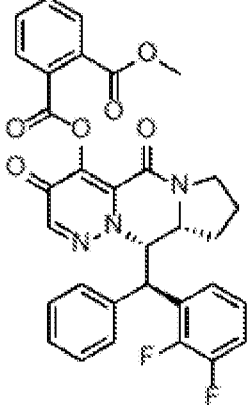
53		Ejemplo 34	496.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 4H).
54		Ejemplo 34	482.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 11.8, 8.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 1H), 1.27 (dt, J = 18.0, 9.2 Hz, 1H).
55		Ejemplo 32	554.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.33 - 1.22 (m, 1H).

56		Ejemplo 33	540.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H).
57		Ejemplo 36, paso 2	525.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 4H), 7.01 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.84 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H).
58		Ejemplo 31	466.5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 3H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 5.92 - 5.69 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (dq, J = 12.9, 6.7, 5.4 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.38 - 1.13 (m, 1H).

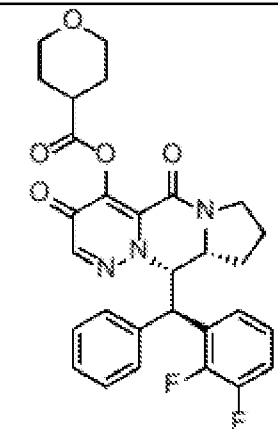
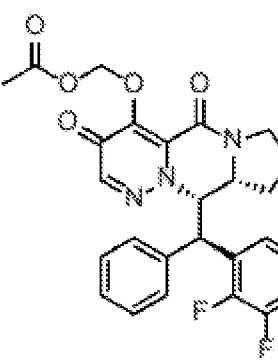
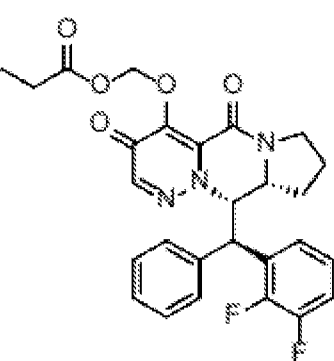
59		Ejemplo 31	480.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 6.97 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 5.78 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.48 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.23 (td, J = 14.0, 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
60		Ejemplo 31	508.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.26 (m, 3H), 7.17 – 7.01 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 5.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 2H), 3.73 – 3.38 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 2.09 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 11.9, 6.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 5.8 Hz, 6H).
61		Ejemplo 31	510.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (dtd, J = 26.2, 8.3, 7.9, 5.9 Hz, 3H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 6.87 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 10.2, 6.1 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 9.9, 8.0 Hz, 3H), 3.48 (td, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dt, J = 12.2, 6.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.41 – 1.07 (m, 1H).

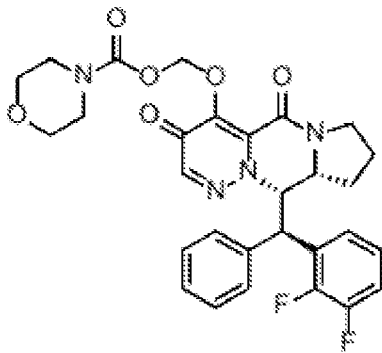
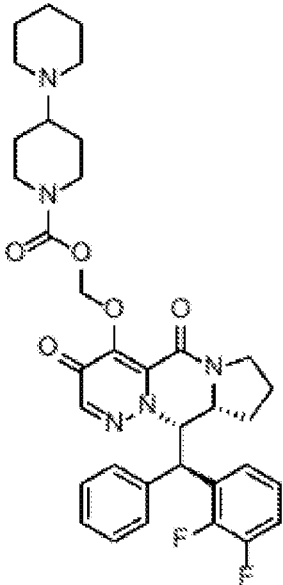
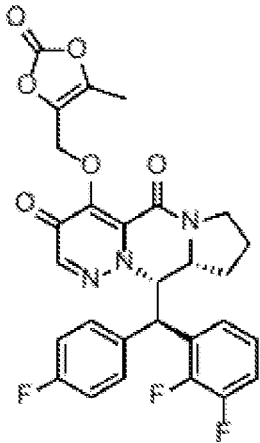
62		Ejemplo 31	508.6	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 3H), 7.09 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.67 – 4.40 (m, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.28 (s, 9H).
63		Ejemplo 32	538.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.80 (m, 2H), 5.82 – 5.68 (m, 2H), 5.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 3.65 – 3.41 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 12.1, 6.3 Hz, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 1H), 1.26 (qd, J = 11.2, 10.6, 6.7 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).
64		Ejemplo 41	540.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.04 (m, 3H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 5.80 – 5.66 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 2H), 3.65 – 3.44 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.27 (qt, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H).

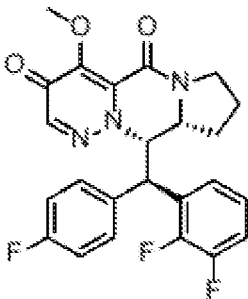
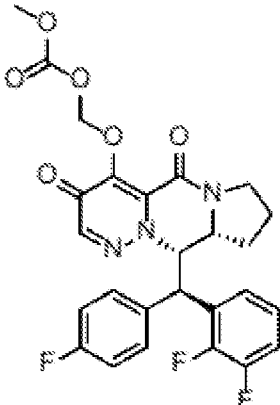
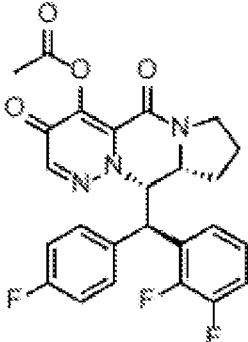
65		Ejemplo 44	618.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.71 (br s, 1 H) 7.38 - 7.59 (m, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 2 H) 7.06 - 7.20 (m, 3 H) 6.99 (br d, J=6.26 Hz, 2 H) 5.81 (br s, 1 H) 4.64 (br d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 4.31 (br s, 2 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 3.59 (br s, 1 H) 3.03 - 3.18 (m, 1 H) 2.89 (br s, 5 H) 2.01 (br d, J=13.89 Hz, 4 H) 1.63 - 1.91 (m, 6 H) 1.58 (br s, 2 H) 1.47 (br s, 1 H)
66		Ejemplo 44	537.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.71 (br s, 1 H) 7.46 (br s, 1 H) 7.21 - 7.38 (m, 2 H) 7.05 - 7.19 (m, 3 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 5.81 (br s, 1 H) 4.51 - 4.71 (m, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 1 H) 3.71 - 3.97 (m, 5 H) 3.36 - 3.71 (m, 5 H) 2.02 (br d, J=11.25 Hz, 2 H) 1.84 (br s, 1 H) 1.48 (br s, 1 H)
67		Ejemplo 36, paso 2	553.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 10.0, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.6, 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.20 (dq, J = 14.8, 7.1 Hz, 4H), 1.90 (tt, J = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.31 (qd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 1.06 (dt, J = 10.8, 5.3 Hz, 6H).

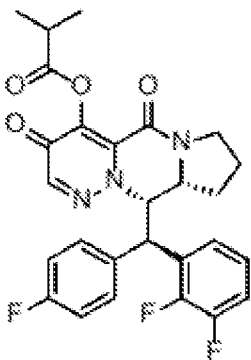
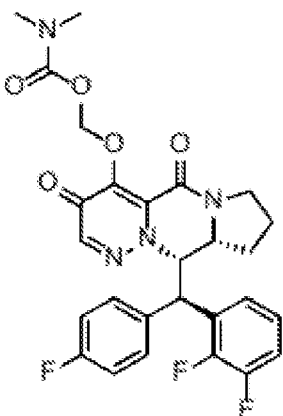
68		Ejemplo 36, paso 2	539.4	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dq, J = 26.0, 8.6, 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.83 - 5.75 (m, 2H), 5.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.64 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.15 (q, J = 6.7 Hz, 3H).
69		Ejemplo 31	528.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 8.19 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H).
70		Ejemplo 31	586.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 8.26 (br m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H).

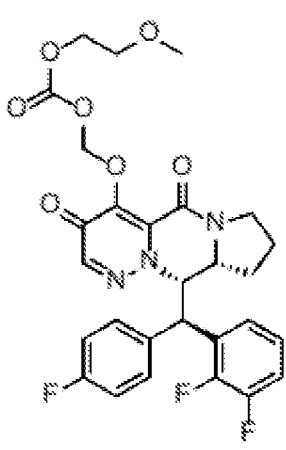
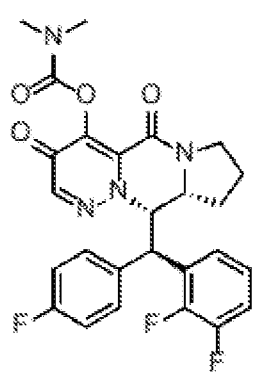
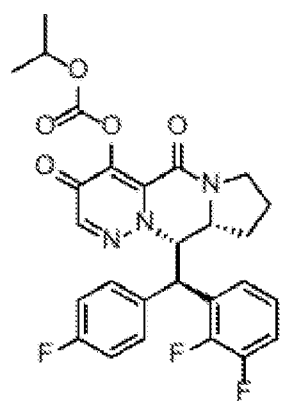
71		Ejemplo 35	523.3	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.72 (br m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.81 (br m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (br m, 1H), 3.57 – 3.36 (br m, 4H), 2.02 (br m, 2H), 1.85 (br m, 1H), 1.50 (br m, 1H), 1.40 – 1.10 (br m, 6H).
72		Ejemplo 32	538.3	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.73 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J = 6 Hz), 5.77 (m, 1H), 5.75 (d, 1H, J = 6 Hz), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.29 (d, 2H, J = 7 Hz), 2.11 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.00 (d, 6H, J = 7 Hz).
73		Ejemplo 31	550.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.72 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.62 (d, 2H, J = 7 Hz), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.48 (m, 3H).
74		Ejemplo 35	552.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.72 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 3H), 2.02 (m, 2H), 3H), 1.86 (m, 3H), 1.50 (m, 1H).

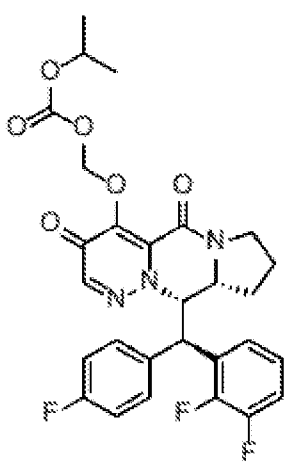
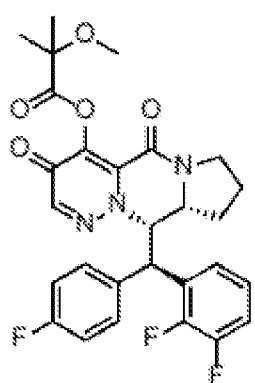
75		Ejemplo 31	536.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.72 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).
76		Ejemplo 32	496.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.07 (m, 3H), 7.04 – 6.80 (m, 2H), 5.81 – 5.64 (m, 2H), 5.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.37 (m, 2H), 3.72 – 3.45 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (dq, J = 12.5, 6.4 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.32 (qd, J = 11.2, 10.8, 6.9 Hz, 1H).
77		Ejemplo 32	510.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 2.36 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.89 (dt, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (qd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

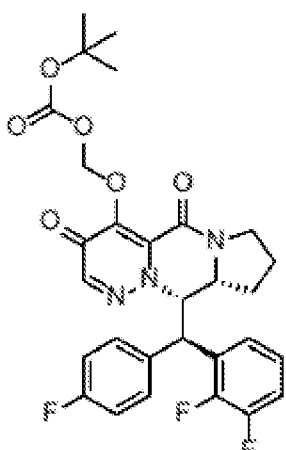
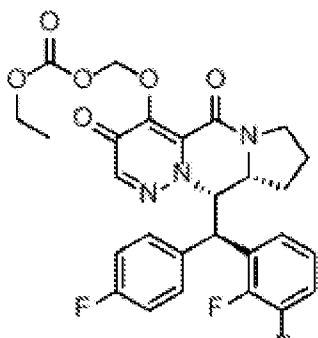
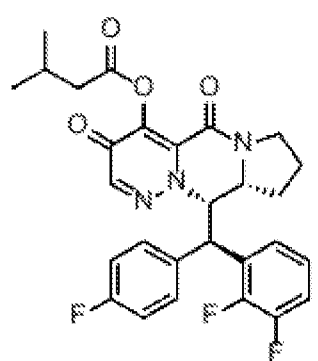
78		Ejemplo 36, paso 2	567.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.80 - 5.75 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 6H), 3.37 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.91 (dq, J = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.32 (qd, J = 11.1, 10.5, 6.7 Hz, 1H).
79		Ejemplo 36	648.4	(400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dddd, J = 19.4, 7.5, 5.8, 3.6 Hz, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 5.94 - 5.44 (m, 3H), 4.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 10.0, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 3.78 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 26.6 Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.87 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (qd, J = 11.7, 11.1, 6.9 Hz, 1H).
80		Ejemplo 43	554.2	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.67 (td, J = 12.1, 11.4, 6.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H).

