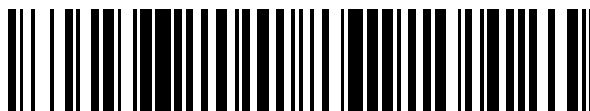


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 038**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2005** **E 05743968 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 1756114**

54 Título: **Inhibidores de la integrasa de VIH**

30 Prioridad:

07.05.2004 US 569150 P

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

16.02.2015

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

WAI, JOHN S.;
VACCA, JOSEPH P.;
ZHUANG, LINGHANG;
KIM, BOYOUNG;
LYLE, TERRY A.;
WISCOUNT, CATHERINE M.;
EGBERTSON, MELISSA S.;
NEILSON, LOU ANNE;
EMBREY, MARK;
FISHER, THORSTEN E. y
STAAS, DONNETTE D.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 529 038 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

Inhibidores de la integrasa de VIH

5 Campo de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de pirazinopirrolopiridazina diona hidroxisustituidos y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para prevenir o tratar la infección por VIH y para tratar, retrasar el inicio de o

Antecedentes de la invención

Un retrovirus denominado virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en particular las cepas conocidas como virus del VIH tipo 1 (VIH-1) y virus de tipo 2 (VIH-2), es el agente etiológico de la enfermedad compleja que incluye la destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y la degeneración del sistema nervioso central y periférico. Se conoció previamente a este virus como LAV, HTLV-III, o ARV. Una característica común de la replicación del retrovirus es la inserción de ADN proviral en el genoma de la célula huésped mediante integrasas codificadas por el virus, una etapa necesaria en la replicación del VIH en células T-linfoideas y monocitoides humanas. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en tres etapas: ensamblaje de un complejo nucleoproteico estable con secuencias de ADN del virus; escisión de dos nucleótidos desde su extremo 3' del ADN proviral lineal; y la unión covalente del extremo 3'OH cortado del ADN proviral en un corte escalonado realizado en el sitio objetivo del huésped. La cuarta etapa en el proceso, la síntesis de reparación del hueco resultante, se puede conseguir mediante enzimas celulares.

La secuenciación de nucleótidos del VIH muestra la presencia de un gen pol en un marco de lectura abierto [Ratner et al., Nature 1985, 313: 277]. La homología de la secuencia de aminoácidos proporciona evidencias de que la secuencia de pol codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y una proteasa del VIH [Toh et al., EMBO J. 1985, 4: 1267; Power et al., Science 1986, 231: 1567; Pearl et al., Nature 1987, 329: 351]. Se ha demostrado que las tres enzimas son esenciales para la replicación del VIH.

Se sabe que algunos compuestos antivirales que actúan como inhibidores de la replicación del VIH son agentes eficaces en el tratamiento del SIDA y de enfermedades similares, incluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa tales como azidotimidina (AZT) y efavirenz, y los inhibidores de la proteasa tales como indinavir y nelfinavir. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la replicación del VIH. La inhibición de la integrasa *in vitro* y de la replicación del VIH en células es un resultado directo de la inhibición de la reacción de transferencia de hebras catalizada por la integrasa recombinante *in vitro* en células infectadas por VIH. Una ventaja particular de la presente invención es la inhibición altamente específica de la integrasa del VIH y de la replicación del VIH.

Las referencias siguientes son de interés como antecedentes:

Los documentos US 6380249, US 6306891, y US 6262055 divulgan ácidos 2,4-dioxobutíricos y ésteres ácidos útiles como inhibidores de la integrasa.

El documento WO 01/00578 divulga 1-(aromático o heteroaromático sustituido)-3-(heteroaromático sustituido)-1,3-propanodionas útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento US 2003/0055071 (correspondiente al documento WO 02/30930), los documentos WO 02/30426, y WO 02/55079 divulgan cada uno determinadas 8-hidroxi-1,6-naftiridin-7-carboxamidas como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento WO 02/036734 divulga ciertas aza- y poliaza-naftalenil cetonas como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento WO 03/016275 divulga ciertos compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa.

El documento WO 03/35076 divulga ciertas 5,6-dihidroxipirimidin-4-carboxamidas como inhibidores de la integrasa del VIH y el documento WO 03/35077 divulga ciertas 5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamidas N-sustituidas como inhibidores de la integrasa del VIH.

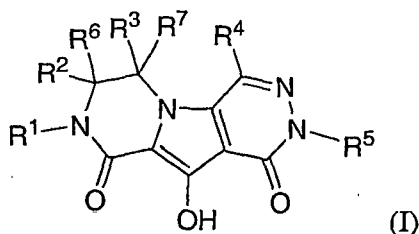
El documento WO 03/062204 divulga ciertas hidroxinaftiridinona carboxamidas que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH. El documento WO 2004/004657 divulga ciertos derivados de hidroxipirrol que son inhibidores de la integrasa del VIH.

Los documentos WO 2004/035576 y WO 2004/035577 divulgan ciertos compuestos tricíclicos que son inhibidores de la integrasa del VIH.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de pirazinopirrolopiridazina diona hidroxisustituidos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH, en la prevención de la infección por VIH, en el tratamiento de la infección por VIH y en la prevención, tratamiento, y retraso

del inicio del SIDA, como compuestos o como sus sales farmacéuticamente aceptables, o como ingredientes de composiciones farmacéuticas, ya sea solos o en combinación con otros antivirales, antiinfecciosos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas de VIH/SIDA. Más particularmente, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

R¹ es:

- (1) -alquilo C₁₋₆,
- (2) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₈, que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, en el que el cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se definen más adelante en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J,
- (6) -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^J, en el que R^J es:

(A) arilo que está:

(i) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) -alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (2) -O-alquilo C₁₋₆,
- (3) -haloalquilo C₁₋₆,
- (4) -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (5) -OH,
- (6) halógeno,
- (7) -CN,
- (8) -NO₂,
- (9) -N(R^A)R^B,
- (10) -C(O)N(R^A)R^B,
- (11) -C(O)R^A,
- (12) -CO₂R^A,
- (13) -SR^A,
- (14) -S(O)R^A,
- (15) -SO₂R^A,
- (16) -SO₂N(R^A)R^B,
- (17) -N(R^A)SO₂R^B,
- (18) -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B,
- (19) -N(R^A)C(O)R^B,
- (20) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, o
- (21) -N(R^A)CO₂R^B, y

(ii) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) -cicloalquilo C₃₋₈,
- (2) arilo,

- (3) -alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, -cicloalquilo C₃₋₈, HetA, o HetB,
 (4) -HetA,
 (5) -C(O)-HetA; o
 (6) -HetB;
 en la que:

cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J, cada HetA es independientemente (i) un -azacicloalquilo C₄₋₇ u oxacicloalquilo o tiacicloalquilo o (ii) un -diazacicloalquilo C₃₋₆ u oxazacicloalquilo o tiazacicloalquilo, donde el S en el tiacicloalquilo o tiazacicloalquilo está opcionalmente oxidado a S(O) o SO₂, y en el que cualquiera de los anillos definidos en (i) o (ii) está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente oxo, -alquilo C₁₋₆, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, o -S(O)₂R^A; y cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se definen más adelante en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J, o

(B) heteroarilo que es:

- (i) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) -alquilo C₁₋₆,
- (2) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -S(O)₂R^A, -S(O)₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)S(O)₂R^B, -N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (3) -O-alquilo C₁₋₆,
- (4) -haloalquilo C₁₋₆,
- (5) -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (6) -OH,
- (7) -oxo,
- (8) halógeno,
- (9) -CN,
- (10) -NO₂,
- (11) -N(R^A)R^B,
- (12) -C(O)N(R^A)R^B,
- (13) -C(O)R^A,
- (14) -C(O)-haloalquilo C₁₋₆,
- (15) -C(O)OR^A,
- (16) -OC(O)N(R^A)R^B,
- (17) -SR^A,
- (18) -S(O)R^A,
- (19) -S(O)₂R^A,
- (20) -S(O)₂N(R^A)R^B,
- (21) -N(R^A)S(O)₂R^B,
- (22) -N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
- (23) -N(R^A)C(O)R^B,
- (24) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (25) -N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B o
- (26) -N(R^A)CO₂R^B y

- (ii) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) -cicloalquilo C₃₋₈,
- (2) arilo,
- (3) -alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, -cicloalquilo C₃₋₈, HetA, o HetB,
- (4) -HetA,
- (5) -C(O)-HetA; o
- (6) -HetB; en la que:

cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales

es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J, cada HetA es independientemente como se define en la Parte (A) (ii) de la definición de R^J, y cada HetB es independientemente como se define en la Parte (A) (ii) de la definición de R^J;

(7) arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

R² es:

- (1) -H,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -haloalquilo C₁₋₆,
- (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, o
- (5) -alquilo C₁₋₆ sustituido con HetC, -C(O)-HetC, -SO₂-HetC, -N(R^A)C(O)-HetC, o -N(R^A)C(O)C(O)-HetC;

en los que HetC es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o monoinsaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente entre 1 a 3 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que el anillo esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de N del anillo, y en el que el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-CN, -alquilen C₁₋₆-OH, o -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

o como alternativa, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ está unido y el carbono de anillo al que R² está unido forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros, en el que la porción del anillo formada de R¹ y R² es una cadena de metileno de 3 a 5 miembros, en la que uno de los restos de metileno está opcionalmente reemplazado por N(H), en el que la cadena está opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₆, -OH, u oxo;

R³ es:

- (1) -H,
 - (2) -alquilo C₁₋₆,
 - (3) -haloalquilo C₁₋₆,
 - (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (5) -alquilo C₁₋₆ sustituido con HetD, -C(O)-HetD, -SO₂-HetD, -N(R^A)C(O)-HetD, o -N(R^A)C(O)C(O)-HetD,
 - (6) CicM, AriM, o HetM, o
 - (7) -alquilo C₁₋₆ sustituido con CicM, AriM, o HetM;
- en el que:

HetD tiene independientemente la misma definición que HetC;

CicM es -cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆;

AriM es arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente

uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J; y HetM es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J;

o como alternativa, R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

(i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,

(ii) un anillo benceno, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la

Parte A de la definición de R^J,

(iii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o monoinsaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en el que el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-CN, -alquileo C₁₋₆-OH, o -alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, o

(iv) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J;

en la que R⁶ y R⁷ están ausentes, cuando R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo benceno o un anillo heteroaromático;

R⁴ es:

- (1) -H,
 - (2) -alquilo C₁₋₆,
 - (3) -haloalquilo C₁₋₆,
 - (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (5) -OH,
 - (6) -O-alquilo C₁₋₆,
 - (7) -O-haloalquilo C₁₋₆,
 - (8) -CN,
 - (9) -NO₂,
 - (10) -N(R^C)R^D,
 - (11) -C(O)N(R^C)R^D,
 - (12) -C(O)R^A,
 - (13) -CO₂R^A,
 - (14) -SR^A,
 - (15) -S(O)R^A,
 - (16) -SO₂R^A,
 - (17) -SO₂N(R^A)R^B,
 - (18) -N(R^A)C(O)R^B,
 - (19) -N(R^A)CO₂R^B,
 - (20) -N(R^A)SO₂R^B,
 - (21) -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B,
 - (22) -OC(O)N(R^A)R^B,
 - (23) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
 - (24) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (25) halógeno,
 - (26) -S-C(O)N(R^C)R^D,
 - (27) -N=C(R^A)-N(R^C)R^D,
 - (28) -C(O)N(R^A)-ALQUILENO C₁₋₆-N(R^C)R^D,
 - (29) -C(O)-alquileo C₁₋₆-N(R^C)R^D,
 - (30) -C(O)N(R^A)-ALQUILENO C₁₋₆-haloalquilo C₁₋₆,
 - (31) -C(O)-alquileo C₁₋₆-haloalquilo C₁₋₆,
 - (32) -N(SO₂R^A)-V,
 - (33) -N[C(O)R^A]-V,
 - (34) HetE, -C(O)-HetE, -SO₂-HetE, -N(R^A)C(O)-HetE o -N(R^A)C(O)C(O)-HetE sustituido con -alquilo C₁₋₆,
 - (35) -alquilo C₁₋₆ sustituido con CicL, AriL, HetL, o HetS, o
 - (36) -T-R^L,
- en el que:

T es un enlace simple, O, C(O), C(O)N(R^A), N(R^A)C(O), S, S(O), S(O)₂, N(R^A)S(O)₂, S(O)₂N(R^A), O-alquileo C₁₋₆, C(O)-alquileo C₁₋₆, C(O)N(R^A)-alquileo C₁₋₆, N(R^A)C(O)-alquileo C₁₋₆, S-alquileo C₁₋₆, S(O)-alquileo C₁₋₆, S(O)₂-alquileo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-S, alquileo C₁₋₆-S(O), alquileo C₁₋₆-S(O)₂, alquileo C₁₋₆-O, alquileo C₁₋₆-C(O), alquileo C₁₋₆-C(O)N(R^A), alquileo C₁₋₆-N(R^A)C(O), alquileo C₁₋₆-N(R^A)S(O)₂, o alquileo C₁₋₆-S(O)₂N(R^A);

V es (i) -CH₂-alquileo C₂₋₆ o (ii) -alquilo C₁₋₆ sustituido con C(O)N(R^C)R^D, CicL, AriL, HetL, o HetS; y R^L es CicL, AriL, HetL, o HetS;

CicL es -cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆;

AriL es arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

5 HetE tiene independientemente la misma definición que HetC;

HetL es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J;

10 HetS es un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que HetS esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo; y en el que el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilenos C₁₋₆-C(O)N(R^A)R^B, -alquilenos C₁₋₆-CN, -alquilenos C₁₋₆-OH, o -alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es:

- 20 (1) -alquilo C₁₋₆,
 (2) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 25 (3) -cicloalquilo C₃₋₈, que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,
 (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -cicloalquilo C₃₋₈, en el que el -cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,
 30 (5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J,
 (6) -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^K, en el que R^K tiene independientemente la misma definición que R^J como se ha expuesto anteriormente en la definición de R¹ o
 35 (7) arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

40 y con la condición de que R⁵ sea -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^K, cuando R¹ es distinto de -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^J;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₆;

45 o como alternativa, R³ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman (i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆ o (ii) a un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en el que el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilenos C₁₋₆-CN, -alquilenos C₁₋₆-OH, o -alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

55 cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema de anillo carbocíclico condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros en el que al menos un anillo es aromático, o (iii) un sistema de anillo carbocíclico condensado, tricíclico de 11 a 14 miembros, en el que al menos un anillo es aromático;

60 cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, o (ii) un sistema de anillos condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que uno o ambos de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido, y cada S en un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)₂;

65 cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₆;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; y

5 cada R^D es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ;

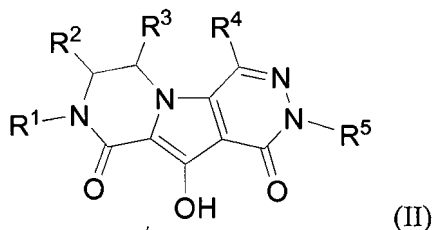
o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en el que el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C_{1-6} , -OH, oxo, -C(O) R^A , -CO₂ R^A , -S(O) R^A , -SR^A, -S(O)₂ R^A , -alqueno CH_2-C_{2-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} -CN, -alqueno C_{1-6} -OH, o -alqueno C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} .

15 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I. También se divulgan métodos de tratamiento del SIDA, métodos para retrasar el inicio del SIDA, métodos para prevenir el SIDA, métodos para prevenir la infección por VIH, y métodos para tratar la infección por VIH.

20 Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención incluye las pirazinopirrolpiridazina dionas hidroxi-sustituidas de la Fórmula I anterior. Estos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de la integrasa del VIH e inhiben la replicación del VIH. Una primera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



30 en la que las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada una como se ha definido en origen anteriormente (es decir, como se ha definido en el Sumario de la invención).