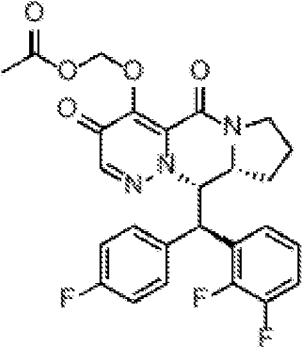
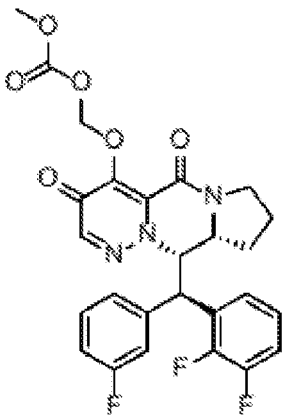
81		Ejemplo 38	456.2	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 10.0, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (td, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H).
82		Ejemplo 30	530.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.50 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 5.87 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 0.6 Hz, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H).
83		Ejemplo 31	484.5	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 24.0, 14.6, 7.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (dt, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.97 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H).

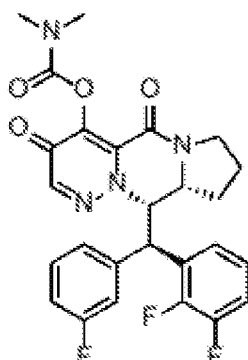
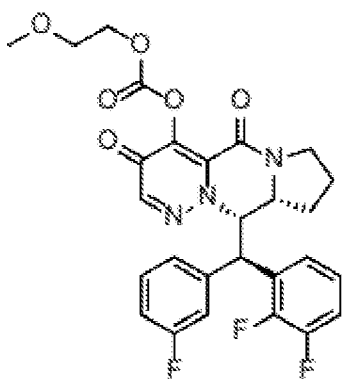
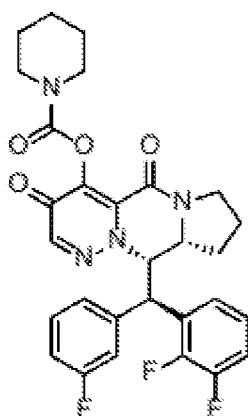
				1.86 (dd, J = 21.2, 12.2 Hz, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H).
84		Ejemplo 31	512.5	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 2.96 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
85		Ejemplo 36, paso 2	543.5	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.49 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 15.8 Hz, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H).

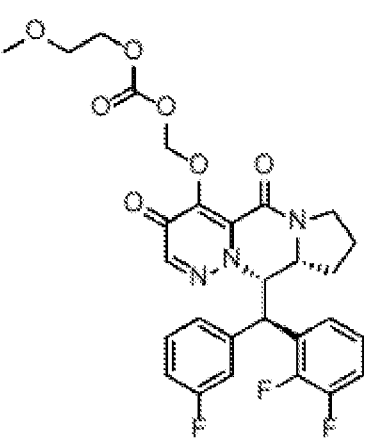
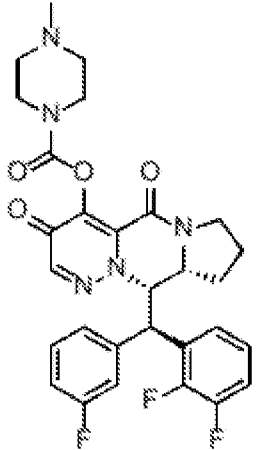
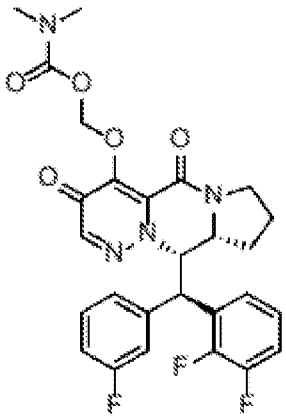
86		Ejemplo 41	574.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 5.93 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 11.5, 6.0, 3.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.43 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.49 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 1H).
87		Ejemplo 35	513.3	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.44 (d, J = 45.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.39 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.60 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 77.4 Hz, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H).
88		Ejemplo 34	528.5	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.40 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 5.01 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.63 (td, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, J =

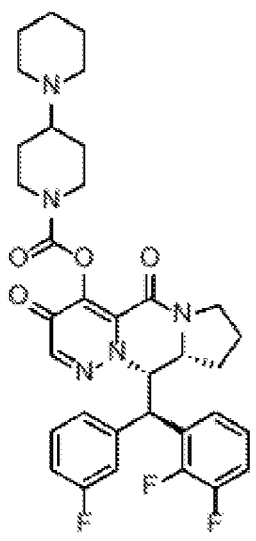
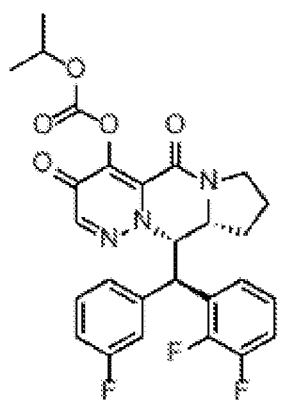
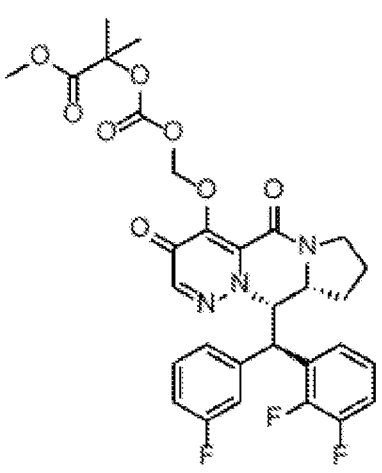
					19.0, 11.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 6H).
89		Ejemplo 32	558.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.03 - 5.86 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 7.9, 6.3, 4.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.83 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 6H).	
90		Ejemplo 40	542.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.62 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (q, J = 5.7, 4.7 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 20.3, 11.1 Hz, 1H), 1.48 (qd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H).	

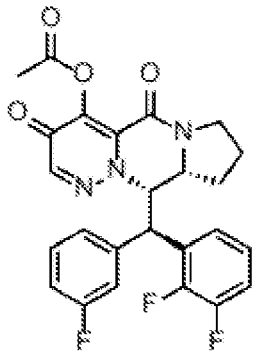
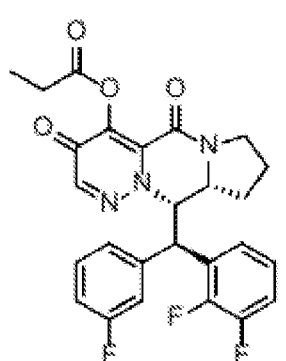
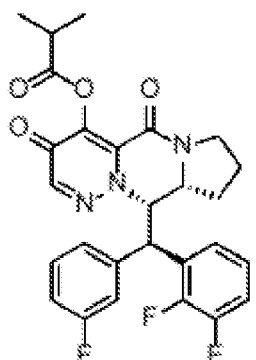
91		Ejemplo 32	572.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 9.6, 7.5 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 10.1, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.65 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.47 (qd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H).
92		Ejemplo 32	544.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 5.82 - 5.73 (m, 2H), 5.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.20 (qq, J = 10.6, 7.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 1.90 (q, J = 6.2, 5.8 Hz, 2H), 1.72 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 1.32 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
93		Ejemplo 31	526.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 5.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 2.14 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz,

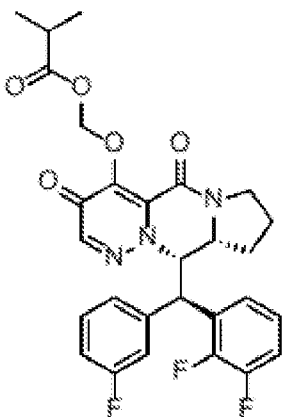
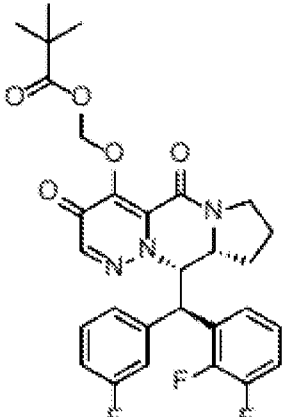
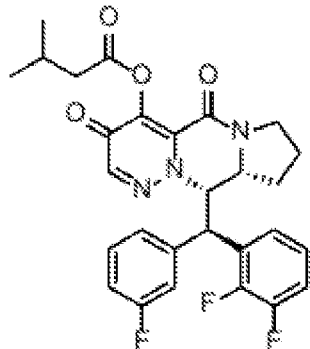
				1H), 1.89 (dt, J = 12.1, 5.9 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.30 (qd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 6.4 Hz, 6H).
94		Ejemplo 32	514.2	(500 MHz, Metanol-d4) δ 7.73 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (dq, J = 31.2, 8.3 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 10.3, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 12.3, 8.1 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.03 (ddt, J = 19.8, 13.2, 5.4 Hz, 2H), 1.87 (ddq, J = 19.4, 12.4, 7.4 Hz, 1H), 1.51 (qd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H).
95		Ejemplo 30	530.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (br t, J=6.87 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 6.84 - 6.92 (m, 1 H) 6.69 - 6.84 (m, 2 H) 5.72 - 5.86 (m, 2 H) 5.68 (d, J=6.46 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 4.47 - 4.59 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 1.93 - 2.09 (m, 2 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 1.39 - 1.53 (m, 1 H)

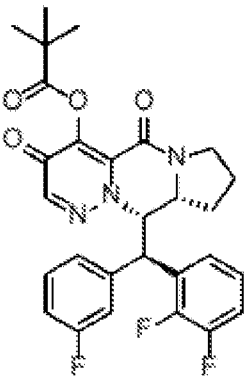
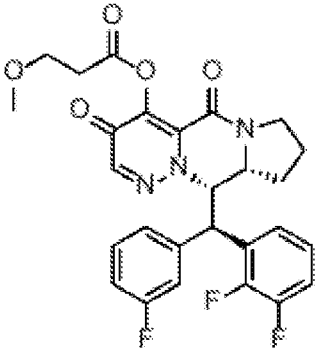
96		Ejemplo 35	513.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.08 - 7.21 (m, 1 H) 6.87 (br t, J=8.24 Hz, 1 H) 6.73 - 6.83 (m, 2 H) 5.83 (br d, J=7.92 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.13 (br s, 3 H) 3.00 (br s, 3 H) 2.01 (br d, J=13.79 Hz, 2 H) 1.84 (br s, 1 H) 1.45 (br s, 1 H)
97		Ejemplo 34	544.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br t, J=6.82 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.07 - 7.20 (m, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 2 H) 5.83 (dd, J=10.22, 3.42 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 4.54 - 4.62 (m, 1 H) 4.36 - 4.48 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.72 (t, J=4.52 Hz, 2 H) 3.59 (td, J=11.26, 6.97 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 1.92 - 2.06 (m, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.44 (qd, J=11.66, 7.02 Hz, 1 H)
98		Ejemplo 35	553.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 6.87 (br t, J=7.68 Hz, 1 H) 6.75 - 6.83 (m, 2 H) 5.84 (br s, 1 H) 4.69 (d, J=10.22 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.53 - 3.71 (m, 3 H) 3.48 (br s, 1 H) 2.01 (br d, J=15.16 Hz, 2 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.70 (br s, 5 H) 1.44 (br s, 1 H)