35 Una segunda forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

R^1 es:

- 40 (1) alquilo C_{1-6} ,
 (2) alquilo C_{1-6} sustituido con -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -CN, -NO₂, -N(R^A) R^B , -C(O)N(R^A) R^B , -C(O) R^A , -CO₂ R^A , -SR^A, -S(O) R^A , -SO₂ R^A , -SO₂N(R^A) R^B , -N(R^A)C(O) R^B , -N(R^A)CO₂ R^B , -N(R^A)SO₂ R^B , -N(R^A)SO₂N(R^A) R^B , -OC(O)N(R^A) R^B , -N(R^A)C(O)N(R^A) R^B , o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A) R^B ,
 (3) cicloalquilo C_{3-8} , que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-6} , -OH, -O-alquilo C_{1-6} , o -haloalquilo C_{1-6} ,
 45 (4) alquilo C_{1-6} sustituido con -cicloalquilo C_{3-8} , en el que el -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-6} , -OH, -O-alquilo C_{1-6} , o -haloalquilo C_{1-6} ,
 (5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , oxo, u -OH,
 50 (6) alquilo C_{1-6} sustituido con R^J , en el que R^J es:

(A) arilo que está:

- 55 (i) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido en origen anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J , y
 (ii) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente: (1) arilo, (2) -alquilo C_{1-6} sustituido con arilo, (3) -HetA, (4) -C(O)-HetA; o (5) -HetB;

en el que cada HetA es independientemente un -azacicloalquilo C₄₋₇ o un -diazacicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente oxo o -alquilo C₁₋₆; y

en el que cada HetB es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, o hidroxilo; o

(B) heteroarilo que es:

(i) opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, oxo, u -OH; y

(ii) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente arilo o -alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, o

(7) arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido en origen anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

R² y R³ son cada uno independientemente: (1) -H, (2) alquilo C₁₋₆, (3) haloalquilo C₁₋₆, o (4) alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B;

R⁴ es: (1) -H, (2) alquilo C₁₋₆, (3) haloalquilo C₁₋₆, (4) alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, (5) -OH, (6) -O-alquilo C₁₋₆, (7) -O-haloalquilo C₁₋₆, (8) -CN, (9) -NO₂, (10) -N(R^C)R^D, (11) -C(O)N(R^C)R^D, (12) -C(O)R^A, (13) -CO₂R^A, (14) -SR^A, (15) -S(O)R^A, (16) -SO₂R^A, (17) SO₂N(R^A)R^B, (18) -N(R^A)C(O)R^B, (19) -N(R^A)CO₂R^B, (20) -N(R^A)SO₂R^B, (21) -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, (22) -OC(O)N(R^A)R^B, (23) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o (24) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B;

R⁵ es:

(1) alquilo C₁₋₆,

(2) alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,

(3) cicloalquilo C₃₋₈, que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, o -haloalquilo C₁₋₆,

(4) alquilo C₁₋₆ sustituido con -cicloalquilo C₃₋₈, en el que el -cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, o -haloalquilo C₁₋₆,

(5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, u -OH,

(6) alquilo C₁₋₆ sustituido con R^K, en el que R^K tiene independientemente la misma definición que R^J como se ha expuesto anteriormente en la definición de R¹ o

(7) arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido en origen anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

y con la condición de que R⁵ sea -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^K, cuando R¹ es distinto de -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^J;

cada arilo es independientemente (i) fenilo o (ii) un sistema de anillo carbocíclico condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros en el que al menos un anillo es aromático;

cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, o (ii) un sistema de anillos condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que uno o ambos de los anillos contienen un heteroátomo, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido, y cada S en un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)₂;

cada R^A es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; cada R^B es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; cada R^C es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ; y cada R^D es independientemente -H o -alquilo C_{1-6} ;

o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S.

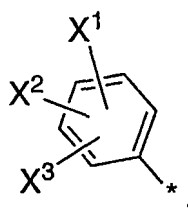
Una tercera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

R^1 es:

(1) alquilo C_{1-4} , o

(2) alquilo C_{1-4} sustituido con R^J , en el que R^J es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



o

en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -fluoroalquilo C_{1-4} , -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂, -NHC(O)-alquilo C_{1-4} , y -N(alquilo C_{1-4})C(O)-alquilo C_{1-4} , y

X^3 es -H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -fluoroalquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂, o HetB, o

(B) un heteroarilo que es

(i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o

(ii) un anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el sistema de anillo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , oxo, u -OH;

y todas las otras variables son como se han definido en origen anteriormente; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K , cuando R^1 es -alquilo C_{1-4} .

Una cuarta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en la tercera forma de realización; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K , cuando R^1 es -alquilo C_{1-4} .

Una quinta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 es: (1) -alquilo C_{1-4} o (2) -CH₂- R^J ; R^J es como se ha definido originalmente o como se ha definido en la tercera forma de realización; y todas las otras variables son como se han definido en origen; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K , cuando R^1 es -alquilo C_{1-4} .

Una sexta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^1 es: (1) -alquilo C_{1-4} o (2) -CH₂- R^J ; R^J es como se ha definido en la segunda forma de realización o como se ha definido en la tercera forma de realización; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K , cuando R^1 es -alquilo C_{1-4} .

En un aspecto de cada una de las formas de realización anteriores, heteroarilo (B) en la definición de R^J es: (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o (ii) un anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el sistema de anillo bicíclico condensado es insaturado.

En otro aspecto de cada una de las formas de realización anteriores, heteroarilo (B) en la definición de R^J es (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido como se ha definido en el aspecto anterior o (ii) un sistema de anillo benzocondensado seleccionado entre el grupo que consiste en 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo-2,3-dihidrofuranilo, benzoimidazolilo, y benzopiperidinilo.

Una séptima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es $-CH_2-R^J$; R^J es fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-carboxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 4-fluoro-2-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-(metoxycarbonil)fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-(metilaminocarbonil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 1,3-benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo); y todas las otras variables son como se han definido en origen. En un aspecto de esta forma de realización, R^J es 4-fluorofenilo o 3-cloro-4-fluorofenilo. En otro aspecto de esta forma de realización, R^J es 4-fluorofenilo. En otro aspecto más de esta forma de realización, R^J es 3-cloro-4-fluorofenilo.

Una octava forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es $-CH_2-R^J$; R^J es como se ha definido en la séptima forma de realización; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización. En un aspecto de esta forma de realización, R^J es 4-fluorofenilo o 3-cloro-4-fluorofenilo. En otro aspecto de esta forma de realización, R^J es 4-fluorofenilo. En otro aspecto más de esta forma de realización, R^J es 3-cloro-4-fluorofenilo.

Una novena forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es -alquilo C_{1-4} ; y todas las otras variables son como se han definido en origen; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K .

Una décima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es -alquilo C_{1-4} ; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K .

Una undécima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es metilo o etilo; y todas las otras variables son como se han definido en origen; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K .

Una duodécima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es metilo o etilo; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-6} sustituido con R^K .

Una decimotercera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^2 y R^3 son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores. En un aspecto de esta forma de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula II, y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización.

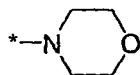
Una decimocuarta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^2 y R^3 son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-3} (es decir, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo); y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, la segunda forma de realización). En un aspecto de esta forma de realización, R^2 es -H; y R^3 es -H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otro aspecto de esta forma de realización, R^2 es -H; y R^3 es -H, metilo o isopropilo.

Una decimoquinta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^2 y R^3 son ambos -H; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, la segunda forma de realización).

Una decimosexta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^I es -H, -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -CN, -NO₂, -N(RC) R^D , -C(O)N(R C) R^D , -C(O) R^A , -CO₂ R^A , -SR A , -S(O) R^A , -SO₂ R^A , o -SO₂N(R A) R^B ; y todas las otras

variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, la segunda forma de realización).

- 5 Una decimoséptima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^4 es -H, -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo (es decir,



- 10 en el que el asterisco * indica el punto de unión), o 4-tiomorfolinilo; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, la segunda forma de realización).

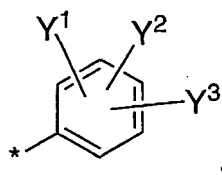
- 15 Una decimoctava forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^4 es -alquilo C_{1-4} ; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, la segunda forma de realización).

- 20 Una decimonovena forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^4 es -H, metilo, etilo, NH₂, o 4-morfolinilo; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

- 25 Una vigésima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^5 es:

- (1) alquilo C_{1-4} ,
 (2) alquilo C_{1-4} sustituido con -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), o -N(alquilo C_{1-4})₂,
 30 (3) cicloalquilo C_{3-7} , que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
 (4) alquilo C_{1-4} sustituido con -cicloalquilo C_{3-7} , en el que el -cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
 (5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada
 35 uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o
 (6) alquilo C_{1-4} sustituido con R^K , en el que R^K es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



- 40 en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

- 45 donde cada uno de Y^1 e Y^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -fluoroalquilo C_{1-4} , -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂, -NHC(O)-alquilo C_{1-4} , y -N(alquilo C_{1-4})C(O)-alquilo C_{1-4} , y

- Y^3 es -H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -fluoroalquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂, o HetB, o

- 50 (B) un heteroarilo que es

- (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o
 55 (ii) un anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el sistema de anillo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , oxo, u -OH;

y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

- 5 Una vigesimoprimera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^5 es:

- (1) alquilo C_{1-4} ,
 (2) $(CH_2)_{1-3}-Q$, donde Q es -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), o -N(alquilo C_{1-4})₂,
 10 (3) cicloalquilo C_{3-7} , que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
 (4) CH_2 -cicloalquilo C_{3-7} , en el que el -cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
 15 (5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o
 (6) CH_2-R^K ;

R^K es como se ha definido originalmente o como se ha definido en la vigésima forma de realización; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

- Una vigesimosegunda forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^5 es:

- (1) metilo,
 (2) etilo,
 (3) $(CH_2)_{1-2}-OH$,
 (4) $(CH_2)_{1-2}-CN$,
 30 (5) cicloalquilo C_{3-6} ,
 (6) CH_2-R^K , donde R^K es fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-carboxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 4-fluoro-2-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-(metoxycarbonil)fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo,
 35 4-metoxifenilo, 3-(metilaminocarbonil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 1,3-benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo);

y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

- Una vigesimotercera forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R^5 es $-CH_2-R^K$; R^K es como se ha definido originalmente o como se ha definido en la vigésima forma de realización o la vigesimosegunda forma de realización; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

Se entiende que la definición de R^5 en la vigésima, vigesimoprimera, y vigesimosegunda realizaciones está sujeta a la condición de que R^5 sea un grupo alquilo sustituido con R^K cuando R^1 es distinto de un grupo alquilo sustituido con R^J .

- En un aspecto de cada una de las vigésima, vigesimoprimera, y vigesimosegunda realizaciones, heteroarilo (B) en la definición de R^K es: (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o (ii) un anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el sistema de anillo bicíclico condensado es insaturado.

En otro aspecto de cada una de las vigésima, vigesimoprimera, y vigesimosegunda realizaciones, heteroarilo (B) en la definición de R^K es (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros como se ha definido en el aspecto anterior o (ii) un sistema de anillo benzocondensado seleccionado entre el grupo que consiste en 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo-2,3-dihidrofuranilo, benzoimidazolilo, y benzopiperidinilo.

- Una vigesimocuarta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que cada R^A y R^B es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

Una vigesimoquinta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que cada R^A y R^B es independientemente -H o metilo; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

Una vigesimosexta forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que cada R^C y R^D es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ; o como alternativa, R^C y R^D junto con el átomo de N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores. En un aspecto de esta forma de realización, cada R^C y R^D es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ; o como alternativa, R^C y R^D junto con el átomo de N al que ambos están unidos forman 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, o 4-tiomorfolinilo.

Una vigesimoséptima forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que cada R^C y R^D es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ; o como alternativa, R^C y R^D junto con el átomo de N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , oxo, -C(O) R^A , -CO₂ R^A , S(O)₂ R^A , o -CH₂-CH=CH₂; y todas las otras variables son como se han definido originalmente o como se han definido en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

Una primera clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 es como se ha definido anteriormente en la tercera forma de realización; R^5 es como se ha definido en la vigésima forma de realización; cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-3} ; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda forma de realización; y con la condición de que R^5 sea -alquilo C_{1-4} sustituido con R^K , cuando R^1 es -alquilo C_{1-4} .

Una segunda clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:

R^1 es:

- (1) alquilo C_{1-4} , o
- (2) CH₂- R^J ;

R^5 es:

- (1) alquilo C_{1-4} ,
- (2) (CH₂)₁₋₃-Q, donde Q es -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), o -N(alquilo C_{1-4})₂,
- (3) cicloalquilo C_{3-7} , que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
- (4) CH₂-cicloalquilo C_{3-7} , en el que el -cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
- (5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o
- (6) CH₂- R^K ;

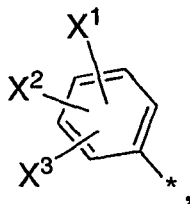
y todas las otras variables son como se han definido en la primera clase; y con la condición de que R^5 sea -CH₂- R^K , cuando R^1 es -alquilo C_{1-4} .

Una subclase de la segunda clase incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 es -CH₂- R^J ; y R^J es 4-fluorofenilo; y todas las otras variables son como se han definido en la segunda clase.

Una tercera clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:

R^1 es -CH₂- R^J , en el que R^J es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto, X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno,

-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, y X³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o HetB, o

(B) un anillo heterocíclico benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

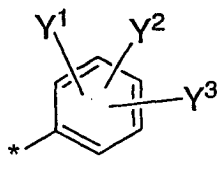
R² y R³ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

R⁴ es -H, -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, -CN, -NO₂, -N(RC)R^D, -C(O)N(R^C)R^D, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, o -SO₂N(R^A)R^B;

R⁵ es:

- (1) alquilo C₁₋₄,
- (2) (CH₂)₁₋₃-Q, donde Q es -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), o -N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (3) cicloalquilo C₃₋₇, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, o -haloalquilo C₁₋₄,
- (4) CH₂-cicloalquilo C₃₋₇, en el que el -cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, o -haloalquilo C₁₋₄,
- (5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄ u -OH, o
- (6) CH₂-R^K, donde R^K es

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, y

Y³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o HetB, o

(B) un heteroarilo que es

- (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄ u -OH, o
- (ii) un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃;

5 cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y

10 cada R^D es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S.

Una subclase de la tercera clase incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹ es 4-fluorofenilo; R² y R³ son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo; R⁴ es -H, metilo, etilo, OH, metoxi, NH₂, o 4-morfolinilo; y R⁵ es:

(1) metilo,

(2) etilo,

(3) (CH₂)₁₋₂-OH,

(4) (CH₂)₁-CN,

(5) cicloalquilo C₃₋₆, o

(6) CH₂-R^K, donde R^K es fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-carboxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 4-fluoro-2-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-(metilaminocarbonil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 1,3-benzodioxolilo.

Una cuarta clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:

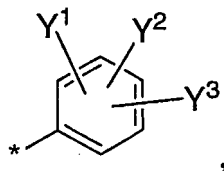
R¹ es -alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

R⁴ es -H, -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, -CN, -NO₂, -N(R^C)R^D, -C(O)N(R^C)R^D, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, o -SO₂N(R^A)R^B;

R⁵ es -CH₂-R^K, en el que R^K es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, y

Y³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o HetB, o

(B) un anillo heterocíclico benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

HetB es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃;

5 cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y

10 cada R^D es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S.

Una subclase de la cuarta clase incluye compuestos de Fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹ es metilo o etilo; R² y R³ son cada uno independientemente -H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo; R⁴ es -H, metilo, etilo, OH, metoxi, NH₂, o 4-morfolinilo; y R⁵ es -CH₂-R^K, donde R^K es fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-carboxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 4-fluoro-2-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-(metilaminocarbonil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, o 1,3-benzodioxolilo.

Una quinta clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en la tercera forma de realización; R⁵ es como se ha definido en la vigésima forma de realización; cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃; y todas las otras variables son como se han definido en origen; y con la condición de que R⁵ sea -alquilo C₁₋₄ sustituido con R^K, cuando R¹ es -alquilo C₁₋₄.

Una sexta clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R¹ y R⁵ son cada uno como se han definido en la segunda clase; y todas las otras variables son como se han definido en origen; y con la condición de que R⁵ sea -CH₂-R^K, cuando R¹ es -alquilo C₁₋₄.

Una séptima clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:

R¹ es -alquilo C₁₋₄ o -alquilo C₁₋₄ sustituido con -cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, o -haloalquilo C₁₋₄;

R² es -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R¹ y R² junto con el nitrógeno del anillo al que R¹ está unido y el carbono del anillo al que R² está unido forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros, en el que la porción del anillo formada de R¹ y R² es una cadena de metileno de fórmula (CH₂)₃₋₅, en la que la cadena de metileno está opcionalmente sustituida con -alquilo C₁₋₄, -OH, u oxo;

R³ es:

- (1) -H,
- (2) -alquilo C₁₋₄, o
- (3) -alquilo C₁₋₄ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, o -N(R^A)SO₂R^B; o como alternativa, R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

- (i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, o -O-alquilo C₁₋₄,
- (ii) un anillo benceno, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -O-fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, o -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, o
- (iii) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene un total de 1 a 2 átomos de N, en el que el anillo

heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ u -OH;

en el que R⁷ está ausente, cuando R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo benceno o un anillo heteroaromático;

R⁴ es:

- (1) -H,
- (2) -alquilo C₁₋₄,
- (3) -haloalquilo C₁₋₄,
- (4) -alquilo C₁₋₄ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A o -SO₂N(R^A)R^B,
- (5) -OH,
- (6) -O-alquilo C₁₋₄,
- (7) -O-haloalquilo C₁₋₄,
- (8) -CN,
- (9) -NO₂,
- (10) -N(R^C)R^D,
- (11) -C(O)N(R^C)R^D,
- (12) -C(O)R^A,
- (13) -CO₂R^A,
- (14) -SR^A,
- (15) -S(O)R^A,
- (16) -SO₂R^A,
- (17) -SO₂N(R^A)R^B,
- (18) -N(R^A)C(O)R^B,
- (19) -N(R^A)SO₂R^B,
- (20) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (21) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (22) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (23) halógeno,
- (24) -S-C(O)N(R^C)R^D,
- (25) -N=C(R^A)-N(R^C)R^D,
- (26) -C(O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₃-N(R^C)R^D,
- (27) -C(O)-(CH₂)₁₋₃-N(R^C)R^D,
- (28) -C(O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₃-fluoroalquilo C₁₋₄,
- (29) -N(SO₂R^A)-(CH₂)₁₋₂-C(O)N(R^C)R^D,
- (30) -N[C(O)R^A](CH₂)₁₋₂-C(O)N(R^C)R^D,
- (31) -N(SO₂R^A)-CH₂-CH=CH₂,
- (32) N(SO₂R^A)-(CH₂)₁₋₂-CicL,
- (33) HetE sustituido con -alquilo C₁₋₄,
- (34) CicL, AriL, HetL o HetS sustituido con -alquilo C₁₋₄,
- (35) HetL o HetS,
- (36) -C(O)N(R^A)-CicL,
- (37) -C(O)N(R^A)-AriL, con la condición de que AriL sea dihidroindenilo o tetrahidronaftilo y esté unido al resto de la molécula mediante un carbono de anillo no aromático,
- (38) -C(O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₂-AriL,
- (39) -((CH₂)₁₋₂-S-AriL,
- (40) -((CH₂)₁₋₂-S(O)₂-AriL,
- (41) -N(R^A)SO₂-CicL, o
- (42) -SO₂-CicL;

CicL es -cicloalquilo C₃₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, o -O-alquilo C₁₋₄;

AriL es dihidroindenilo, tetrahidronaftilo, naftilo, o fenilo, en el que el dihidroindenilo, tetrahidronaftilo, naftilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -O-fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, o -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄;

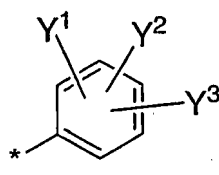
HetE es un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 a 2 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que el anillo esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de N del anillo, y en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R^A, o -S(O)₂R^A;

HetL es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre cero a 4 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -CN, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, oxo, -OH, o -(CH₂)₁₋₂C(O)N(R^A)R^B;

HetS es un anillo heterocíclico, saturado o monoinsaturado de 5 o 6 miembros, en el que el anillo contiene un total de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 a 3 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que HetS esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo; y en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, o -(CH₂)₁₋₂C(O)N(R^A)R^B;

R⁵ es (CH₂)₁₋₂-R^K o -CH(CH₃)-R^K, en el que R^K es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -O-fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, y

Y³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o HetB, o

(B) un anillo heterocíclico benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R⁶ es -H;

R⁷ es -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R³ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman (i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C₁₋₄,

HetB es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃;

cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y

cada R^D es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en el que el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, S(O)₂R^A, o -CH₂-CH=CH₂.

Una octava clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:

R¹ es -alquilo C₁₋₄ o -CH₂-ciclopropilo;

R² es -H;

o como alternativa, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ está unido y el carbono de anillo al que R² está unido forma un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, en el que la porción del anillo formada de R¹ y R² es (CH₂)₃ o (CH₂)₄;

R³ es -H, -alquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₂S(O)CH₃, -(CH₂)₁₋₂SO₂CH₃, -(CH₂)₁₋₂NHSO₂CH₃ o -(CH₂)₁₋₂N(CH₃)SO₂CH₃;

o como alternativa, R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 miembros (es decir, un anillo ciclopropilo condensado al núcleo tricíclico, en el que R² y R³ forman juntos metileno);

R⁴ es:

(1) -H,

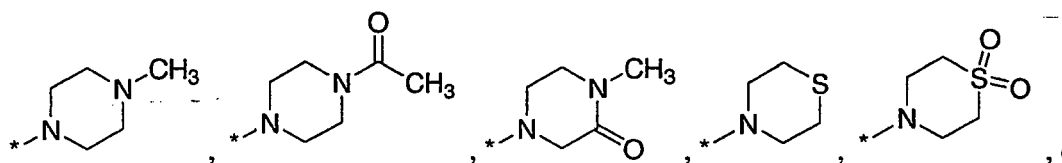
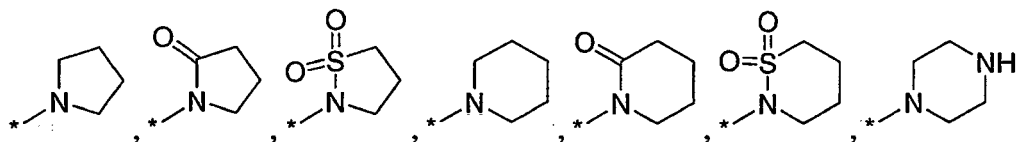
(2) -alquilo C₁₋₃,

(3) -(CH₂)₁₋₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₁₋₂NH₂, -(CH₂)₁₋₂NH-alquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -(CH₂)₁₋₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₂CO₂CH₃, -(CH₂)₁₋₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₂S(O)CH₃, o -(CH₂)₁₋₂SO₂CH₃,

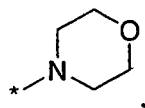
(4) -O-alquilo C₁₋₃,

(5) -NH₂, -N(H)-alquilo C₁₋₃, o -N(alquilo C₁₋₃)₂,

(6)



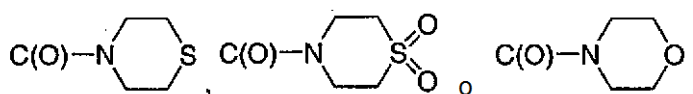
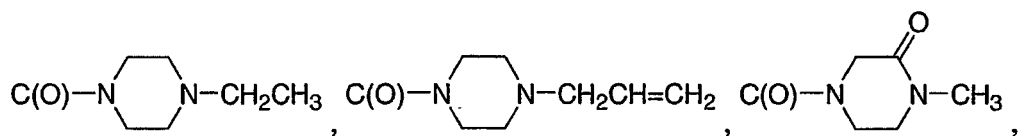
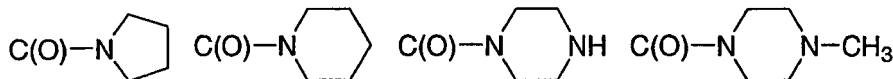
o



en la que * indica el punto de unión al resto de la molécula,

(7) -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-alquilo C₁₋₃, o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,

(8)



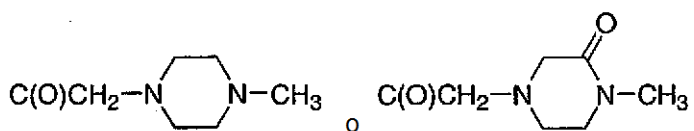
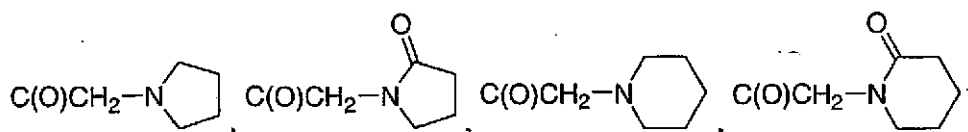
(9) -C(O)-alquilo C₁₋₃,

(10) -CO₂-alquilo C₁₋₃,

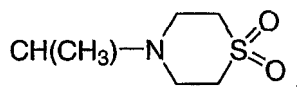
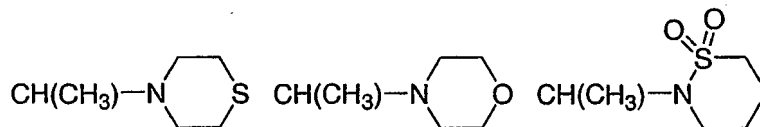
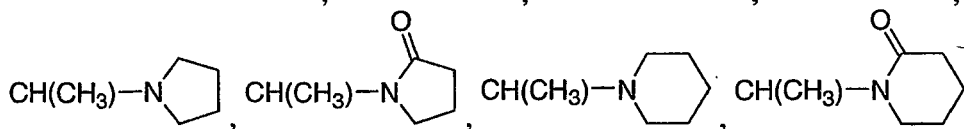
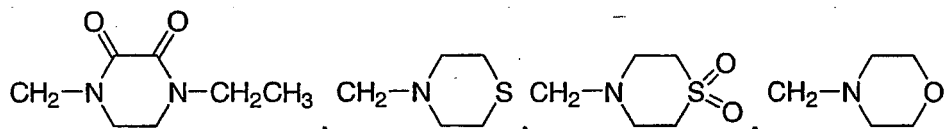
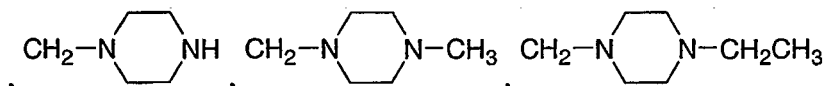
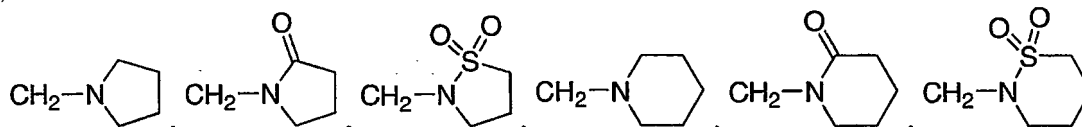
(11) -S-alquilo C₁₋₃,

(12) -S(O)-alquilo C₁₋₃,

- (13) -SO₂-alquilo C₁₋₃,
 (14) -SO₂N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (15) -NHC(O)-alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)C(O)-alquilo C₁₋₃,
 (16) -NHSO₂-alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)SO₂-alquilo C₁₋₃,
 (17) -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -N(alquilo C₁₋₃)C(O)NH(alquilo C₁₋₃), o -N(alquilo C₁₋₃)C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (18) -NHC(O)C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -N(alquilo C₁₋₃)C(O)C(O)NH(alquilo C₁₋₃), o -N(alquilo C₁₋₃)C(O)C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (19) -Cl, -Br, o -F,
 (20) -S-C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (21) -N=CH-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -N=C(alquilo C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (22) -C(O)NH-(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)-(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (23)

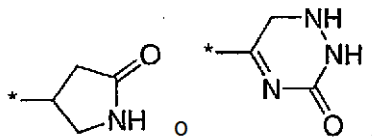


- (24) -C(O)NHCH₂CH₂F, -C(O)NHCH₂CHF₂, o -C(O)NHCH₂CF₃,
 (25) -N(SO₂-alquilo C₁₋₃)-(CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (26) -N[C(O)-alquilo C₁₋₃](CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (27) -N(SO₂-alquilo C₁₋₃)-CH₂-CH=CH₂,
 (28) -N(SO₂-alquilo C₁₋₃)-CH₂-CicL,
 (29)

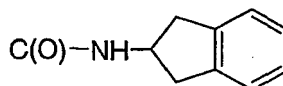


- (30) -CH₂-HetL
 (31) HetL,

(32)



(33) -C(O)NH-CicL o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)-CicL,
(34)



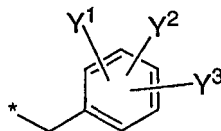
(35) -C(O)NH-CH₂-AriL o -C(O)N(CH₃)-CH₂-AriL,
(36) -CH₂-S-AriL,
(37) -CH₂-S(O)₂-AriL,
(38) -N(alquilo C₁₋₃)SO₂-CicL, o
(39) -SO₂-CicL;

CicL es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

AriL es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -Cl, -Br, -F, -alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -CO₂CH₃, -SO₂CH₃, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, o -N(CH₃)C(O)CH₃;

HetL es (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionados entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -CN, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, o (CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, (ii) 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, (iii) 4-ciano-2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, (iv) 1-(alquilo C₁₋₄)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, o (v) 1-[(di-alquilamino C₁₋₃)carbonil]metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo;

R⁵ es



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto;

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -Cl, -Br, -F, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -CO₂CH₃, -SO₂CH₃, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃ y -N(CH₃)C(O)CH₃; y

Y³ es -H, -Cl, -Br, -F, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CF₃, -SO₂CH₃, -C(O)NH(CH₃), o -C(O)N(CH₃)₂;

R⁶ es -H; y

R⁷ es -H o -alquilo C₁₋₃.

Una subclase de la octava clase incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R⁵ es 4-fluorobencilo o 3-cloro-4-fluorobencilo; y todas las otras variables son como se han definido en la octava clase. Otra subclase de la octava clase incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R⁵ es 4-fluorofenilo; y todas las otras variables son como se han definido en la octava clase. Otra subclase más de la octava clase incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R⁵ es 3-cloro-4-fluorobencilo; y todas las otras variables son como se han definido en la octava clase.

Una novena clase de la presente invención incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que: R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, o -CH(CH₃)₂; R² es H; R³ es -CH₃ o -CH₂OH; R⁴ es -H, -CH₃, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -N(CH₃)SO₂CH₃, -N(CH₂CH₃)SO₂CH₃, o SO₂CH₃; R⁵ es 4-fluorobencilo o 3-cloro-4-fluorobencilo; R⁶ es H; y R⁷ es H. Una subclase de la novena clase incluye compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R³ es Me; y todas las otras variables son como se han definido en la novena clase.

Debe entenderse que las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de Fórmula I o Fórmula II, en la que cada uno de dos o tres o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se define independientemente de acuerdo con una de las anteriores realizaciones, aspectos, clases o subclases que se han expuesto anteriormente. Cualquiera y todas las posibles combinaciones de estas variables en la Fórmula I y II están dentro del alcance de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre el grupo de compuestos expuestos en los Ejemplos 1 a 209. Otra realización de la presente invención es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre el grupo de compuestos expuestos en los Ejemplos 1 a 44 y 47 más adelante. Otra realización más de la presente invención es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre el grupo de compuestos expuestos en los Ejemplos 37, 50, 56, 62, 69, 86, 87, 88, 151, 153, 159-A, 159-B, 166, 189, 193, y 205.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen las siguientes. Los puntos (g) a (n) se divulgan pero no forman parte de la presente invención.

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), que además comprende una cantidad eficaz de un agente para el tratamiento/profilaxis de la infección por VIH/SIDA seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales para VIH/SIDA, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos.

(d) La composición farmacéutica de (c), en la que el agente de tratamiento de infección por VIH/SIDA es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH.

(e) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de Fórmula I y (ii) un agente de tratamiento/profilaxis de la infección por VIH/SIDA seleccionado del grupo que consiste en agentes antivirales frente al VIH/SIDA, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos; en el que el compuesto de Fórmula I y el agente de tratamiento/profilaxis de la infección por VIH/SIDA se usan cada uno en una cantidad que hace que la combinación sea eficaz para inhibir la integrasa del VIH, para tratar o prevenir la infección por VIH o para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA.

(f) La combinación de (e), en la que el agente de tratamiento/profilaxis de infección por VIH/SIDA es un antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH.

(g) Un método para inhibir la integrasa del VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

(h) Un método para prevenir o tratar la infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

(i) El método de (h), en el que el compuesto de Fórmula I se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH.

(j) Un método para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

(k) El método de (j), en el que el compuesto se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH, e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH.