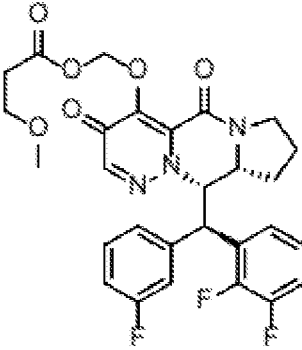
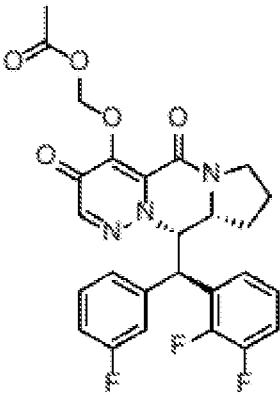
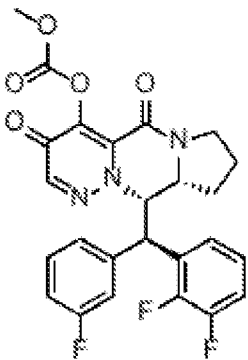
99		Ejemplo 32	574.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (br t, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.24 - 7.42 (m, 2 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 6.72 - 6.94 (m, 3 H) 5.76 - 5.86 (m, 2 H) 5.73 (d, $J=6.41$ Hz, 1 H) 4.66 (d, $J=10.03$ Hz, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 2 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 3.52 - 3.72 (m, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 1.92 - 2.07 (m, 2 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 1.44 (qd, $J=11.52, 6.97$ Hz, 1 H)
100		Ejemplo 44	568.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 6.87 (br t, $J=8.02$ Hz, 1 H) 6.73 - 6.82 (m, 2 H) 5.82 (br s, 1 H) 4.69 (br d, $J=10.27$ Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.66 - 3.84 (m, 3 H) 3.44 - 3.66 (m, 3 H) 2.66 (br s, 4 H) 2.42 (s, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 2 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.44 (br s, 1 H)
101		Ejemplo 36, paso 2	543.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (br t, $J=6.87$ Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.09 - 7.21 (m, 1 H) 6.83 - 6.91 (m, 1 H) 6.73 - 6.83 (m, 2 H) 5.69 - 5.83 (m, 2 H) 5.63 (d, $J=6.41$ Hz, 1 H) 4.66 (d, $J=9.83$ Hz, 1 H) 4.52 (ddd, $J=9.89, 6.13, 3.45$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.63 (td, $J=11.25, 6.80$ Hz, 1 H) 2.91 (d, $J=7.14$ Hz, 6 H) 2.01 (tt, $J=12.59, 6.36$ Hz, 2 H) 1.76 - 1.92 (m, 1 H) 1.37 - 1.55 (m, 1 H)

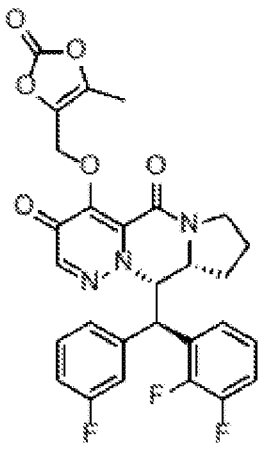
102		Ejemplo 44	636.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 7.23 - 7.41 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 1 H) 6.87 (br t, J=7.75 Hz, 1 H) 6.80 (br d, J=10.07 Hz, 2 H) 5.84 (br s, 1 H) 4.68 (br d, J=10.27 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 4.30 (br s, 2 H) 3.74 - 3.88 (m, 1 H) 3.59 (br d, J=6.31 Hz, 1 H) 3.10 (br d, J=15.31 Hz, 1 H) 2.87 (br s, 4 H) 2.01 (br d, J=15.41 Hz, 4 H) 1.67 - 1.67 (m, 1 H) 1.67 - 1.90 (m, 5 H) 1.57 (br s, 2 H) 1.44 (br s, 1 H)
103		Ejemplo 34	528.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.87 (br t, J=6.98 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 2 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H) 7.00 (t, J=8.29 Hz, 1 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 5.85 (dd, J=10.17, 3.43 Hz, 1 H) 4.89 (dt, J=12.38, 6.16 Hz, 1 H) 4.55 - 4.65 (m, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (td, J=11.11, 6.86 Hz, 1 H) 2.56 (d, 6H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.27 - 1.38 (m, 2 H)
104		Ejemplo 42	616.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 5.81 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 34.3, 6.5 Hz, 2H), 4.61 - 4.44 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.33 - 1.20 (m, 1H).

105		Ejemplo 31	484.2	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.85 (t, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H).
106		Ejemplo 31	498.2	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 3H).
107		Ejemplo 31	512.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 2.96 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m,

				1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
108		Ejemplo 32	542.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.79 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.86 – 5.73 (m, 2H), 5.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.63 – 4.40 (m, 2H), 3.68 – 3.47 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 1H), 1.12 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 6H).
109		Ejemplo 32	556.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 6.99 (td, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.85 – 5.75 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 9.9, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.30 (ddt, J = 17.7, 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).
110		Ejemplo 31	526.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 6.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H), 3.64 (td, J =

				11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.96 (dt, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
111		Ejemplo 31	526.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dt, J = 18.8, 9.3 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 5.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.63 (td, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 10H).
112		Ejemplo 31	528.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 5.43 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 3H), 3.64 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H).

113		Ejemplo 41	558.3	(500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H).
114		Ejemplo 32	514.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.99 (td, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.85 - 5.75 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 9.9, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.30 (ddt, J = 17.7, 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).
115		Ejemplo 34	500.1	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.29 (dd, J = 18.7, 12.2 Hz, 1H).

116		Ejemplo 43	554.2	(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 10.0, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.9, 6.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H).
-----	---	------------	-------	--

Ensayos biológicos y Datos

[0193] La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*. Utilizando los ensayos de prueba aquí descritos, los compuestos de la invención muestran una eficacia inhibidora de acuerdo con la Tabla 2. En la Tabla 2, + significa $\geq 1 \mu\text{M}$; ++ significa $< 1 \mu\text{M}$ y $\geq 0,1 \mu\text{M}$; +++ significa $< 0,1 \mu\text{M}$.

Ensayos del Minigenoma del Virus de la Gripe (Ensayo RNP)

[0194] Para los ensayos del gen informador del minigenoma del virus de la gripe A, se transfectaron células 293T con vectores de expresión que codificaban las proteínas PB2, PB1, PA, NP y un plásmido informador de la luciferasa de la gripe A. Las células se cosecharon en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) menos rojo fenol, suplementado con un 10% de FBS (suero bovino fetal) inactivado por calor, un 1% de piruvato sódico y un 1% de L-glutamina (Cellgro, Manassas, VA). Los cinco plásmidos se co-transfectaron con el reactivo de transfección Eugene 6 (Promega, Madison, WI) con una proporción 1:3 ADN (μg):Eugene 6 (μl), en OptiMEM® (Gibco, Carlsbad, CA). Las transfecciones se realizaron a densidades celulares de $1,8 \times 10^4$ células/pocillo en formato de 384 pocillos. Los compuestos se añadieron 2 horas después de la transfección y las placas se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 48 horas. Tras la incubación, se lisaron las células y se cuantificó la producción de luciferasa añadiendo Britelite Plus® (Perkin-Elmer, Waltham, MA). Para medir la toxicidad celular, se añadió CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) a las células tratadas siguiendo las instrucciones del fabricante.

Tabla 2. Actividad de los compuestos seleccionados en múltiples cepas de gripe mediante el ensayo RNP

Ejemplo No.	RNP_Alaska EC ₅₀ (μM)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (μM)	RNP_Hubei EC ₅₀ (μM)
1	+++	+++	+++
2	++	++	++
3	+++	+++	+++
4	++	+++	+++
5	++	++	++
6	++	++	++
7	++	++	++
8	+++	+++	+++
9	++	++	+++
10	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++
12	++	++	++
13	+	+	++
14	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++
17	++	++	+++
18	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++
20	++	++	++
21	++	++	++
22	++	++	++
23	+	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	++	++
27	++	+++	+++
28	+++	+++	+++

29	++	++	++
30	+++	+++	+++
31	+++	+++	+++
32	+++	+++	+++
33	++	+++	+++
34	+++	+++	+++
35	+	+	+
36	+	+	+
38	+		+
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	+++
41	+++		+++
42	++	++	++
43	+++	+++	+++
44	++	++	+++
45	+++	+++	+++
46	+		+
47	+		+
48	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	+++
53	+++	+++	+++
54	+++		+++
55	++	++	+++
56	++	++	+++
57	+++	+++	+++
58	+++	+++	+++
59	+++	+++	+++
60	+++	+++	+++
61	+++	+++	+++
62	+++	+++	+++

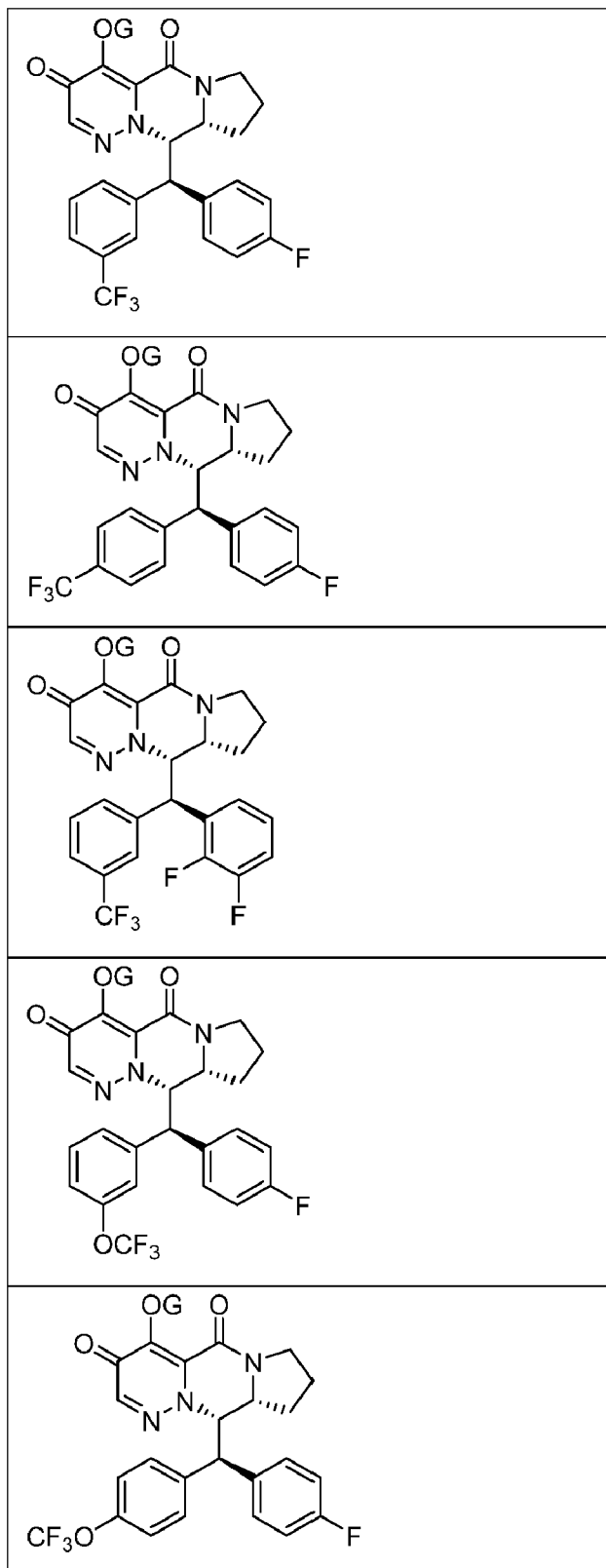
	63	+++	+++	+++
5	64	+		+
	65	+		+
	66	+		+
10	67	+	+	+
	68	+	+	+
15	69	+++	+++	+++
	70	+++	+++	+++
	71	++	++	++
20	72	+++	+++	+++
	73	+++	+++	+++
	74	+++	+++	+++
25	75	+++	+++	+++
	76	+++	+++	+++
	77	+++	+++	+++
30	80	+++	+++	+++
	81	+		+
35	82	+++	+++	+++
	83	+++	+++	+++
	84	+++	+++	+++
40	85	+	++	++
	86	+++	+++	+++
	87	+		+
45	88	+++	+++	+++
	89	+++		+++
50	90	+++		+++
	91	+++		+++
	92	+++	+++	+++
55	93	+++	+++	+++
	95	+++	+++	+++
	96	+	+	++
60	97	+++	+++	+++
	98	+	+	+

ES 2 993 277 T3

99	+++	+++	+++
100	+	+	++
101	+		++
102	+	+	+
103	+++		+++
104	++	++	++
105	+++	+++	+++
106	+++	+++	+++
107	+++	+++	+++
108	+++	+++	+++
109	+++		+++
110	+++	+++	+++
111	+++		+++
112	+++	+++	+++
114	+++	+++	+++
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	+++

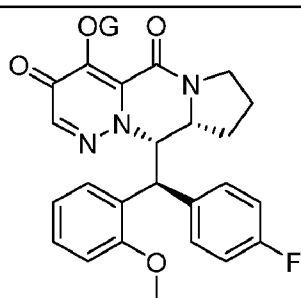
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula seleccionada entre:



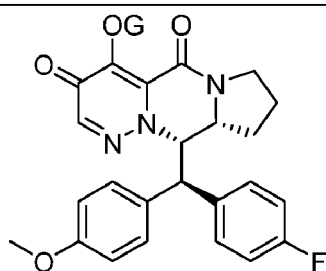
5

10



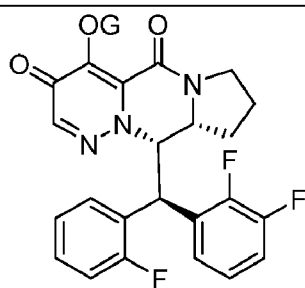
15

20



25

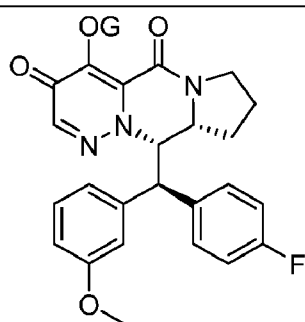
30



35

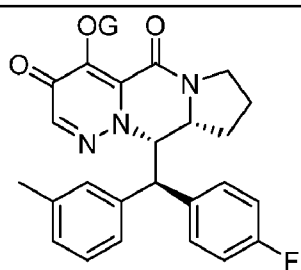
40

45



50

55

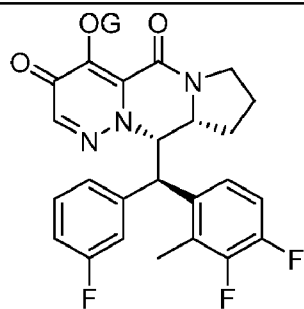


60

65

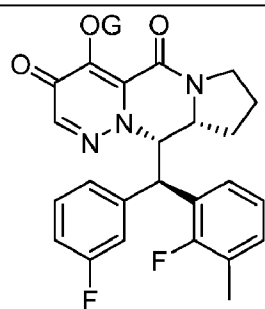
5

10



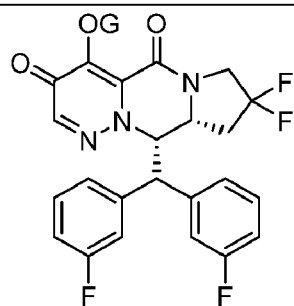
15

20



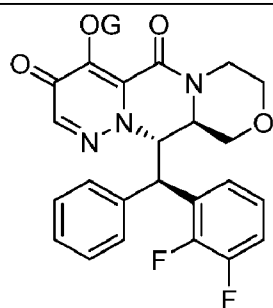
25

30



35

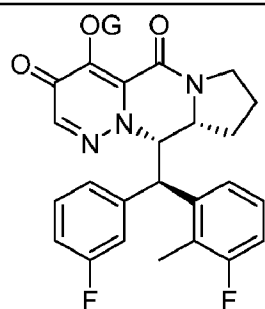
40



45

50

55

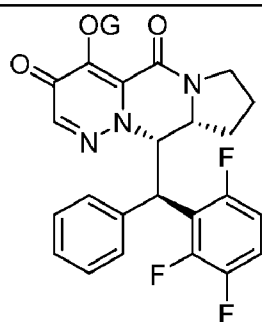


60

65

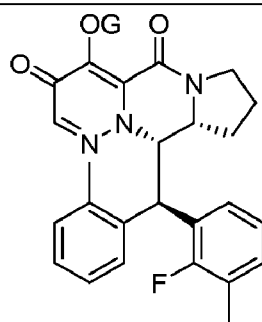
5

10



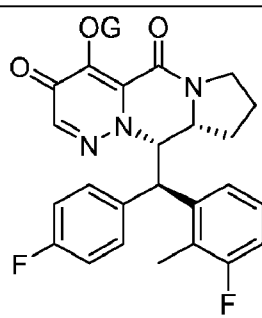
15

20



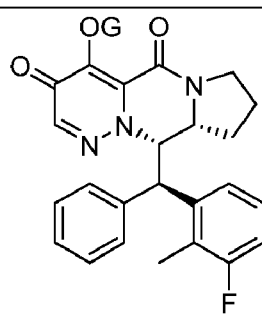
25

30



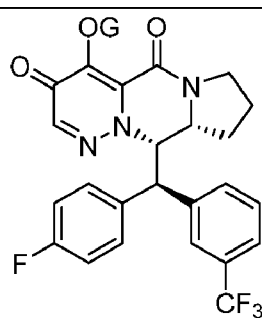
35

40



45

50



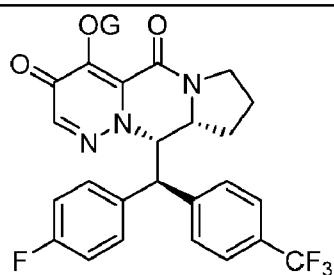
55

60

65

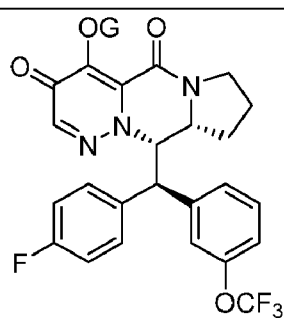
5

10



15

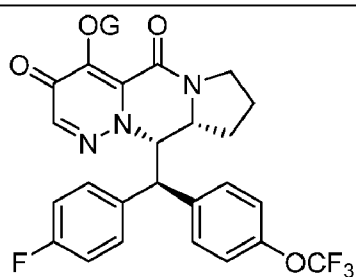
20



25

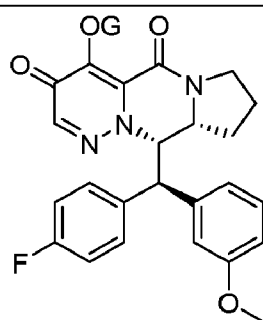
30

35



40

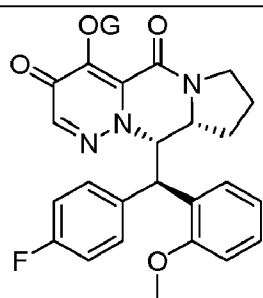
45



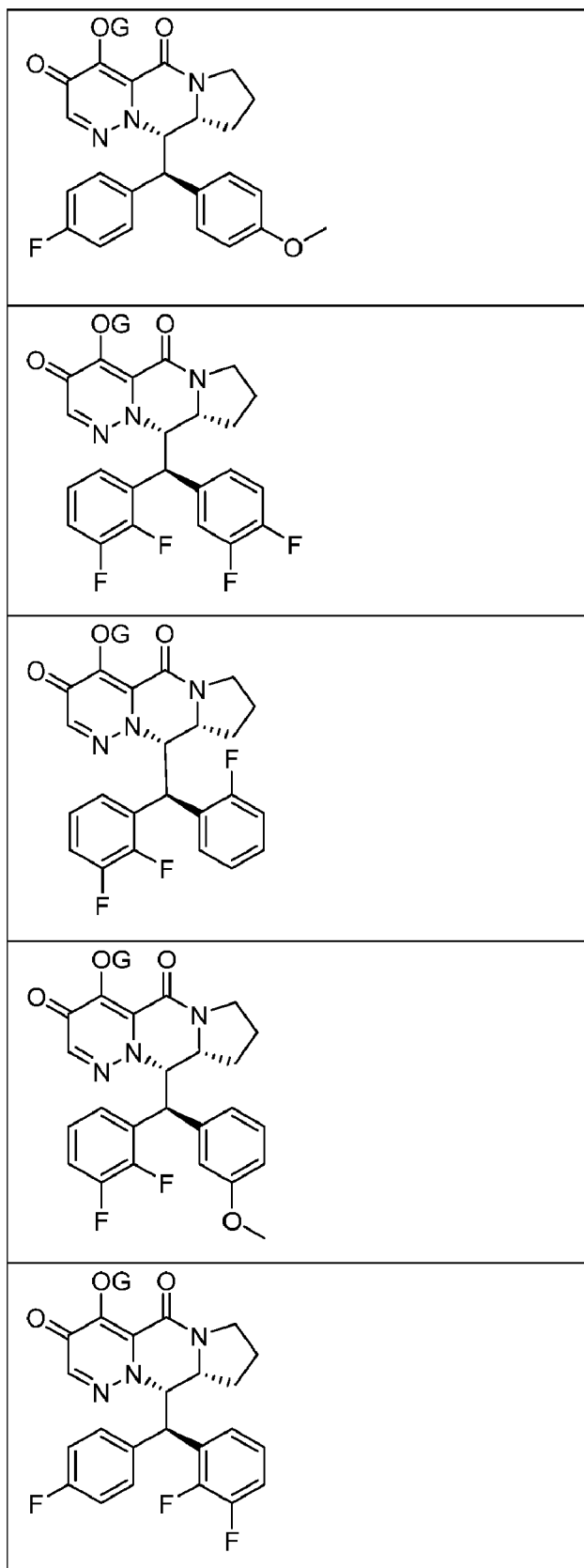
50

55

60



65



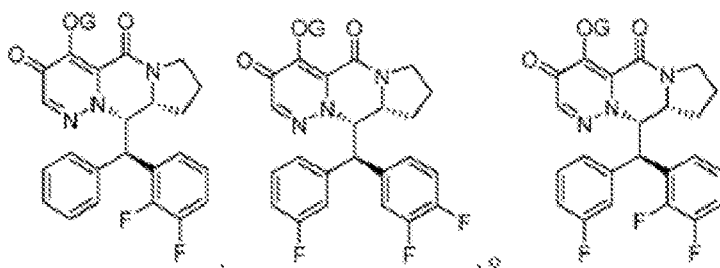
en el que G es H o un grupo seleccionado entre R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, -

$P(=O)(OR^0)_2$, $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$,

donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} .

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula seleccionada entre:



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

donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y cada R^0 que no sea H está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

o en la que G es R^0 , donde R^0 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, cicloalquilo C_3-C_7 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; y R^0 está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_{1-4} , COOR, fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contenga uno o dos heteroátomos seleccionados entre N O y S como miembros del anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, oxo, amino, alquilo C_{1-4} , fenilo, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y cada R^G se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G se selecciona entre R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, donde cada R^0 es independientemente H o alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_1-C_4 , fenilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

opcionalmente, donde G se selecciona entre R^0 , $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , y cada R^G es H o alquilo C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

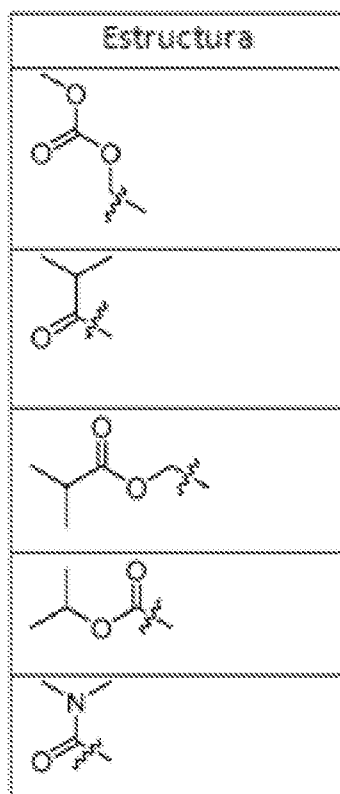
G se selecciona entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, $-C(O)-N(R^0)_2$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$, donde cada R^0 es independientemente H o alquilo C_1-C_4 que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, -OH, amino, alquilo C_1-C_4 , fenilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

opcionalmente, donde G se selecciona entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$, y $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$, donde cada R^0 es independientemente H o un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_4 , y cada R^G es H o alquilo C_1-C_4 ; o

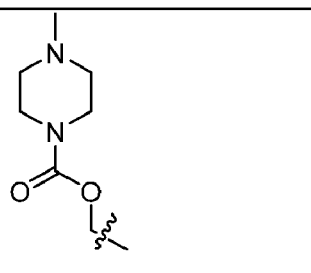
en el que G es R^0 , donde R^0 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, CN, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_4 , fenilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y un anillo heterocíclico de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo; opcionalmente, donde R^0 es alquilo C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 4 o 5, en el que G se selecciona entre $-C(O)R^0$, $-C(O)-OR^0$, $-CH_2-O-C(O)R^0$, y $-CH_2-O-C(O)-OR^0$, en el que cada R^0 es alquilo C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

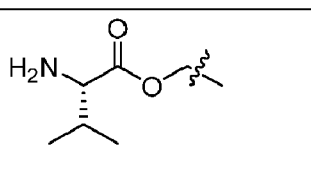
7. El compuesto de una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 o 6, en el que G se selecciona de:



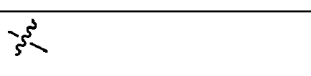
5



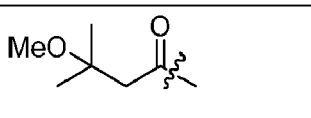
10



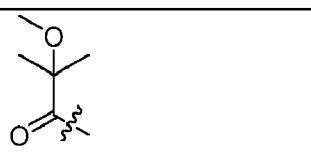
15



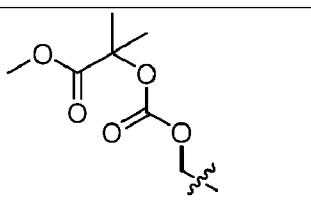
20



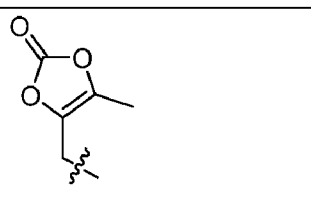
25



30

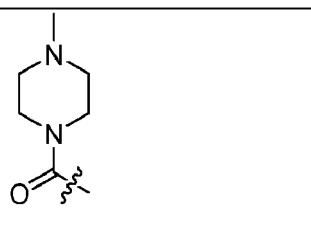


35



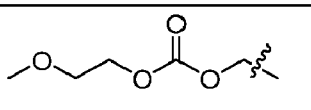
40

45

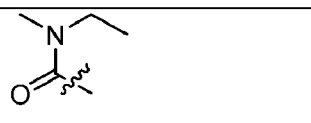


50

55

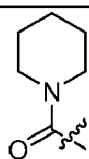


60

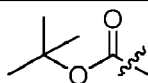


65

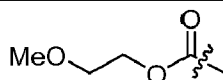
5



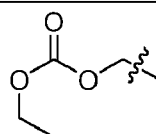
10



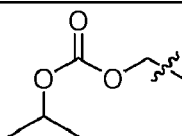
15



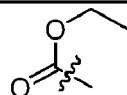
20



25



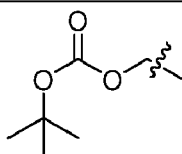
30



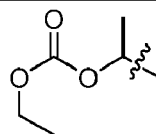
35



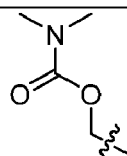
40



45



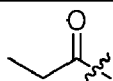
50



55

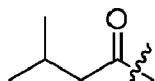


60

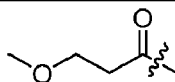


65

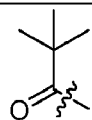
5



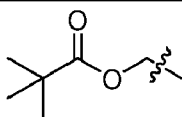
10



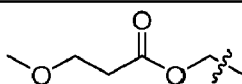
15



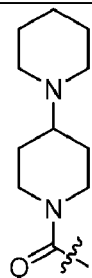
20



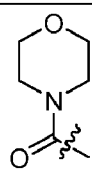
25



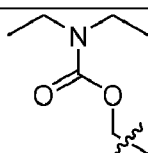
30



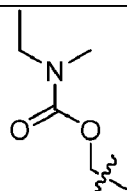
35



40



45



50

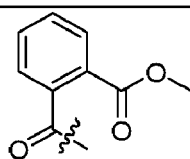


55

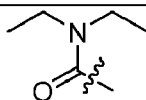
60

65

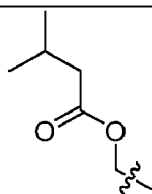
5



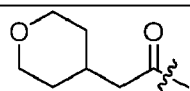
10



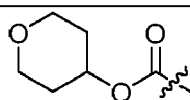
15



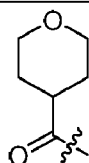
20



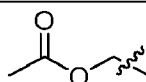
25



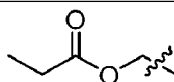
30



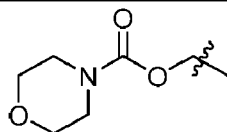
35



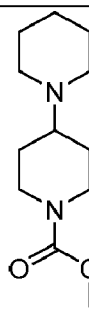
40



45



50

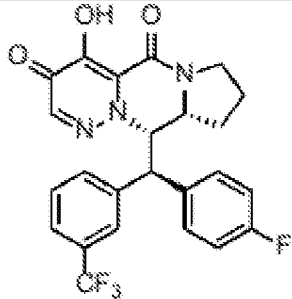
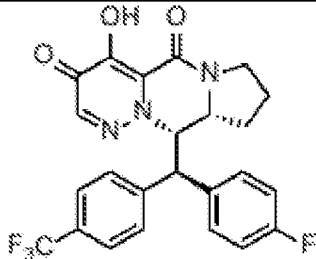


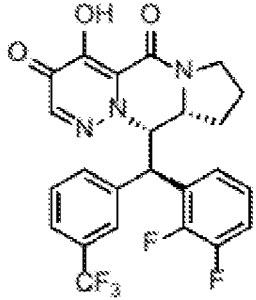
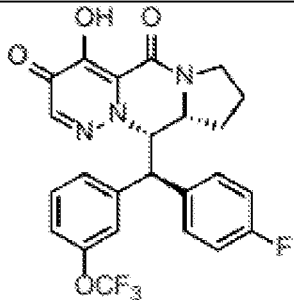
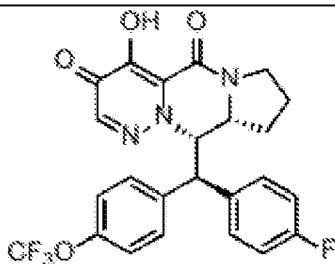
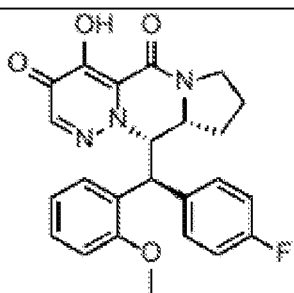
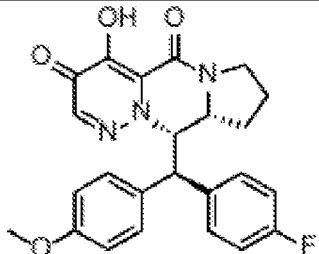
55

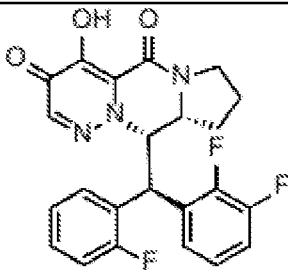
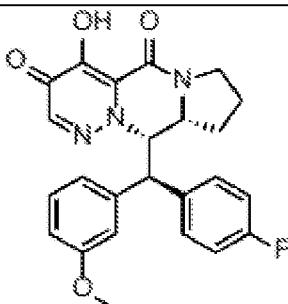
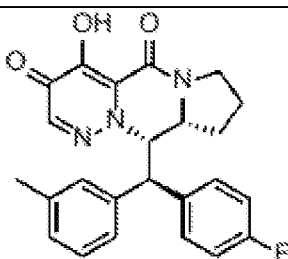
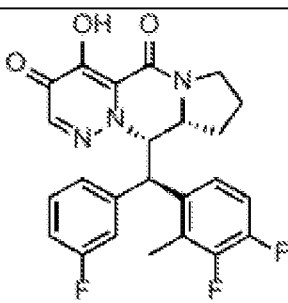
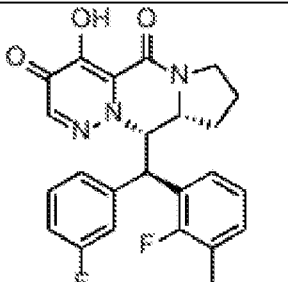
60

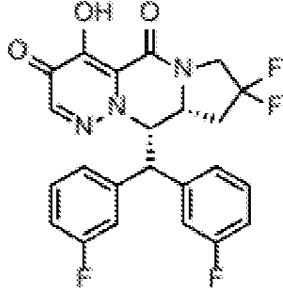
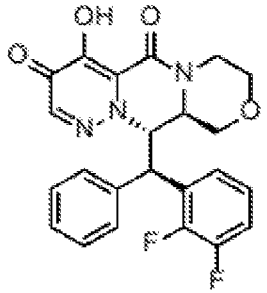
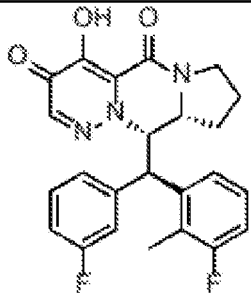
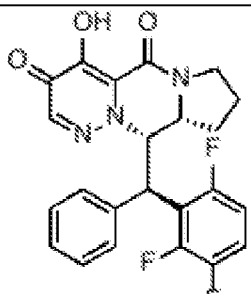
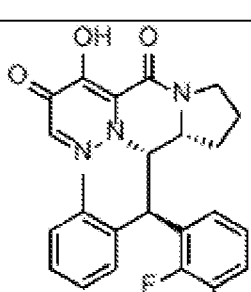
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

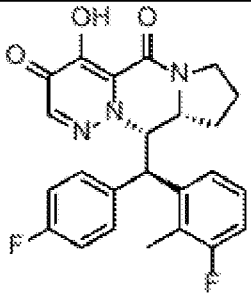
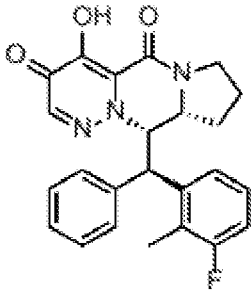
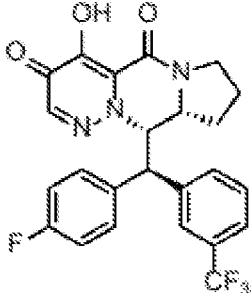
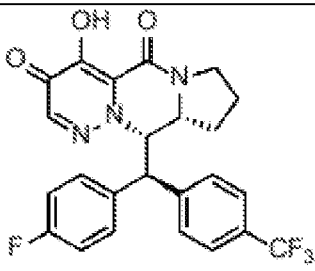
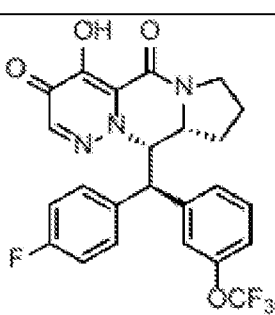
8. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, que se selecciona entre:

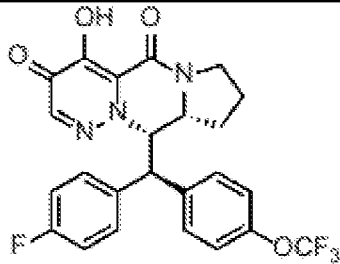
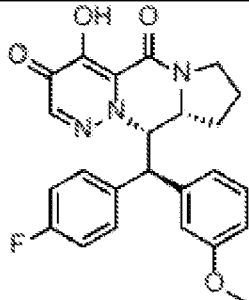
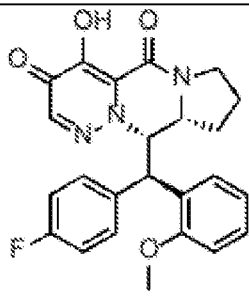
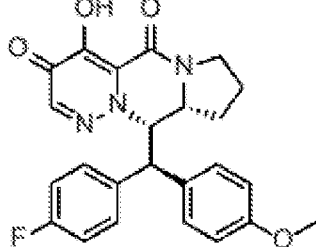
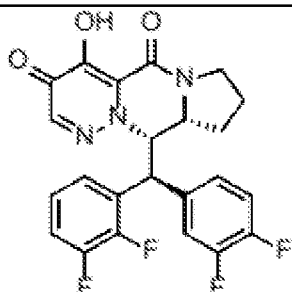
Ejemplo No.	Estructura	Nombre
1		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
2		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona

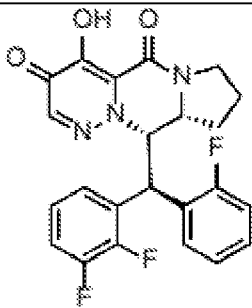
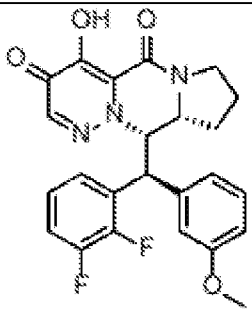
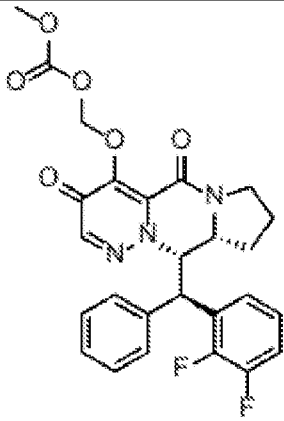
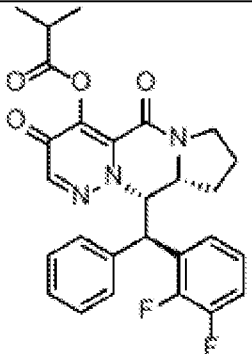
3		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-3,5-diona
4		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-3,5-diona
5		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-3,5-diona
6		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-3,5-diona
7		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-3,5-diona

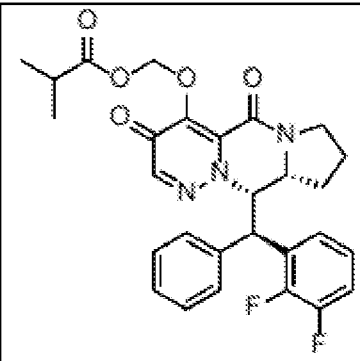
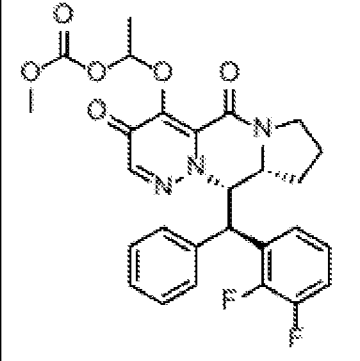
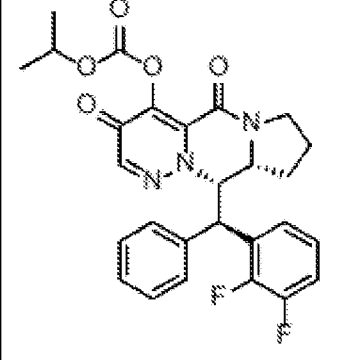
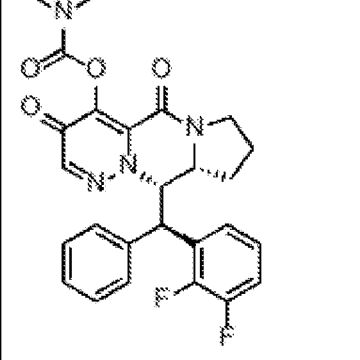
8		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
9		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
10		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(m-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
11		(9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluoro-2-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
12		(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluoro-3-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona

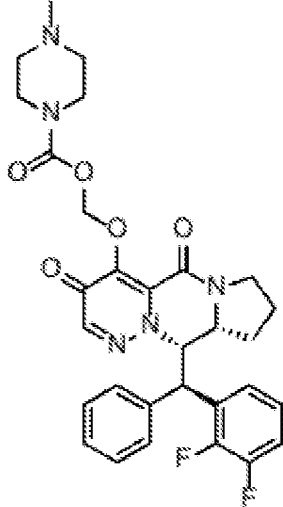
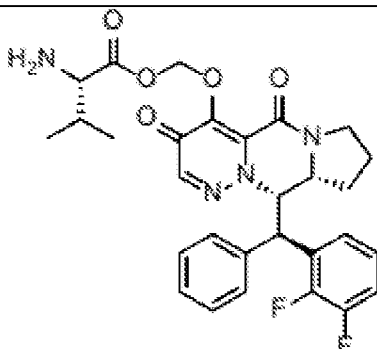
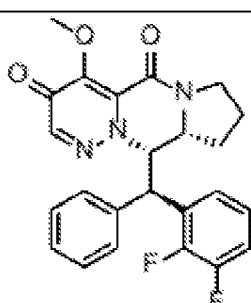
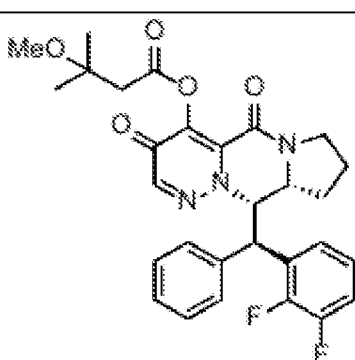
13		(9aR,10S)-10-(bis(3-fluorofenil)metil)-8,8-difluoro-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
14		(10aR,11S)-11-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-hidroxi-7,8,10a,11-tetrahidro-10H-piridazino[1',6':4,5]pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-diona
15		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-metilfenil)(3-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
16		(9aR,10S)-4-hidroxi-10-((R)-fenil(2,3,6-trifluorofenil)metil)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
17		(9aR,10S)-10-((R)-(2-fluoro-3-metilfenil)(o-tolil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona

18		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-metilfenil)(4-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
19		(9aR,10S)-10-((R)-(3-fluoro-2-metilfenil)(fenil)metil)-4-(11-oxidanyl)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
20		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
21		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometil)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
22		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona

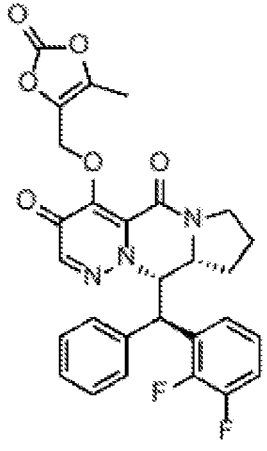
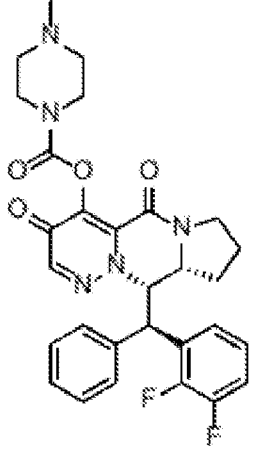
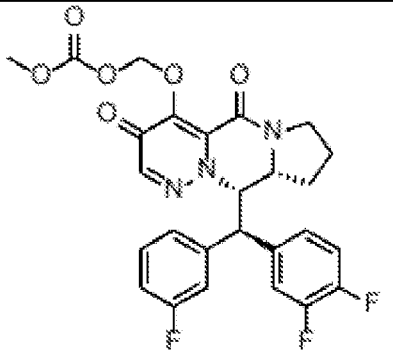
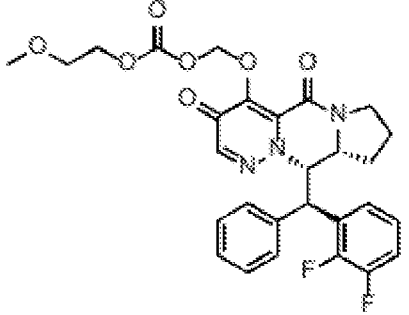
23		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
24		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
25		(9aR,10S)-10-((R)-(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
26		(9aR,10S)-10-((S)-(4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
27		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(3,4-difluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona

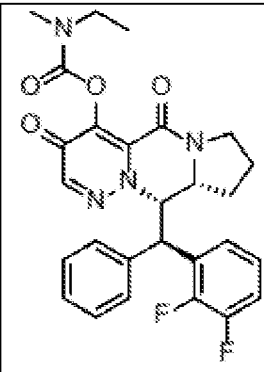
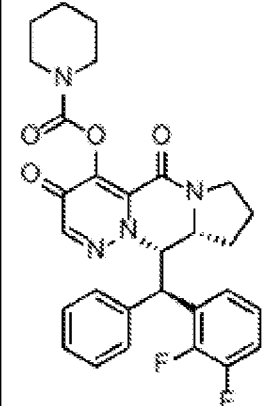
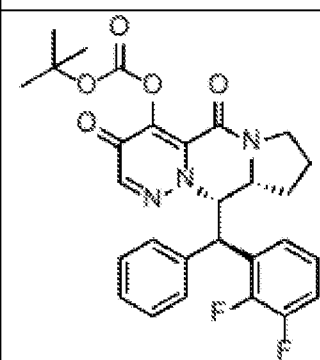
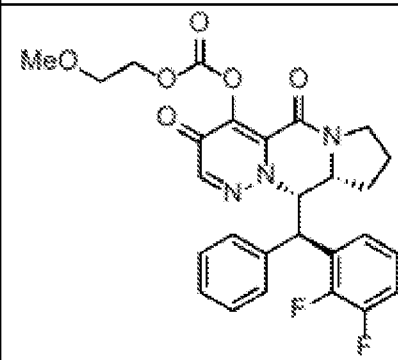
28		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(2-fluorofenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
29		(9aR,10S)-10-((S)-(2,3-difluorofenil)(3-metoxifenil)metil)-4-hidroxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
30		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
31		isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

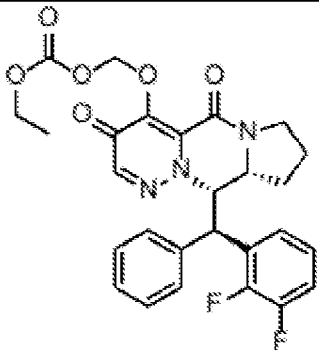
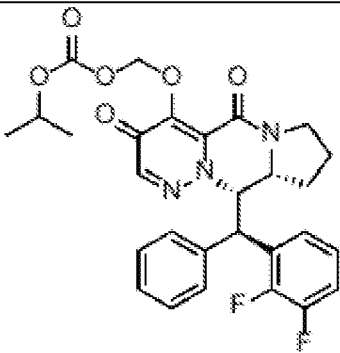
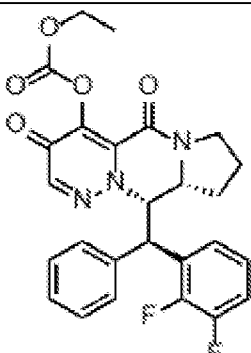
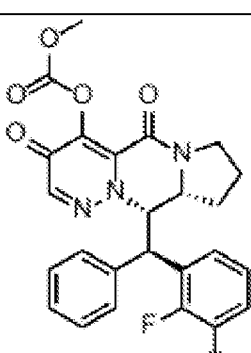
32		isobutirato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
33		metil carbonato de 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)etilo
34		isopropil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
35		dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirroló[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

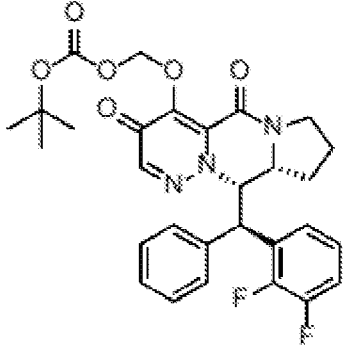
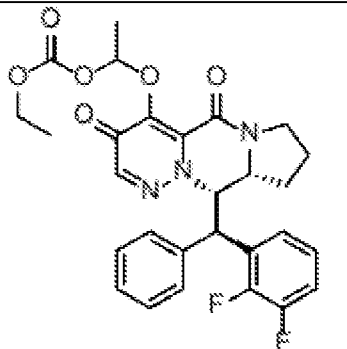
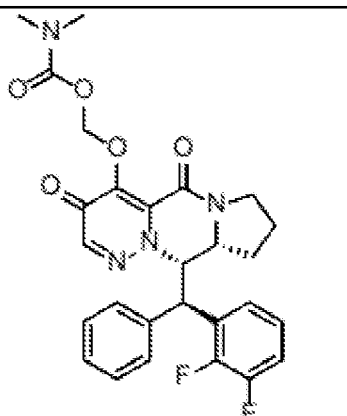
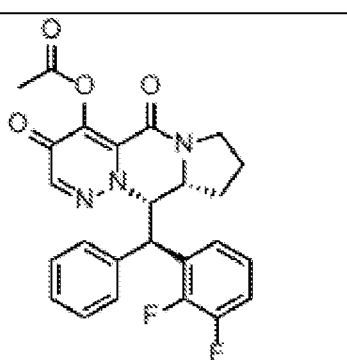
36		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo
37		L-valinato de (((9aR,10S)-10-((R)- (2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5- dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo
38		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-4-metoxi- 8,9,9a,10-tetrahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-3,5-diona
39		3-metoxi-3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

40		2-metoxi-2-metilpropanoato de ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
41		2-metoxi-2-metilpropanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
42		2-(((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo

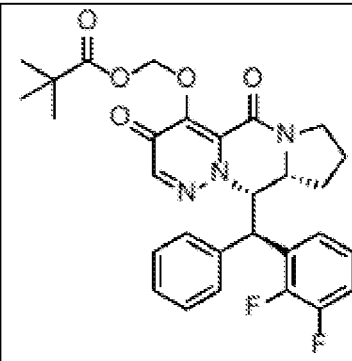
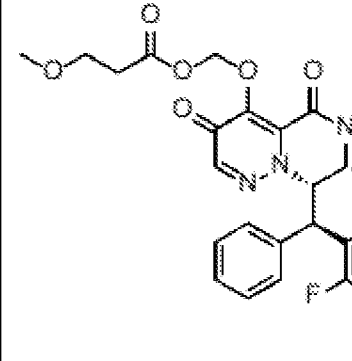
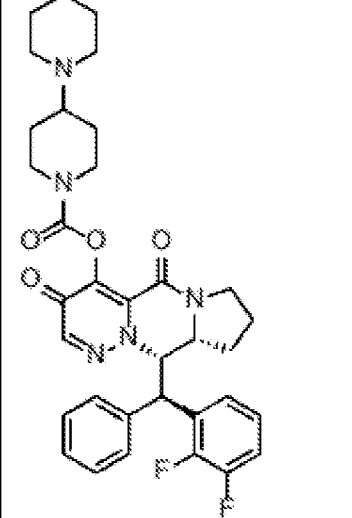
43		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-4-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-3,5-diona
44		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
45		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(3,4-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
46		(2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

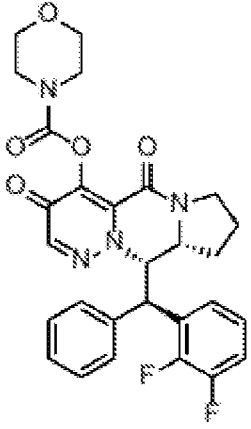
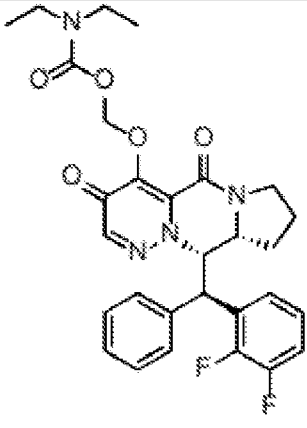
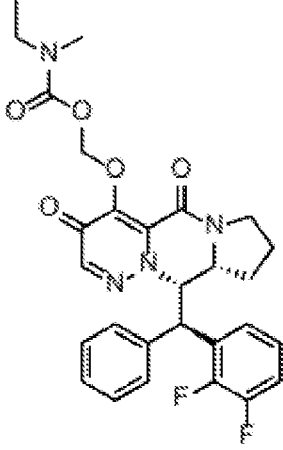
47		etil(metil)carbamato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
48		piperidine-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
49		((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il) carbonato de tert-butilo
50		(2-metoxietil) carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

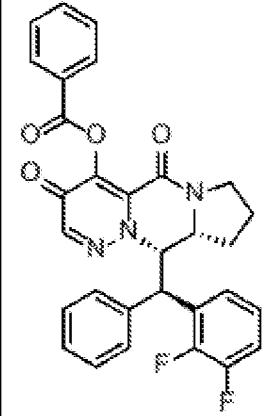
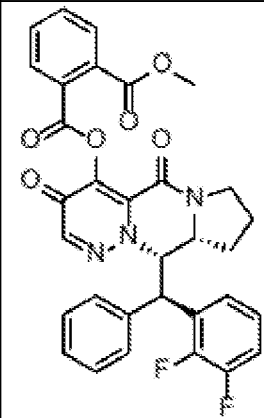
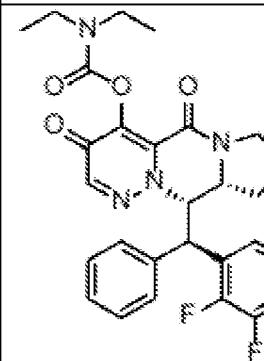
51		etil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
52		isopropil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
53		etil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
54		metil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

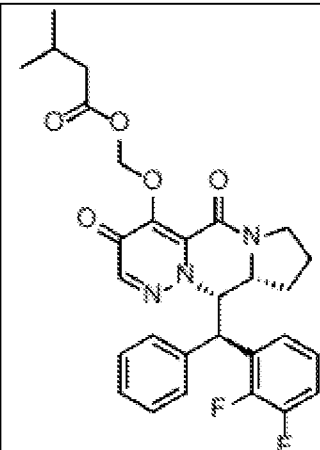
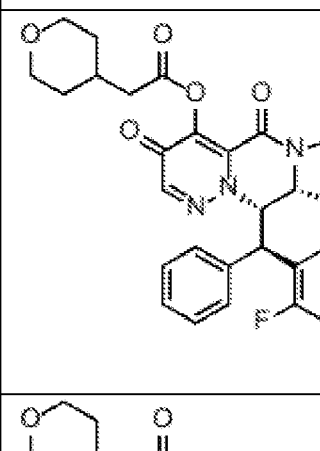
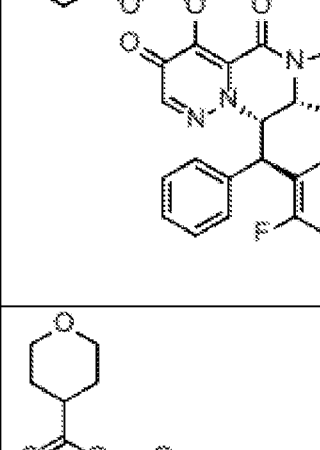
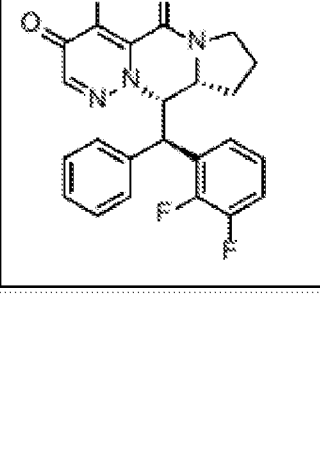
55		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil) carbonato de tert-butilo
56		etil carbonato de 1-(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)etilo
57		dimetilcarbamato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
58		acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

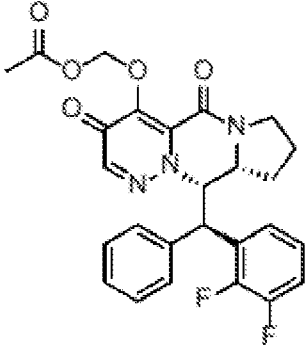
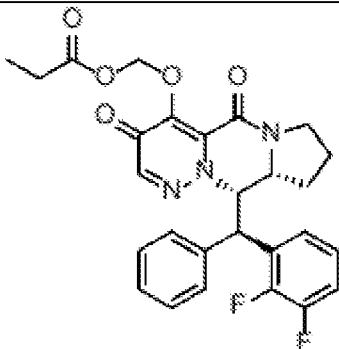
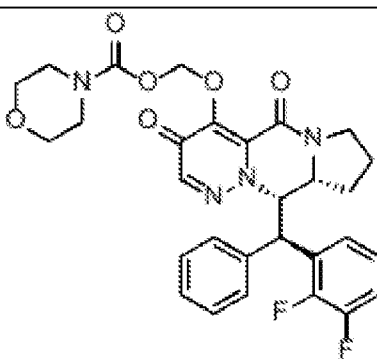
59		propionato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
60		3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
61		3-metoxipropanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
62		pivalato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

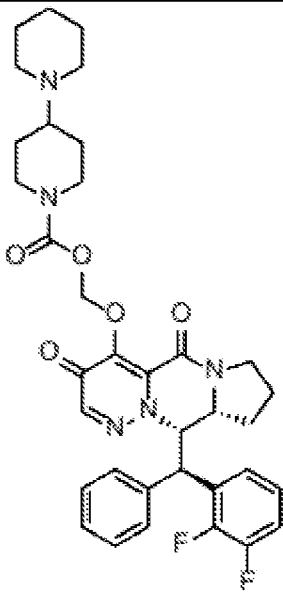
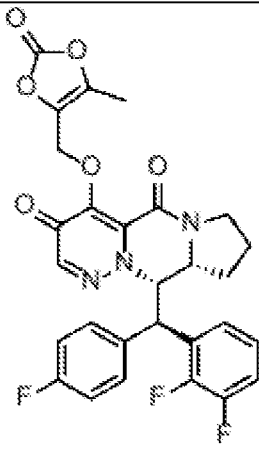
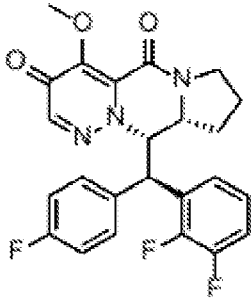
63		pivalato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
64		3-metoxipropanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
65		[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

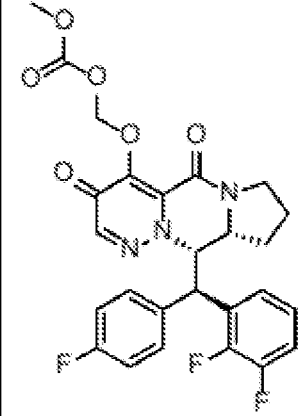
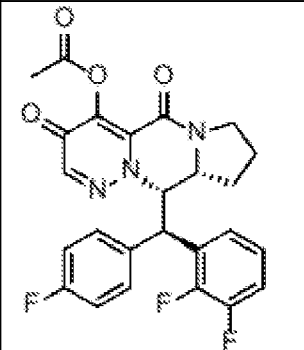
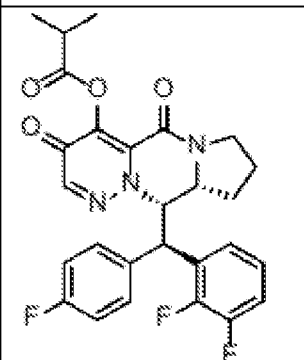
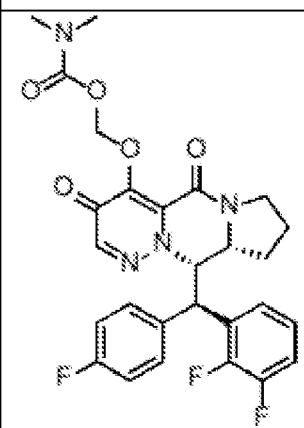
66		morfolin-4-carboxilato de ((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
67		dietilcarbamato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
68		etil(metil)carbamato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

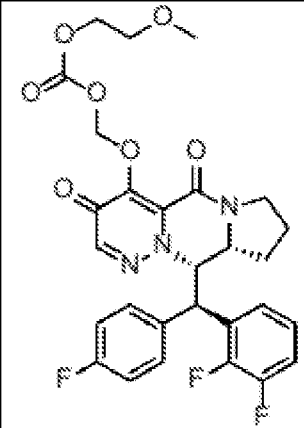
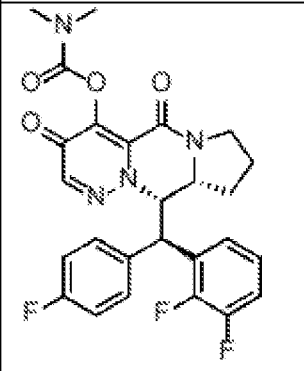
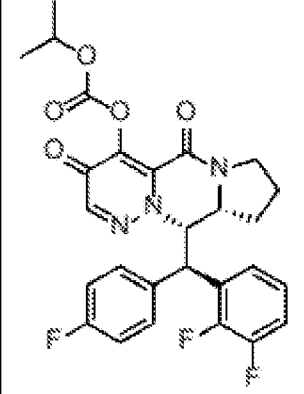
69		benzoato de (9aR,10S)-10-((R)- (2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5- dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
70		metil ftalato de (9aR,10S)-10-((R)- (2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5- dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
71		dietilcarbamato de (9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

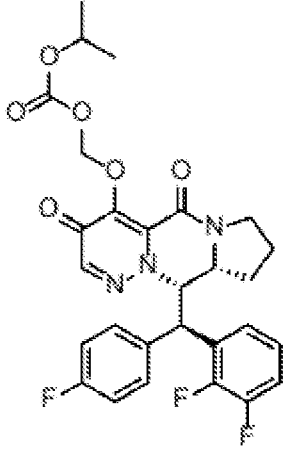
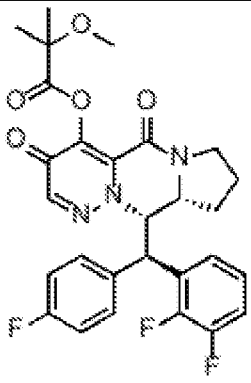
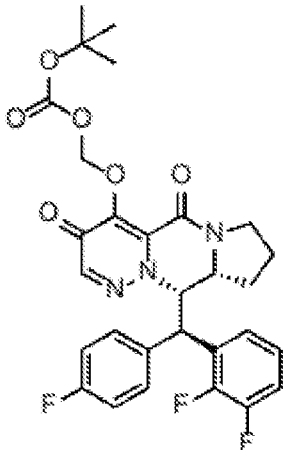
72		3-metilbutanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
73		2-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
74		(tetrahidro-2H-pyran-4-il) carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
75		tetrahidro-2H-pyran-4-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