(l) Un método para inhibir la integrasa del VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

(m) Un método para prevenir o tratar la infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

(n) Un método para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención (i) para su uso en, (ii) para su uso como medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la integrasa del VIH, (b) prevenir o tratar la infección por VIH, o (c) prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden usar opcionalmente en combinación con uno o más agentes de tratamiento/profilaxis de VIH/SIDA seleccionados entre agentes antivirales de VIH/SIDA, agentes antiinfecciosos, e inmunomoduladores.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones anteriores expuestas en (a)-(f) y los usos indicados en el párrafo anterior, en las que el compuesto de la presente invención empleado en las mismas es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases, o características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C₁-C₆") se refiere a la totalidad de los isómeros hexil alquilo y pentil alquilo, así como a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C₁₋₄" se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "alquilenos" se refiere a cualquier grupo alquilenos de cadena lineal o ramificada (es decir, un radical alcano bivalente, o como alternativa "alcanodiilo") que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por tanto, por ejemplo, "-alquilenos C₁₋₆-" se refiere a uno cualquiera de los alquilenos lineales o ramificados de C₁ a C₆. Una clase de alquilenos de interés particular con respecto a la invención es -(CH₂)₁₋₆-, y las subclases de interés particular incluyen -(CH₂)₁₋₄-, -(CH₂)₁₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-, y -CH₂-. También es de interés el alquilenos -CH(CH₃)-.

El término "C(O)" se refiere a carbonilo. Los términos "S(O)₂" y "SO₂" se refieren cada uno a sulfonilo. El término "S(O)" se refiere a sulfinilo.

Los símbolos "*" y "~~~~" se refieren cada uno al punto de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que es parte.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₈" (o "cicloalquilo C₃-C₈") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (denominados alternativamente como fluoro, cloro, bromo, y yodo).

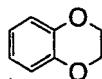
El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno (es decir, F, Cl, Br y/o I). Por tanto, por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₆" (o "haloalquilo C₁-C₆") se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₆ como se ha definido anteriormente con uno o más sustituyentes de halógeno. El término "fluoroalquilo" tiene un significado análogo, excepto porque el sustituyente de halógeno está restringido a flúor. Los fluoroalquilos adecuados incluyen la serie (CH₂)₀₋₄CF₃ (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.).

La expresión "azacicloalquilo C₄₋₇" (o "azacicloalquilo C₄-C₇") se refiere a un anillo cíclico saturado que consiste en un nitrógeno y de cuatro a siete átomos de carbono (es decir, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, u octahidroazocinilo). La expresión "oxacicloalquilo C₄₋₇" (u "oxacicloalquilo C₄-C₇") se refiere a un anillo cíclico saturado que consiste en un oxígeno y de cuatro a siete átomos de carbono. La expresión "tiacicloalquilo C₄₋₇" (o "tiacicloalquilo C₄-C₇") se refiere a un anillo cíclico saturado que consiste en un azufre y de cuatro a siete átomos de carbono.

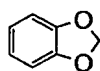
La expresión "diazacicloalquilo C₃₋₆" (o "diazacicloalquilo C₃-C₆") se refiere a un anillo cíclico saturado que consiste en dos nitrógenos y de tres a seis átomos de carbono (por ejemplo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, o piperazinilo). La expresión "oxazacicloalquilo C₃₋₆" (u "oxazacicloalquilo C₃-C₆") se refiere a un anillo cíclico saturado que consiste en un oxígeno, un nitrógeno y de tres a seis átomos de carbono. La expresión "tiazacicloalquilo C₃₋₆" (o "tiazacicloalquilo C₃-C₆") se refiere a un anillo cíclico saturado que consiste en un azufre, un nitrógeno y de tres a seis átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere a (i) fenilo o (ii) un sistema de anillo carbocíclico condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que al menos un anillo es aromático. Una clase de arilos adecuada para su uso en la presente invención es fenilo, naftilo, e indenilo. Otra clase de arilos adecuada es fenilo y naftilo. Un arilo particularmente adecuado es fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, o (ii) un sistema de anillos condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que uno o ambos de los anillos contienen un heteroátomo, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido, y cada S en un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)₂. Los heteroarilos adecuados incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, benzodioxolilo, benzopiperidinilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, cinolinilo, quinazolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir,



), benzo-1,3-dioxolilo (es decir,



), tiazolilo, e isotiazolilo.

- 5 Una clase de heteroarilos adecuada para su uso en la presente invención consiste en anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, e la que cada N está opcionalmente en forma de un óxido. Otra clase de heteroarilos adecuada consiste en un anillo heteroaromático de 5 y 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre cero a 4 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S, e la que cada átomo de N está opcionalmente en forma de un óxido. Los
- 10 heteroarilos que pertenecen a esta clase incluyen piridinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiazolilo.

A menos que se indique expresamente lo contrario (véase, por ejemplo, la definición de HetS), cualquiera de los diversos grupos arilo y heteroarilo definidos en el presente documento están unidos al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo), con la condición de que de como resultado un compuesto estable.

15

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluyen dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de dicho alcance. Por tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" se pretende que incluya como aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contiene de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos, y 4 heteroátomos.

20

25 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^A, R^B, y HetB) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que representa y describe compuestos de la invención, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Asimismo, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

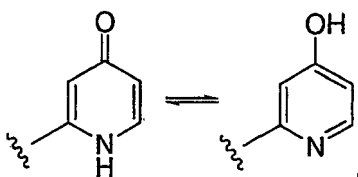
30

El término "sustituido" (por ejemplo, como en "está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes...") incluye mono y poli sustitución con un sustituyente nombrado en la medida en que tal sustitución simple o múltiple (incluyendo sustitución múltiple en el mismo sitio) esté permitida químicamente. A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución con un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, un anillo heteroaromático, o un anillo heterocíclico saturado), con la condición de que dicha sustitución esté permitida químicamente y de como resultado un compuesto estable.

35

En casos en los que uno o más sustituyentes hidroxilo (-OH) estén permitidos en un heteroarilo (por ejemplo, un anillo heteroaromático) y sea posible tautomerismo ceto-enol, se entiende que el sustituyente puede estar presente, de hecho, todo o en parte, en la forma ceto, como se ilustra en el presente documento para un sustituyente hidroxipiridinilo:

40

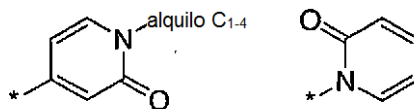


45 Se entiende que los compuestos de la presente invención que tienen un sustituyente hidroxilo en un átomo de carbono o un anillo heteroaromático incluyen compuestos en los que solo está presente el hidroxilo, compuestos en los que solo está presente la forma tautomérica ceto (es decir, un sustituyente oxo), y compuestos en los que están presentes ambas formas ceto y enol.

50 Además de la presencia de sustituyentes oxo debida a tautomerismo ceto-enol como se ha descrito en el párrafo anterior, también están permitidos sustituyentes oxo en átomos de anillos saturado presentes en un grupo heteroarilo (por ejemplo, en el anillo heterocíclico saturado de un sistema de anillo bicíclico benzocondensado).

Los heteroarilos oxo-sustituidos también incluyen heteroarilos que contienen nitrógeno, en los que el átomo de N es un átomo terciario (es decir, el N está enlazado a 3 átomos de carbono) y el grupo oxo está unido a un átomos de carbono del anillo, como se ilustra mediante los siguientes oxopiridinilos:

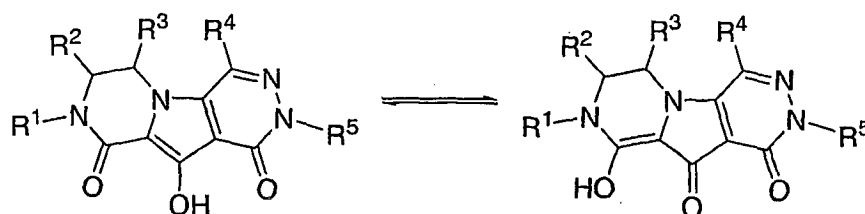
55



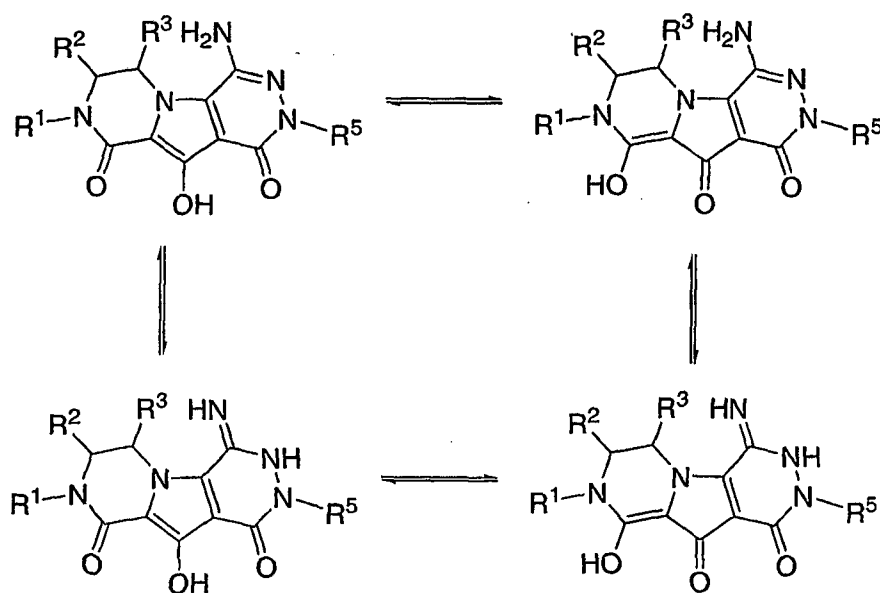
Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse, y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, determinados compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer como mezclas de estereoisómeros, o como diastereoisómeros individuales, o enantiómeros. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, tanto individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

Como se reconocería por un experto en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros, tales como los siguientes:



(para análogos de hidroxiaminopiridazina:)



La presente invención incluye todas las formas tautoméricas, individualmente y en mezclas.

Determinados compuestos de la presente invención pueden mostrar una quiralidad resultante de la presencia de sustituyentes voluminosos que por otra parte impiden la rotación libre entorno a un enlace. Estos enantiómeros rotacionales se llaman atropisómeros, y la interconversión puede ser lo suficientemente lenta para permitir su separación y caracterización. Véase, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992, págs. 101-102; y Ahmed et al., Tetrahedron 1998, 13277. Por ejemplo, determinados compuestos de la presente invención en los que R^4 es (i) $-C(=O)N(R^C)R^D$, en los que al menos uno de R^C y R^D es alquilo o R^C y R^D forman un anillo, o (ii) $-N(R^A)SO_2R^B$, en los que al menos uno de R^A y R^B es alquilo, pueden tener una rotación lo suficientemente impedida en torno al enlace que engarza R^4 al núcleo tricíclico de la molécula cuando R^3 es distinto de H (por ejemplo, R^3 = alquilo o alquilo sustituido) para permitir la separación de los enantiómeros usando, por ejemplo, cromatografía en columna sobre una fase quiral estacionaria. La presente invención incluye atropisómeros de compuestos abarcados por la Fórmula I, individualmente y en mezclas.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH, en la prevención o tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en la prevención, tratamiento o retraso en el inicio de afecciones patológicas posteriores tales como el SIDA. Se define que la prevención del SIDA, el tratamiento del SIDA, el retraso del inicio del SIDA, o la prevención o tratamiento de la infección por VIH incluyen, pero sin limitación a, el tratamiento de una gran variedad de estados de la infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), sintomático y asintomático, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la infección por VIH tras una sospecha de exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazos accidentales con agujas, o exposición a sangre de pacientes durante una cirugía.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son excelentes herramientas de exploración de compuestos antivirales más potentes. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer y determinar el sitio de unión de otros antivirales a la integrasa de VIH, por ejemplo, por inhibición competitiva. Por tanto, los compuestos de la presente invención son productos comerciales para su comercio con estos fines.

Muchos aislados clínicos de VIH contienen mutaciones que reducen su susceptibilidad a los medicamentos antirretrovirales actualmente aprobados para uso clínico y, por tanto, son conocidos como aislados resistentes a medicamentos. Dichos aislados pueden ser resistentes a los inhibidores de la proteasa, a los inhibidores análogos de nucleósidos de transcriptasa inversa, a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, a los inhibidores de gp41 o cualquier combinación de los mismos. Los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la replicación de los aislados del VIH resistentes a fármacos antirretrovirales actualmente en uso clínico. Por consiguiente, estos compuestos proporcionan una opción terapéutica para los pacientes infectados por el VIH que portan virus resistente a fármacos.

No se han encontrado aislados del VIH resistentes a inhibidores de la integrasa del VIH, lo que posiblemente refleje el hecho de que actualmente no hay inhibidores de la integrasa del VIH aprobados para uso clínico. En experimentos de laboratorio preclínicos, ha sido posible seleccionar virus resistentes a los inhibidores de la integrasa en clases estructurales distintas de las abarcadas por la presente invención, tales como diceto ácidos, carboxamidas naftiridina, y carboxamidas dihidropirimidina. Las mutaciones en el gen de la integrasa que confieren resistencia (definidas en el presente documento como una pérdida superior a o igual a 10 veces de sensibilidad) a tales compuestos incluyen T66I/S153Y, N155S, y F121Y. Ciertos compuestos de la presente invención tienen una pérdida de sensibilidad 10 veces menor frente a virus que contienen estas y otras mutaciones asociadas con la resistencia a otros inhibidores de la integrasa, y por lo tanto puede ser inhibidores eficaces de dichos virus. Los compuestos de la presente invención que son eficaces contra dichos virus incluyen, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 37, 50, 56, 62, 69, 86, 87, 88, 151, 153, 159-A, 159-B, 166, 189, 193, y 205.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia de compuesto parental y que no es biológicamente o de otro modo no deseada (por ejemplo, no es tóxica o de otro modo perjudicial para el receptor de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, o ácido benzoico. Muchos de los compuestos de la invención llevan un resto ácido, en cuyo caso las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio), y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Asimismo, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, se pueden usar ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo que necesita el tratamiento o la profilaxis. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (por ejemplo, agentes antivirales útiles para el tratamiento o prevención de la infección por VIH o SIDA), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen cada uno la introducción del compuesto o profármaco y otros agentes al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados y en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de la misma.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente a un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. El término también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la integrasa del VIH y, de este modo, provocar la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad eficaz en la inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir, el principio activo) se administra como sal, las referencias a la cantidad del principio son a la forma del ácido libre o de la base libre del compuesto.

Para el propósito de inhibir la integrasa del VIH, la prevención o tratamiento de la infección por VIH o prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA, los compuestos de la presente invención, opcionalmente en forma de una sal, se pueden administrar por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero, normalmente, se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), mediante spray de inhalación, o por vía rectal, en forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear cualquiera de los medios habituales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcar, caolín, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y emplean normalmente agua estéril como vehículo y opcionalmente otros ingredientes, tales como auxiliares de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica en el que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Una descripción más detallada de los métodos adecuados para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención y de ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal del mamífero (por ejemplo, ser humano) al día en una única dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral en una sola dosis o en dosis divididas. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 miligramos del principio activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. El nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier paciente particular puede modificarse y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a tratamiento.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también está dirigida al uso de compuestos inhibidores de la integrasa del VIH de la presente invención con uno o más agentes útiles en el tratamiento de la infección por VIH o SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden administrar de forma eficaz, tanto en periodos de preexposición y/o postexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más antivirales frente al VIH/SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, o vacunas útiles para tratar la infección por VIH o SIDA, tales como los divulgados en la Tabla 1 del documento WO 01/38332 o en la Tabla en el documento WO 02/30930. Los antivirales frente al VIH/SIDA adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, indinavir, atazanavir, lopinavir opcionalmente con ritonavir, saquinavir, o nelfinavir), inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH (por ejemplo, abacavir, lamivudina (3TC), zidovudina (AZT), o tenofovir), e inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH (por ejemplo, efavirenz o nevirapina). Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con antivirales, inmunomoduladores antiinfecciosos o vacunas para el VIH/SIDA no se limitan a las sustancias anteriores o a la lista en las Tablas citadas anteriormente en los documentos WO 01/38332 y WO 02/30930, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA. Normalmente se emplearán antivirales y otros agentes frente al VIH/SIDA en estas combinaciones en sus intervalos de dosificación y regímenes convencionales como se informa en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las

dosificaciones descritas en Physicians' Desk Reference, 57ª edición, Thomson PDR, 2003. Los intervalos posológicos para un compuesto de la invención en estas combinaciones son los mismos que se han expuesto anteriormente. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención y/o los otros agentes (por ejemplo, sulfato de indinavir) también pueden usarse.

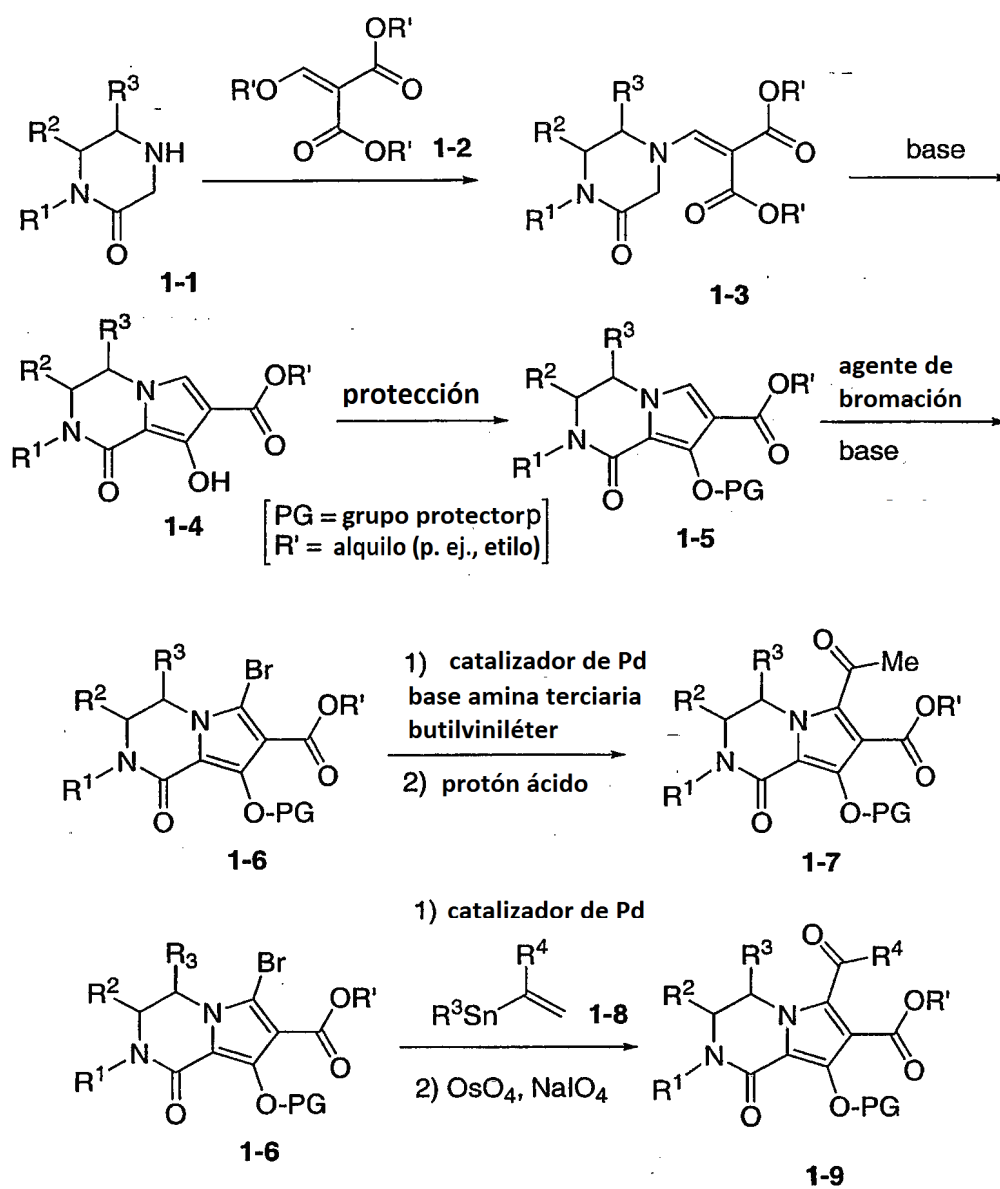
Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, en particular en los esquemas y ejemplos, incluyen las siguientes: AcOH = ácido acético; SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; ARC = complejo relacionado con el SIDA; Bn = bencilo; CBZ = carbobenzoxi (como alternativa, benciloxycarbonilo); DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; EN-EM = espectroscopía de masas con ionización por electronebulización; Et = etilo; EtOH = etanol; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; HOBt o HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; i-Bu = isobutilo; i-Pr = isopropilo; Me = metilo; MTBE = metil terc-butil éter; RMN = resonancia magnética nuclear; Ph = fenilo; t-Bu = *terc*-butilo; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano.

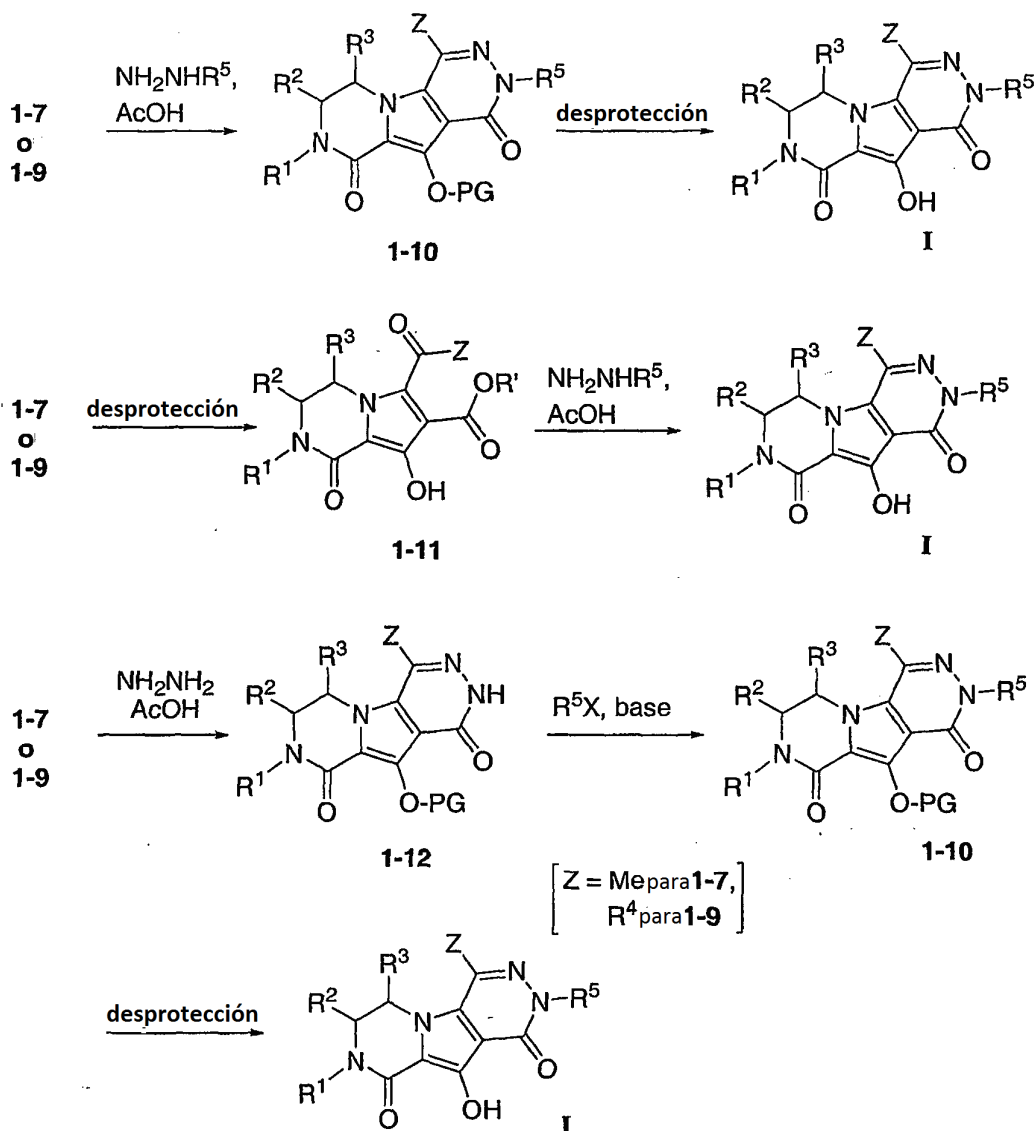
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Además, otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención pueden prepararse como se muestra en los Esquemas 1 a 5. El Esquema 1 presenta un procedimiento general para la preparación de compuestos de la presente invención abarcados por la Fórmula (I), en el que la piperazin-2-ona **1-1** se trata con el dialquilalcoximetilenmalonato **1-y** después con un agente de desprotonación (por ejemplo, Li o bis(trimetilsilil)amida de Na o hidruro de Na) a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 0 a 80 °C en un disolvente no prótico anhidro (por ejemplo, DMF o THF) para dar 8-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolpirazin-7-carboxilato de alquilo **1-4**. El grupo hidroxilo fenólico en el intermedio **1-4** se tapa con un grupo protector adecuado (por ejemplo, bencilo, metilo, o toluenosulfonilo), y se halogena con un agente de bromación (por ejemplo, bromo o N-bromosuccinimida) en un disolvente adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano o cloroformo) para dar el bromuro **1-6**. La conversión del bromuro **1-6** en el correspondiente derivado de carbonilo **1-7** o **1-9** se consigue mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con alquiléteres de vinilo (Littke et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 6989; Cabri et al Tetrahedron Lett. 1991, 1753) o trialquil(vinil)estaño adecuadamente sustituido **1-8**, seguido de una oxidación del grupo vinilo (Littke et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 6343; Ley et al., Org. Lett. 2003, 185). La elaboración adicional de **1-7** o **1-9** para dar un compuesto de Fórmula I puede conseguirse a través de la formación del tercer anillo de piridazina por reacción con una hidrazina adecuadamente sustituida. Como alternativa, **1-10** también puede obtenerse mediante reacción de **1-7** o **1-9** con hidrazina, seguido de alquilación con un reactivo de alquilación adecuado. El grupo protector en el grupo hidroxilo fenólico puede retirarse antes o después de la formación del sistema tricíclico. Una descripción de grupos protectores adecuados para su uso en el presente documento y procedimientos para su unión y escisión del grupo hidroxilo se describe en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999, y 2ª edición, 1991.

Determinados dialquilalcoximetilenmalonatos adecuados para su uso como **1-2** (por ejemplo, dietiletoximetilenmalonato o dimetilmetoximetilenmalonato) están disponibles de fuentes comerciales. Otros pueden obtenerse por procedimientos preparativos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse malonatos de heterociclilalquilo-metileno por el procedimiento que se describe en Boger et al., J. Org. Chem 1988, 3408, o variaciones rutinarias del mismo.

Esquema 1



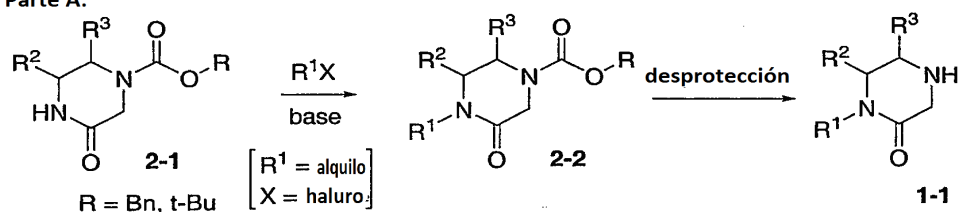


La piperazin-2-ona **1-1** puede obtenerse mediante alquilación de piperazin-2-ona protegida con amina **2-1**, seguido de desprotección, como se representa en la Parte A del Esquema 2 y se describe en Choi et al., J. Med. Chem. 1999, 3647; Najman- Bronzewska et al., Pharmazie 1997, 198; Fryer et al., J. Org. Chem. 1991, 3715, Dinsmore et al, Organic Prep. & Procedures International. 2002, 369, o variaciones rutinarias del mismo. Como alternativa, puede obtenerse piperazin-2-ona **1-1** mediante ciclación del precursor de dialquilacetal **2-3**, seguido de hidrogenación catalítica del producto de la ciclación **2-4** como se representa en la Parte B del Esquema 2 y se describe en DiMaio et al., JCS Perkin 1, 1989, 1687 y Kitamura et al., J. Med. Chem., 2001, 2438. La hidrogenación secuencial de la olefina (por ejemplo, un catalizador de Pd o Pt, tal como Pt sobre carbón), seguido de la escisión del grupo protector CBZ (por ejemplo, Pd sobre carbón o hidróxido de Pd sobre carbón) en un disolvente prótico adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol) en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno proporcionó la piperazin-2-ona **1-1** requerida. De manera similar, la reacción de glicnamida **2-5** con aldehído pirúvico proporcionó la pirazinona **2-6**, que se hidrogenó para proporcionar la piperazin-2-ona **1-1** como se representa en la Parte C del Esquema 2, y como se describe en Wilfred et al., JCS Chem Comm., 1980, 334. La hidrogenación en presencia de catalizadores adecuados, ligandos quirales, y aditivos proporcionó la piperazin-2-ona **1-1** enantioméricamente enriquecida de una manera similar a la descrita en Zhang et al., Chem. Rev, 2003, 3029 y Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 3425. Como alternativa, la alquilación reductora por etapas del aldehído **2-7** con una amina adecuadamente sustituida y el tratamiento del material resultante con haluro de haloacetilo (tal como cloruro de cloroacetilo o acetilbromuro de bromo) proporcionó el intermedio **2-8**. La ciclación inducida por base, seguido de desprotección del grupo amino proporcionó la piperazin-2-ona **1-1** como se representa en la Parte D del Esquema 2 y se describe en Williams, et al., J. Med. Chem., 1999, 3779, y Lewis, et al., J. Med. Chem., 1995, 923. Como alternativa, la reducción por etapas de carboxamida de N-Boc aminoácido con **2-9** con un agente de reducción adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio y el acoplamiento de la amina resultante con ácido haloacético puede proporcionar la amida intermedia **2-10**. La ciclación inducida por

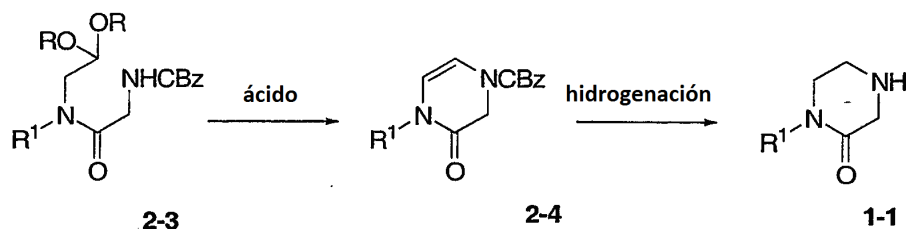
base, seguido de desprotección del grupo amino proporcionó la piperazin-2-ona **1-1** como se representa en la Parte E del Esquema 2 y se describe en Schanen et al., Tetrahedron Lett, 1994, 2533 & Synthesis, 1996, 833; Pohlmann et al., J. Org. Chem., 1997, 1016. Como alternativa, la piperazin-2-ona **1-1** también puede prepararse usando procedimientos descritos en Bernotas et al., Tetrahedron Lett. 1996,7339; Saari et al., J. Med. Chem. 1990, 2590; Sugihara et al., J. Med. Chem. 1998, 489, Dinsmore et al, Organic Prep. & Procedures International. 2002, 369, o variaciones rutinarias del mismo.