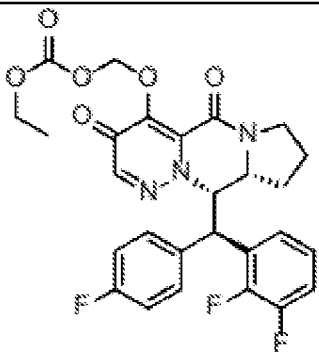
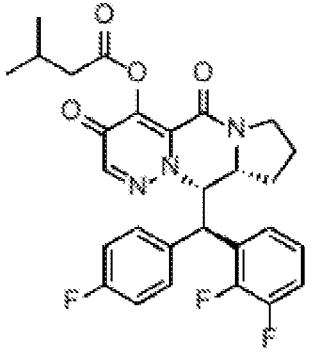
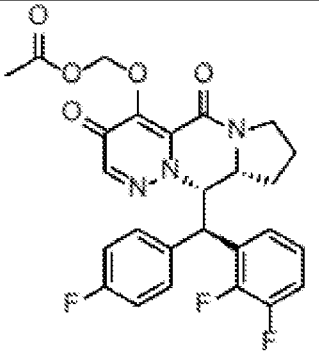
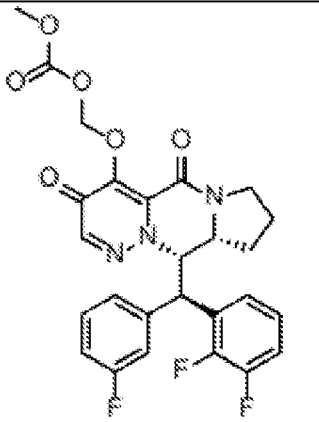
76		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)macetato de etilo
77		propionato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
78		morfolin-4-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

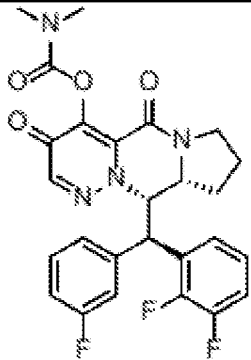
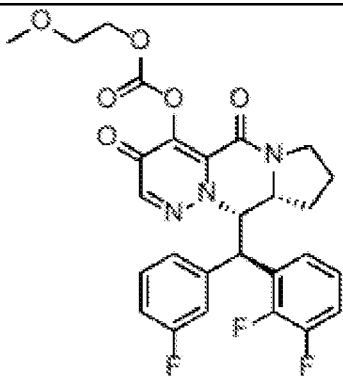
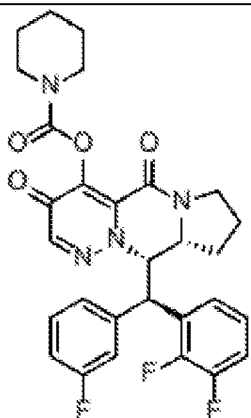
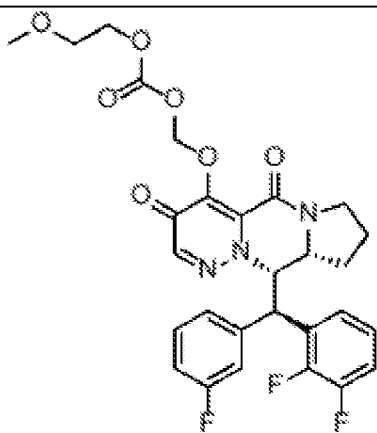
79		[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxilato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(fenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]pidazin-4-il)oxi)metilo
80		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4- ((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4- il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]pidazin-3,5-diona
81		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-4- metoxi-8,9,9a,10-tetrahidro-7H- pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]pidazin-3,5-diona

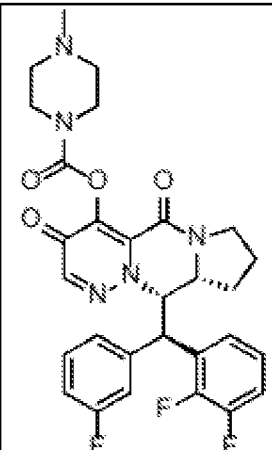
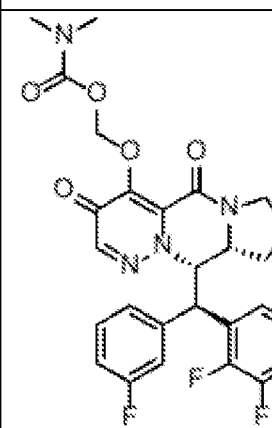
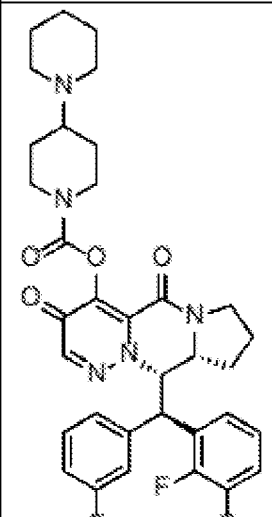
82		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
83		acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
84		isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
85		dimetilcarbamato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

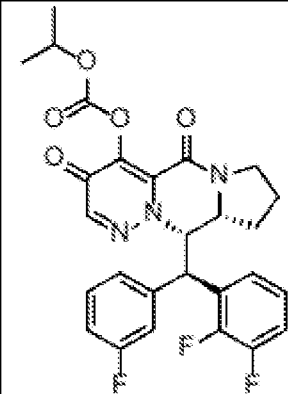
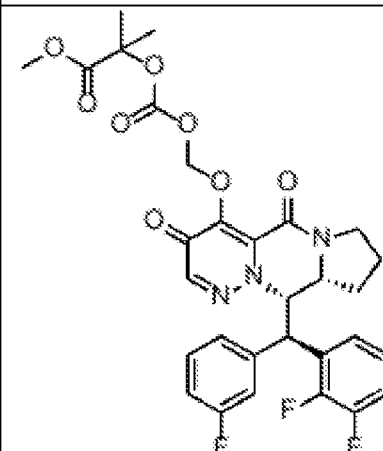
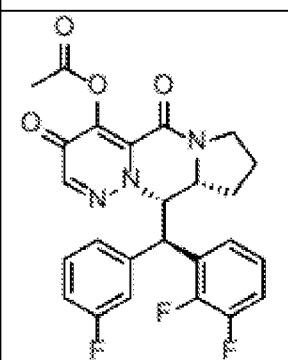
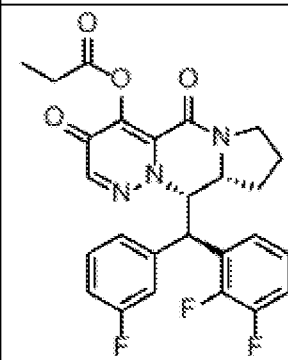
86		(2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-il)oxi)metilo
87		dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10- ((R)-(2,3-difluorofenil)(4- fluorofenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
88		isopropil carbonato de 9aR,10S)- 10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4- fluorofenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

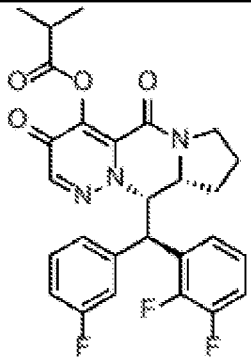
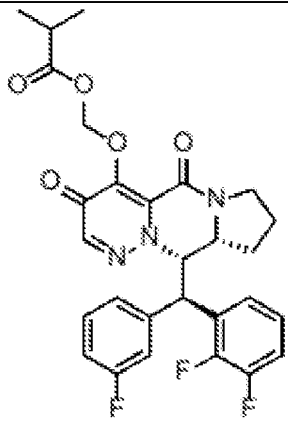
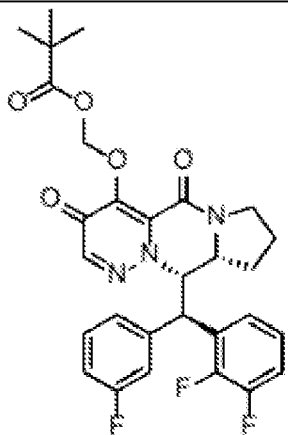
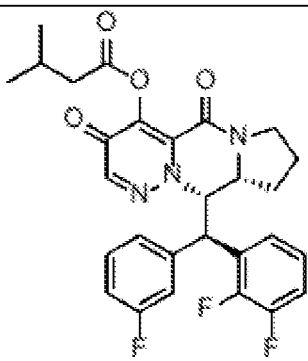
89		isopropil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
90		2-metoxi-2-metilpropanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
91		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metil) carbonato de tert-butilo

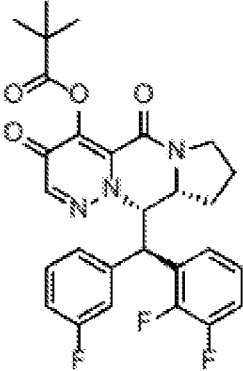
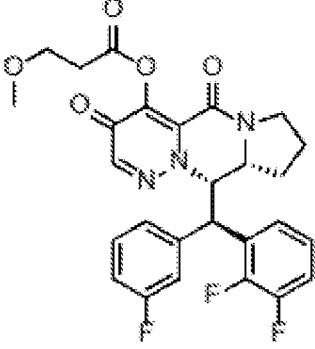
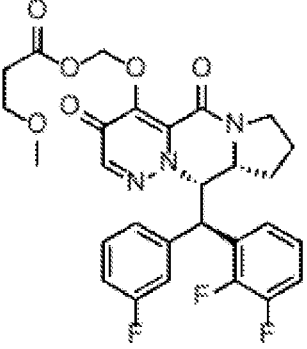
92		etil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
93		3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
94		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)macetato de etilo
95		metil carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

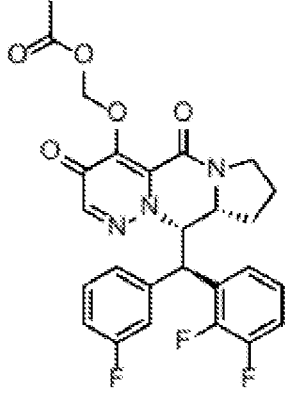
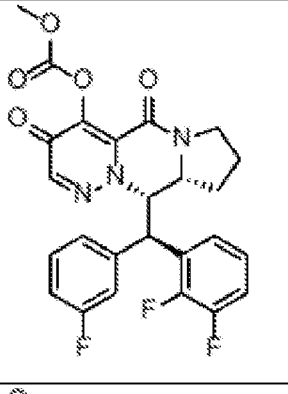
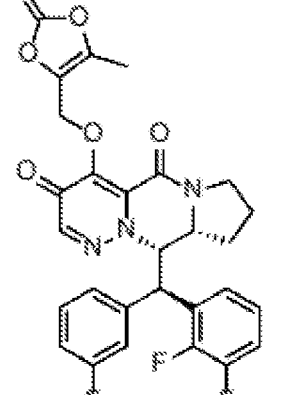
96		dimetilcarbamato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
97		(2-metoxietil) carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
98		piperidin-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
99		(2-metoxietil) carbonato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

100		4-metilpiperazin-1-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo
101		dimetilcarbarnato de (((9aR,10S)- 10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3- fluorofenil)metil)-3,5-dioxo- 3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H- pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo)metilo
102		[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxilato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3- difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)- 3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro- 7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2- b]piridazin-4-ilo

103		isopropil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
104		2-((((((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo)oxi)metoxi)carbonil)oxi)-2-metilpropanoato de metilo
105		acetato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
106		propionato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

107		isobutirato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
108		isobutirato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
109		pivalato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo
110		3-metilbutanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo

111		pivalato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-ilo
112		3-metoxipropanoato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il
113		3-metoxipropanoato de (((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirolo[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]piridazin-4-il)oxi)metilo

114		(((9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-il)oxi)macetato de etilo
115		metil carbonato de (9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-3,5-dioxo-3,5,8,9,9a,10-hexahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-4-ilo
116		(9aR,10S)-10-((R)-(2,3-difluorofenil)(3-fluorofenil)metil)-4-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-8,9,9a,10-tetrahidro-7H-pirrol[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pidazin-3,5-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la gripe.