Esquema 2

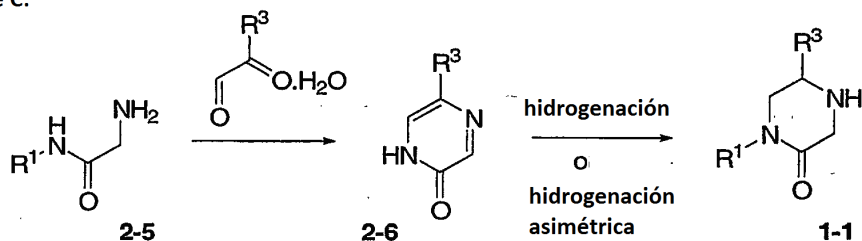
Parte A:



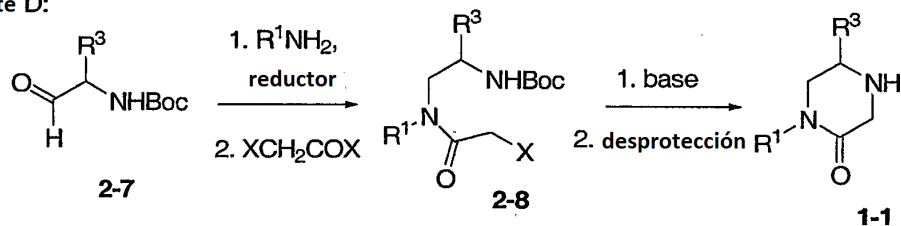
Parte B:



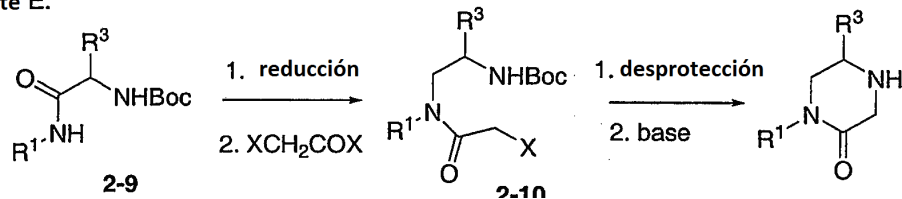
Parte C:



Parte D:



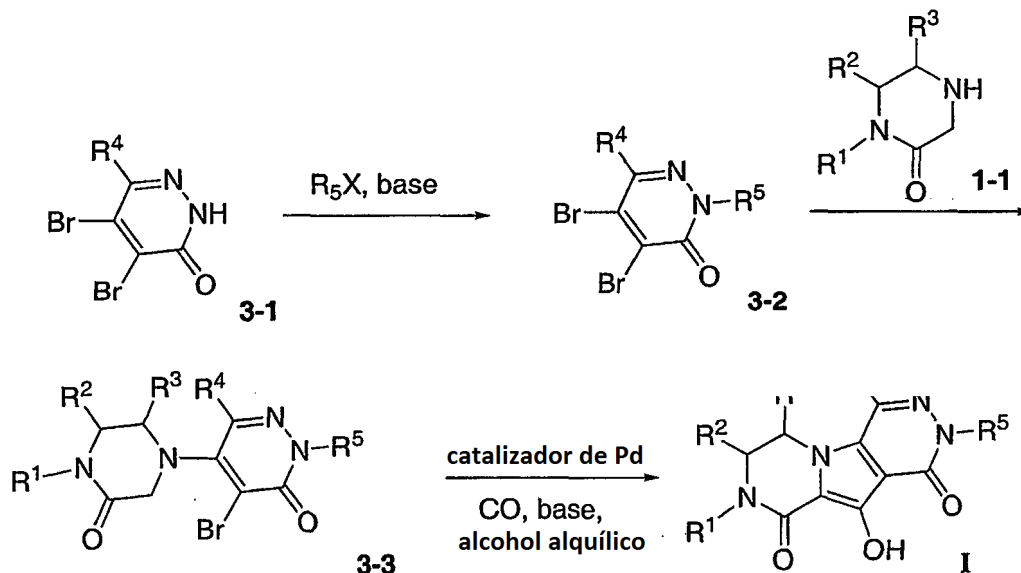
Parte E:



Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de la presente invención abarcados por la Fórmula I se muestra en el Esquema 3, en el que la dibromopiridazinona **3-1** se trata con una base y un reactivo de alquilación en un disolvente no prótico anhidro, tal como DMF para dar la alquil dibromopiridazinona **3-2**. La reacción del dibromuro con la piperazinona **1-1** en un disolvente (por ejemplo, un alquil alcohol, tal como etanol) proporciona el producto de

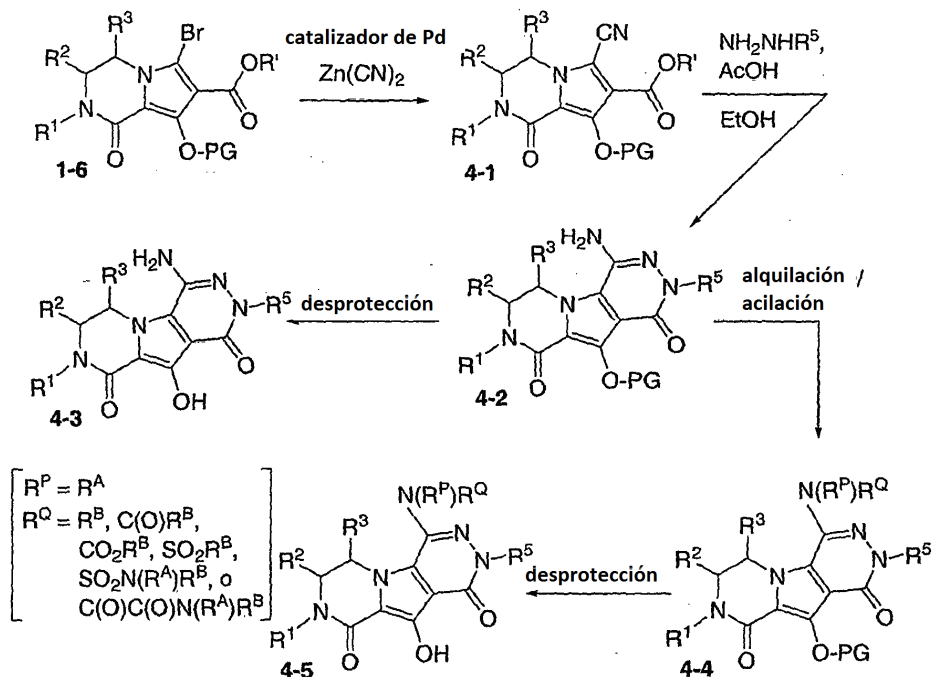
adición **3-3** (Betti et al J. Med. Chem. 2003, 3555). La conversión del bromuro **3-3** en el producto tricíclico correspondiente puede conseguirse mediante una carbonilación catalizada por paladio, seguido de una ciclación catalizada por base (Zhuang et al J. Med. Chem. 2003, 453).

5 Esquema 3

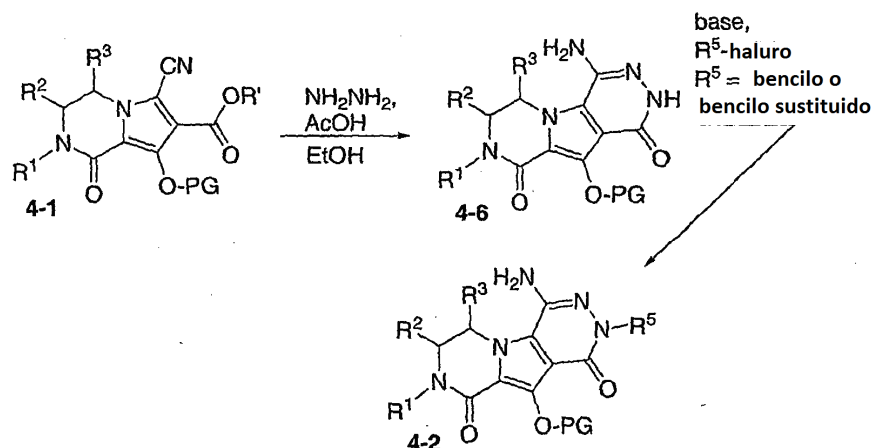


Un procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula I, en el que el sustituyente R^4 porta un grupo amino engarzado directamente al sistema tricíclico, se muestra en el Esquema 4, en el que el éster de bromo bicíclico **1-6** se trata con cianuro de zinc en presencia de un catalizador de paladio como se describe en Maddaford S. P. et al SynLett, 2236, 2003 para proporcionar el nitrilo correspondiente **4-1**. La reacción del nitrilo **4-1** con hidrazinas sustituidas proporciona el intermedio tricíclico **4-2**. La retirada del grupo protector proporciona el compuesto **4-3**. La secuencia adecuada de alquilación/acilación o alquilación/alilación de **4-2** puede proporcionar **4-4**, seguido de desprotección para dar **4-5**. Cuando R^5 es bencilo o bencilo sustituido, el nitrilo **4-1** se trata alternativa y preferentemente con hidrazina para proporcionar el intermedio tricíclico correspondiente **4-6**, que puede bencilarse regio-selectivamente para proporcionar el intermedio **4-2** (véase el Esquema 4A).

Esquema 4

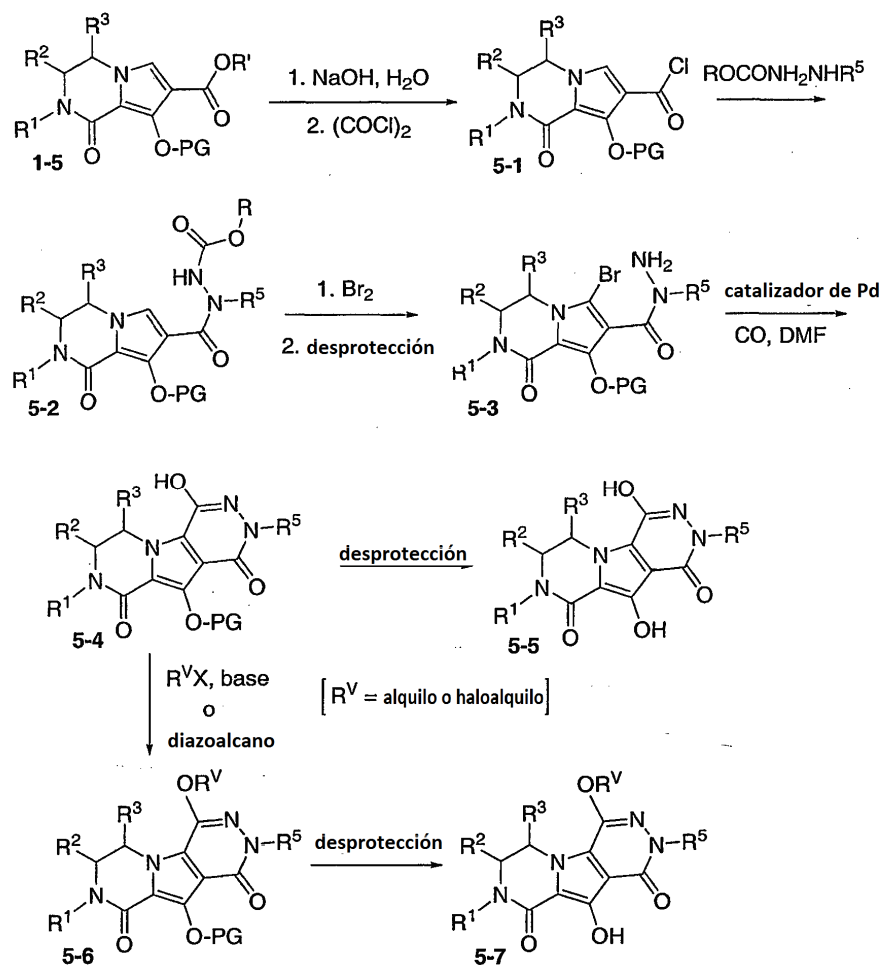


Esquema 4A



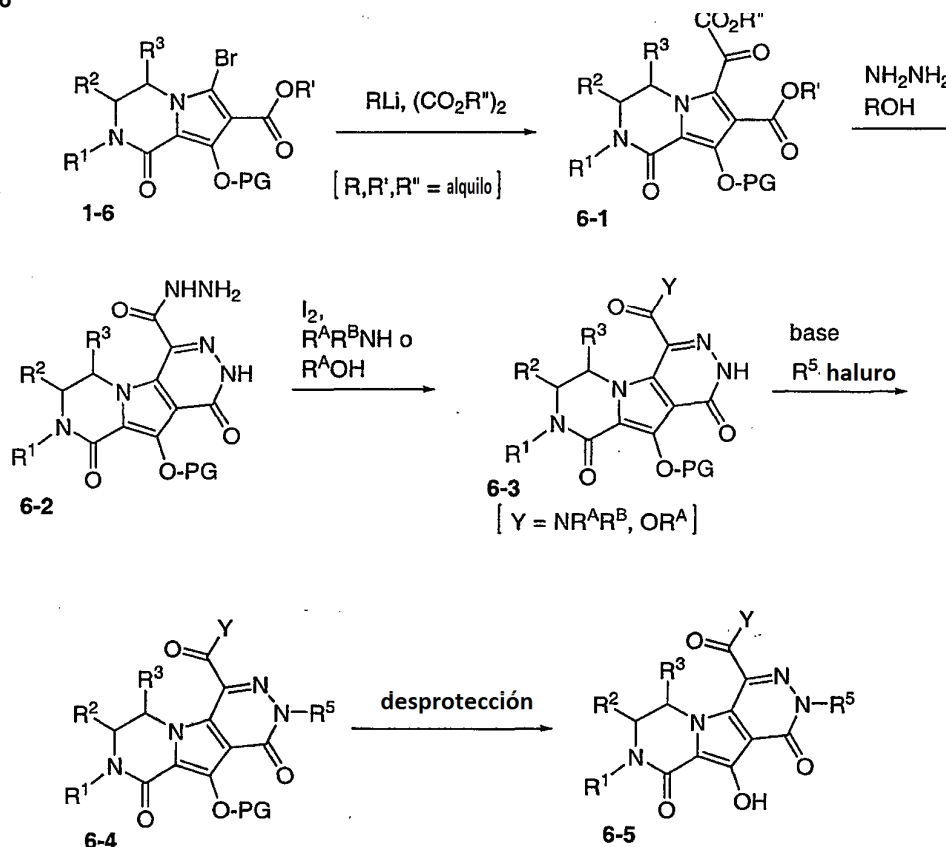
Un procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula I, en el que el sustituyente R⁴ porta un
 5 engarce de oxígeno conectado al sistema tricíclico como se muestra en el Esquema 5, en el que el éster bicyclico 1-5
 se hidroliza en el ácido correspondiente y se convierte en el cloruro de ácido correspondiente 5-1. El tratamiento del
 cloruro de ácido con hidrazina adecuadamente sustituida proporciona la amida requerida 5-2 (Fassler A. et al, J. Med
 Chem. 1996, 3203-2316). La bromación de 5-2 y la retirada selectiva del grupo protector en la amida de hidrazina
 10 proporciona el intermedio 5-3. La carbonilación catalizada por paladio (0) y la ciclación proporcionan el intermedio
 tricíclico 5-4. La retirada del grupo protector conduce al análogo 5-5. El intermedio tricíclico 5-4 puede elaborarse
 adicionalmente mediante tratamiento con reactivos de alquilación/base o diazoalcanos para proporcionar una mezcla
 de productos O- y N-alquilados. El producto de O-alquilación puede separarse y el grupo protector retirarse para
 proporcionar el análogo 5-7.

Esquema 5



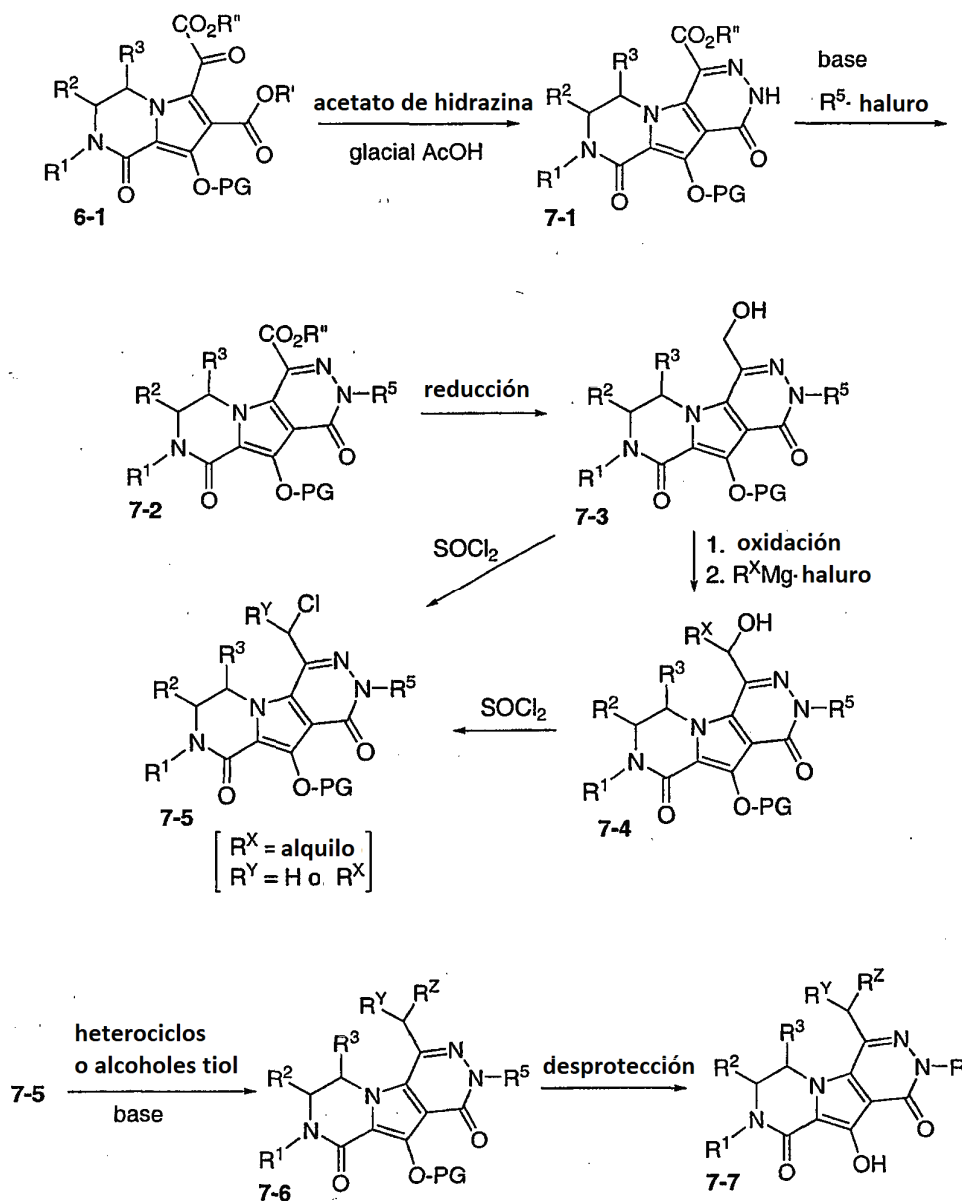
El Esquema 6 representa un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que el sustituyente R^4 es un derivado de carboxílico, tal como una amida o un éster, en el que el bromuro bicíclico **1-6** se litia con alquil litio, seguido de tratamiento con oxalato de dialquilo para proporcionar el ceto-éster **6-1** correspondiente de una manera similar a la descrita en Engler et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., 2003, 2261. El ceto-éster puede tratarse con hidrazina para proporcionar la hidrazina amida tricíclica correspondiente **6-2**, usando condiciones similares a las descritas en Bethune et al., JCS, Perkin Trans. 1: Org & Bio-Org Chem., 1994, 1925. La activación oxidativa de la hidrazina carboxamida en presencia de un alcohol o una amina proporciona el éster o amida correspondiente **6-3**, respectivamente, usando procedimientos y condiciones similares a las descritas en Cheung et al., J. Org. Chem., 1965, 315 y Wolman et al., JACS., 1962, 1889. La alquilación selectiva posterior proporciona el intermedio tricíclico **6-4**. La retirada del grupo protector conduce al análogo deseado **6-5**.

Esquema 6



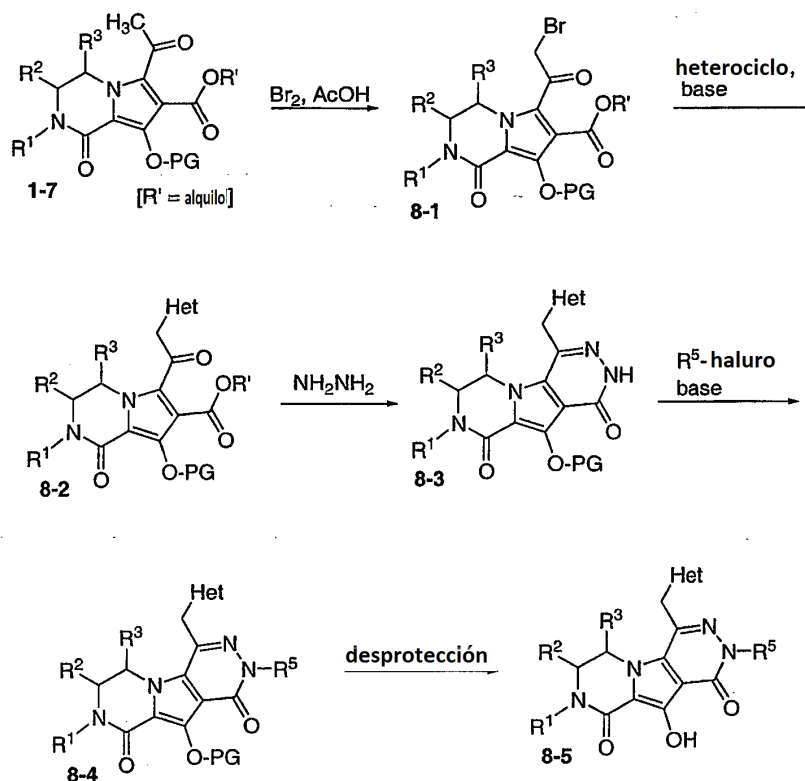
El Esquema 7 representa un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que R^4 es un heterociclo, sulfuro, o sulfona unida al núcleo tricíclico mediante un engarce de metileno o metileno sustituido, en el que el ceto-éster bicíclico **6-1** se trata con acetato de hidrazina en ácido acético glacial para proporcionar el éster tricíclico correspondiente **7-1** usando condiciones similares a las descritas en Bethune et al., JCS, Perkin Trans. 1: Org & Bio-Org Chem., 1994, 1925. El éster **7-1** puede alquilarse para proporcionar el intermedio tricíclico **7-2**, que puede reducirse selectivamente al alcohol correspondiente **7-3** (Brown et al J. Org. Chem., 1963, 3261). El tratamiento del alcohol **7-3** con cloruro de tionilo proporciona el cloruro correspondiente **7-5** (con $R^y = H$; Tetrahedron Lett., 1970, 2931; 1971,71). El alcohol primario **7-3** puede convertirse fácilmente en el alcohol secundario correspondiente **7-4** mediante una secuencia de oxidación (Swern et al., Tetrahedron, 1978, 1651)/reacción de Grignard (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 920, John Wiley & Sons). De manera similar, el al secundario **7-4** puede tratarse con cloruro de tionilo para proporcionar el cloruro secundario correspondiente **7-5** ($R^y = R^x$). La reacción de diversos heterociclos o tiol alcoholes con el cloruro **7-5** en presencia de una base proporciona el intermedio tricíclico correspondiente **7-6**. Pueden oxidarse análogos de sulfuro a las sulfonas correspondientes con un oxidante, tal como ácido m-clorobenzoico (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 1201, John Wiley & Sons). La retirada del grupo protector proporciona el análogo deseado **7-7**.

Esquema 7



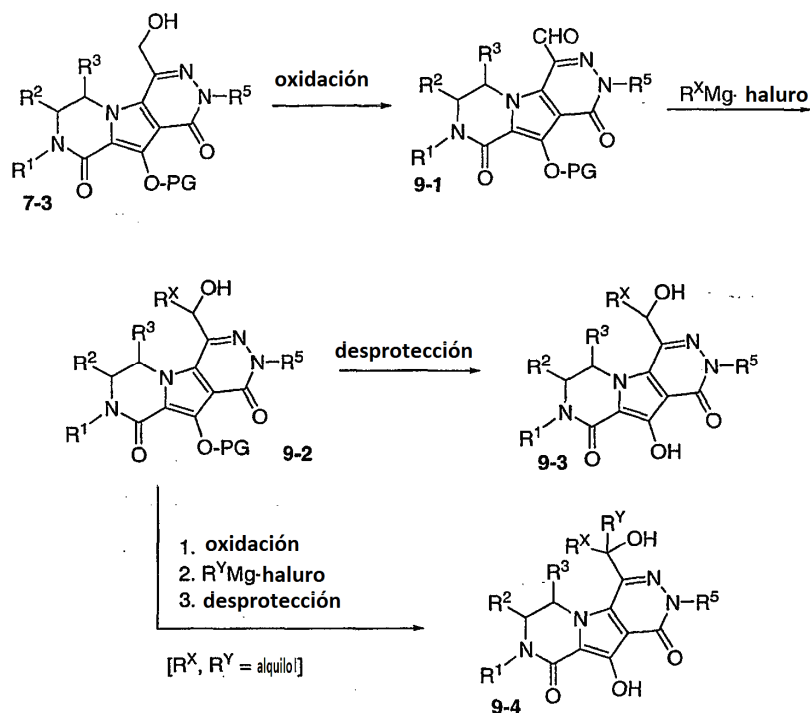
- El Esquema 8 represente un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que R^4 es un heterociclo unido al núcleo tricíclico mediante un engarce de metileno, en el que la cetona bicíclica **1-7** se trata con bromo y bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial para proporcionar la bromo cetona correspondiente **8-1** (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 587, John Wiley & Sons). La reacción del bromuro con heterociclo en presencia de una base adecuada proporciona la cetona sustituida correspondiente **8-2**. La cetona **8-2** puede tratarse con hidrazina para proporcionar el intermedio tricíclico **8-3** (adaptado de las condiciones descritas en Bethune et al., JCS, Perkin Trans. 1: Org & Bio-Org Chem., 1994, 1925), que puede alquilarse selectivamente para proporcionar el compuesto **8-4**. La retirada del grupo protector conduce al análogo deseado **8-5**.

Esquema 8



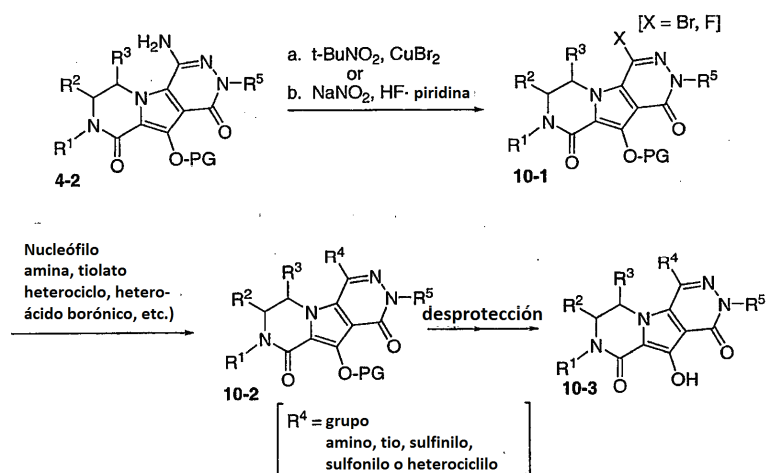
El Esquema 9 representa un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que el sustituyente R^4 es un alcohol secundario o terciario, en el que el alcohol primario **7-3** puede oxidarse (usando, por ejemplo, $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2) para proporcionar el aldehído correspondiente **9-1** (Swern et al., Tetrahedron, 1978, 1651). El aldehído puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard adecuado o alquil litio para proporcionar el alcohol secundario correspondiente **9-2** (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 920, John Wiley & Sons). La retirada del grupo protector de **9-2** conduce al análogo deseado **9-3**. La repetición de la misma secuencia de etapas con **9-2** puede proporcionar el alcohol terciario deseado **9-4**.

Esquema 9



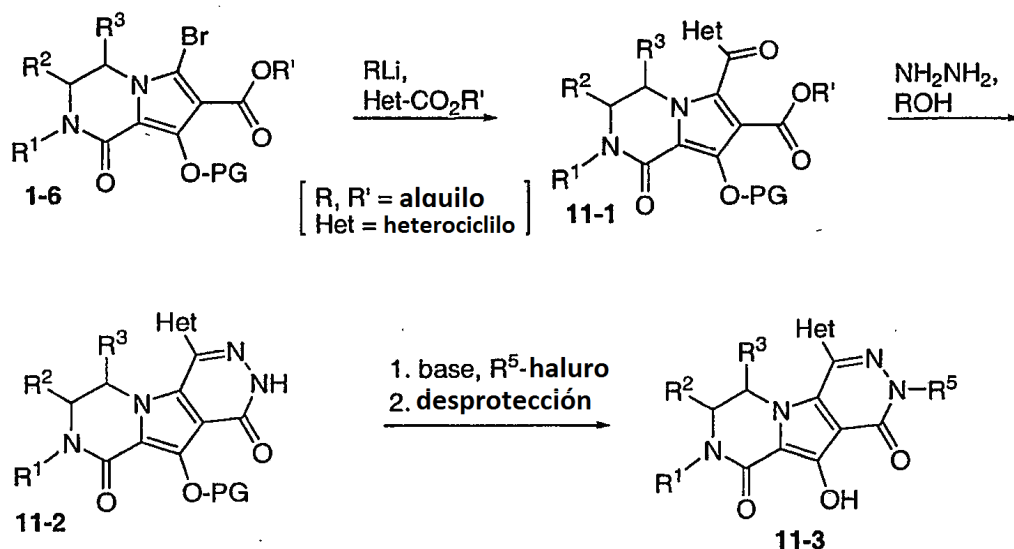
El Esquema 10 represente un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que R^4 es un heterociclilo, alquiltio, alquilsulfonilo, o amina, en el que el intermedio de amino **4-2** se diazotiza con *tert*-butilnitrito en presencia de bromuro de cobre (II) (Doyle et al., J. Org. Chem., 1980, 2570) o nitrito sódico en presencia de fluoruro de hidrógeno-piridina (Zhang et al., J. Med. Chem., 2004, 2453) para proporcionar el bromuro o fluoruro correspondiente **10-1**, respectivamente. La reacción del bromuro con un ácido heteroborónico adecuado, en presencia de un catalizador de paladio proporciona el intermedio sustituido heterocíclico correspondiente **10-2** (Littke et al., JACS., 2000, 4020). La retirada del grupo protector conduce al análogo **10-3**. El tratamiento del bromuro **10-1** con un nucleófilo, tal como aminas, tiolato sódico, heterociclos con o sin adición de yoduro de cobre (I) o un catalizador de paladio (Wu et al., Tetrahedron Lett., 2003, 3385; Stein-huebel et al., Tetrahedron Lett., 2004, 3305) proporciona el intermedio adecuadamente sustituido **10-2**. El sulfuro intermedio puede oxidarse en la sulfona correspondiente (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 1201, John Wiley & Sons). Algunos de estos compuestos también pueden prepararse mediante el tratamiento del fluoruro **10-1** con sistemas heterocíclicos nucleófilos en presencia de una base. La retirada del grupo protector conduce al análogo deseado **10-3**.

Esquema 10



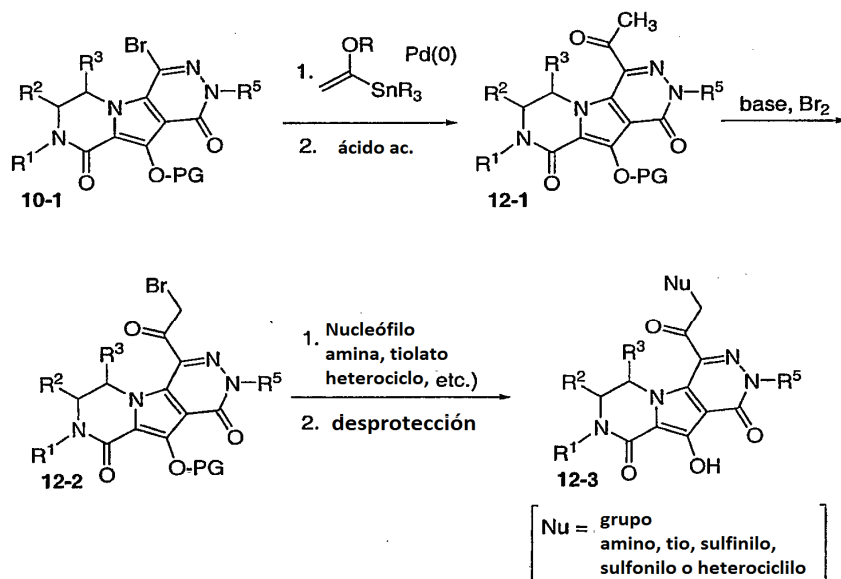
Un procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula I, en el que el sustituyente R^4 es un heterociclo conectado al sistema tricíclico como se muestra en el Esquema 11, en el que el bromuro bicíclico **1-6** se litia con alquil litio, seguido de tratamiento con un éster carboxílico heterocíclico para proporcionar el ceto-éster correspondiente **11-1** (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 488, John Wiley & Sons). El tratamiento del ceto-éster con hidrazina proporciona el intermedio tricíclico correspondiente **11-2** (adaptado de las condiciones descritas en Bethune et al., JCS, Perkin Trans. 1: Org & Bio-Org Chem., 1994, 1925), que puede alquilarse selectivamente y después protegerse para proporcionar el análogo deseado **11-3**.

Esquema 11



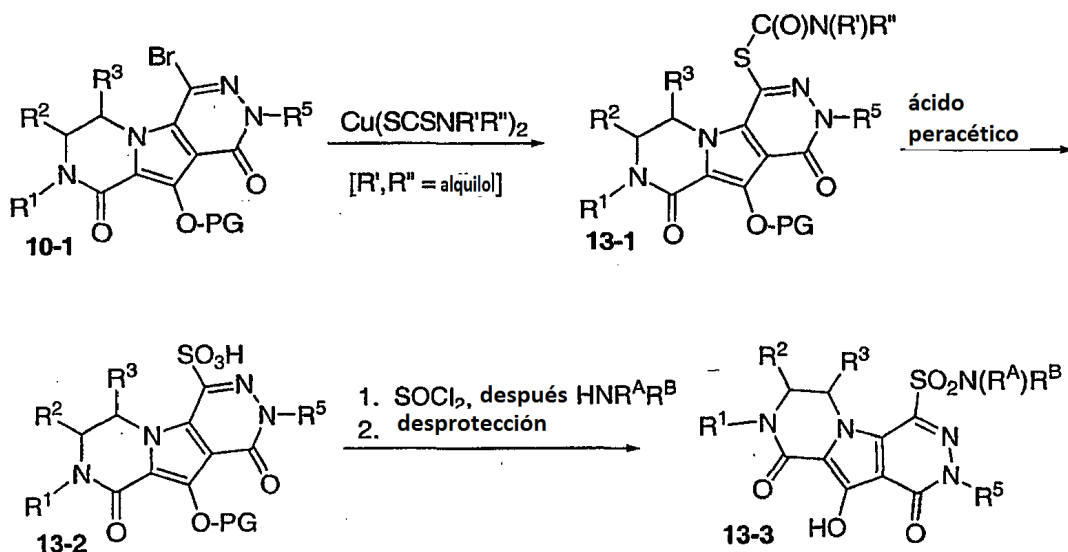
El Esquema 12 representa un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que R^4 es un heterociclo conectado al núcleo tricíclico directamente o mediante un engarce de carboximetilo. El bromuro **10-1** se trata con trialquil(1-alcovinil)estaño en presencia de un catalizador de paladio, seguido de hidrólisis de ácido acuoso para proporcionar la metil cetona correspondiente **12-1** (Murali Dhar et al., J. Med. Chem., 2002, 2127). El intermedio **12-1** puede bromarse para proporcionar la bromometil cetona **12-2** (March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, p 587, John Wiley & Sons). El tratamiento del bromuro **12-2** con un nucleófilo, tal como una amina, tiolato sódico, o un heterociclo, seguido de desprotección, proporciona el compuesto de interés adecuadamente sustituido **12-3**. Algunos de estos intermedios pueden elaborarse adicionalmente a sistemas heterocíclicos alternativos en condiciones específicas (Gilchrist et al., JCS, Perkin Trans. 1: Org & Bio-Org Chem., 2001, 2491).

Esquema 12



El Esquema 13 representa un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula I, en el que R^4 es una sulfonamida. El bromuro **10-1** se trata con dialquilditiocarbamato de cobre (II) para proporcionar el carbamato tricíclico correspondiente **13-1** de una manera similar a la descrita en Dureja et al., J. Indian Chemical Society, 1980, 1017. La oxidación de **13-1** proporciona el ácido sulfónico correspondiente **13-2** (Sartori et al., J. Fluorine Chemistry, 1979, 201). El tratamiento del ácido sulfónico **13-2** con cloruro de tionilo, seguido de la adición de una solución de amina y después desprotección proporciona la sulfonamida de interés adecuadamente sustituida **13-3** (Ikemoto et al., Tetrahedron, 2003, 1317).

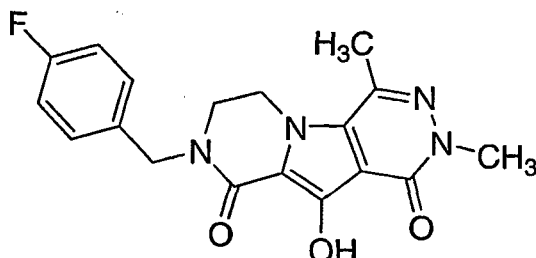
Esquema 13



Los siguientes ejemplos únicamente sirven para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones sobre el alcance o espíritu de la invención.

EJEMPLO 1

8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2,4-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapas 1: N-(2,2-Dimetoxietil)-N-(4-fluorobencil)amina

Una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (227,6 g, 1,83 mol) y dimetoxi-etilamina (192,6 g, 1,83 mol) en metanol (2,5 l) se calentó a 65 °C durante 1,5 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche y se trató en porciones con borohidruro sódico (47,6 g, 1,26 mol) durante un periodo de 2 horas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con agua (1 l). La mezcla de producto se concentró a aproximadamente 1 l y se extrajo con éter dietílico (3 x). Los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, J = 5,5, 8,6 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,73 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

EN EM M+1 = 214

Etapas 2: N²-Benciloxicarbonil-N¹-(2,2-dimetoxietil)-N¹-(4-fluorobencil)-glicinamida

A una solución de N-(2,2-dimetoxietil)-N-(4-fluorobencil)amina (50,6 g, 237,3 mmol), N-CBZ-glicina (54,6 g, 260,8 mmol), EDC (50,0 g, 260,8 mmol), y HOBt (4,2 g, 27 mmol) en DMF anhidra (500 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (~10 ml) hasta que la solución fue aproximadamente pH 7. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (1 l) y agua (250 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

EN EM M-OCH₃ = 374

Etapas 3: 4-Benciloxicarbonil-1-(4-fluorobencil)-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona

Una solución de N²-benciloxicarbonil-N¹-(2,2-dimetoxietil)-N¹-(4-fluorobencil)glicinamida (61,5 g, 152 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (3 g) en tolueno (450 ml) se agitó a 75 °C durante 5 días. Cada día se añadieron 3 g más de ácido toluenosulfónico. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido residual se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida en primer lugar con diclorometano y después acetato de etilo al 5 % en diclorometano. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron al vacío. El acetato de etilo residual y diclorometano se retiraron mediante co-evaporación con tolueno 3 veces para hidrogenación posterior. El residuo se trituró con hexano, y se filtró para proporcionar el producto de ciclación en forma de un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (s a, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 6,32 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 5,53 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 5,42 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,38 (s, 2H).

EN EM M+1 = 341

Etapas 4: 1-(4-Fluorobencil)piperazin-2-ona

Una mezcla de 4-benciloxicarbonil-1-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-pirazin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,45 mmol) y catalizador de Pearlman (26 mg; hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono) en metanol (25 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite, y después se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-fluorobencil)piperazin-2-ona.

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO) δ 7,29 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

EN EM M+1 = 209

Etapas 5: 2-(4-Fluorobencil)-8-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-(4-fluorobencil)piperazin-2-ona (10,0 g, 48,0 mmol) y etoximetilenmalonato de dietilo (10,9 g, 50,4 mmol) en tolueno (250 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DMF anhidra (350 ml), se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, y se trató con una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 57,4 ml, 57,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, y el precipitado sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 5,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
EN EM M+1 = 333

Etapas 6: 8-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

A una solución de 2-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (8,2 g, 24,6 mmol) en DMF (200 ml), se le añadieron carbonato de cesio (10,4 g, 32,0 mmol) y bromuro de bencilo (3,2 ml, 27,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de hexanos y acetato de etilo para dar el material del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d a, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,28 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 423,2

Etapas 7: 8-(Benciloxi)-6-bromo-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

A una mezcla de 8-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (8,0 g, 18,9 mmol) y bicarbonato sódico (4,8 g, 56,8 mmol) en diclorometano (100 l) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota una solución de bromo (3,5 g, 21,7 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de hexanos y acetato de etilo para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d a, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,30 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,05 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 501, 503 (1:1)

Etapas 8: 6-Acetil-8-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

Una solución de 8-(benciloxi)-6-bromo-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,32 g, 0,64 mmol) y *N*-metildiciclohexilamina (0,20 ml, 0,96 mmol) en dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, se añadieron *n*-butil vinil éter (0,83 ml, 6,4 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,12 g, 0,13 mmol), y tri-*tert*-butilfosfina (0,065 g, 0,32 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de hexanos y acetato de etilo para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d a, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,02 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,28 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
EN EM M+1 = 465,2

Etapas 9: 6-Acetil-2-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-acetil-8-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (140 mg, 0,30 mmol) y catalizador de Pearlman (5,0 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono) en etanol (20 ml) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s a, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,03 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,39 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 375,2

Etapla 10: 8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2,4-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

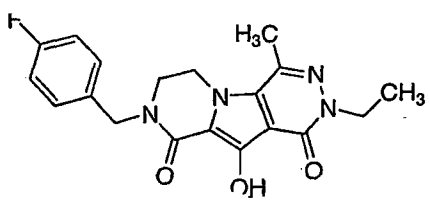
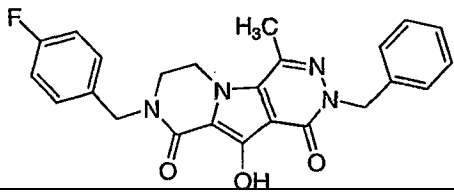
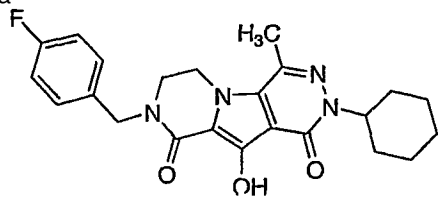
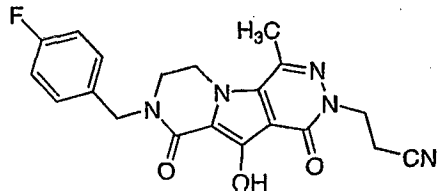
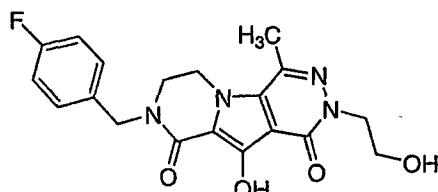
Una mezcla de 6-acetil-2-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (75 mg, 0,2 mmol), metilhidrazina (46 mg, 1 mmol), y una gota de ácido acético en etanol (4 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 105 °C durante una noche. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en metanol para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s a, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

EN EM M+1 = 357

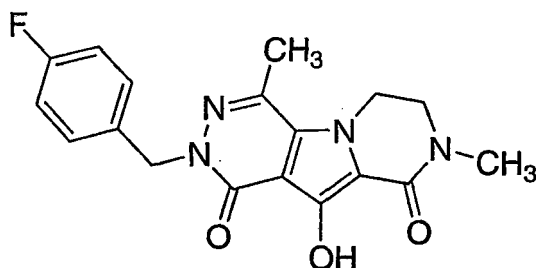
EJEMPLOS 2-6

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 usando la hidrazina adecuada en lugar de metil hidrazina.

Ejemplo	Compuesto	Datos
2	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-etil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 371
3	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-bencil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 433
4	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-ciclohexil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 425
5	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-cianoetil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 396
6	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-hidroxi-etil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 387

EJEMPLO 7

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: N²-Benciloxicarbonil-N¹-(2,2-dimetoxietil)-N¹-metilglicinamida

Una solución de N-(2,2-dimetoxietil)-N-metilamina (760 g, 6,38 mmol), N-CBZ-glicina (1337,6 g, 6,39 mol), EDC (1225,8 g, 6,39 mol), y HOBt (107,7 g, 0,70 mol), y N,N-diisopropiletilamina (172 ml) en DMF anhidra (12 l) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (24 l) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 l). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

EN EM M+1 = 311

Etapa 2: 4-Benciloxicarbonil-1-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona

Una solución de N²-benciloxicarbonil-N¹-(2,2-dimetoxietil)-N¹-metilglicinamida (1,9 Kg, 6,1 mol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (270 g) en tolueno (29,4 l) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (4 x 2 l), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentró al vacío. El sólido residual se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano-acetato de etilo. La concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el producto de ciclación en forma de un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (s a, 5H), 6,44 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 6,32 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 5,53 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 5,42 (d, J = 6,0 Hz, ½H), 5,21 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,08 (s, 3H).

EN EM M+1 = 247

Etapa 3: 1-metilpiperazin-2-ona

Una mezcla de 4-benciloxicarbonil-1-metil-3,4-dihidropirazin-2(1H)-ona (510 g, 2,1 mol) y Pt al 10 %/C (40 g) en etanol (12 l) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió catalizador de Pearlman (50 g; Pd(OH)₂ al 20 % sobre C) y se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno durante 24 horas más. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite, y después se concentró al vacío para proporcionar 1-metilpiperazin-2-ona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,52 (s, 2H), 3,32 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H).

Etapa 4: 8-Hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1-metilpiperazin-2-ona (183 g, 1,6 mol) y etoximetilenmalonato de dietilo (346 g, 1,6 mol) en tolueno (12 l) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (8 l), se llevó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno, y se trató con una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y HCl acuoso diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo, se enfrió a -20 °C, y el precipitado sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 239

Etapa 5: 8-(Benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

A una solución de 8-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (25,0 g, 104,9 mmol) en DMF (500 ml), se le añadieron carbonato potásico (58 g, 420 mmol) y bromuro de bencilo (14,9 ml, 126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo para dar el material del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d a, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,29 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
EN EM M+1 = 329

5 Etapla 6: 8-(Benciloxi)-6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

A una mezcla de 8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (5,0 g, 15,2 mmol) y bicarbonato sódico (19,2 g, 228 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de bromo en diclorometano (0,5 M, 32 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2

10 horas, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de hexan-acetato de etilo para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d a, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 407, 409 (1:1)

15 Etapla 7: 6-Acetil-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 8-(benciloxi)-6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,42 g, 1,03 mmol), acetato de paladio (29 mg, 0,13 mmol), acetato de talio (0,34 g, 1,29 mmol), diisopropiletilamina (0,58 ml, 4,12 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (60 mg, 0,14 mol), n-butil vinil éter (0,67 ml, 5,2 mmol) en DMF (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se concentró a vacío, y el residuo se trató con HCl ac. 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo para proporcionar el producto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d a, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,29 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 371

30 Etapla 8: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo-[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 6-acetil-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrollo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (65 mg, 0,18 mmol) y 4-fluorobencil hidrazina (0,12 g, 0,88 mmol), y ácido acético (3 gotas) en tolueno (40 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de metanol al 1-5 % en acetato de etilo para proporcionar el producto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 5,3 Hz, 2H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,98 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

40 EN EM M+1 = 467

Etapla 9: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

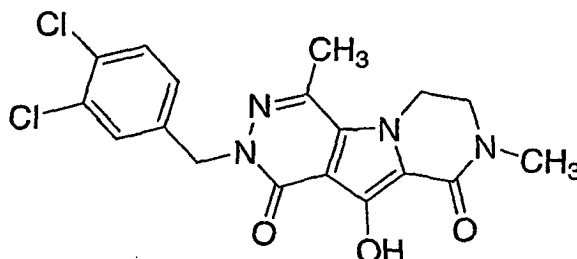
Una mezcla de 10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo-[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (17 mg, 38 μmol) y catalizador de Pearlman (6,0 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono) en etanol (20 ml) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se trituró con una mezcla de metanol y éter dietílico. Un precipitado sólido se obtuvo por filtración para proporcionar el compuesto del título.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s a, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

EN EM M+1 = 357

EJEMPLO 8

2-(3,4-Diclorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Etapla 1: 10-(Benciloxi)-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 6-acetil-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,44 g, 1,2 mmol; véase Ejemplo 7, Etapa 7), y monohidrato de hidrazina (0,37 ml, 11,9 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se calentó en un horno microondas a 180 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar la diona del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,64 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

EN EM M+1 = 339

Etapla 2: 2-(3,4-Diclorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

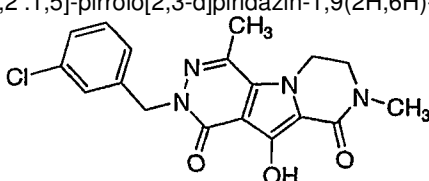
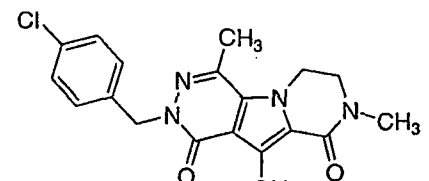
Una solución de 10-(benciloxi)-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,05 g, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se trató con hidruro sódico (5 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de cesar el burbujeo, se añadió cloruro de 3,4-diclorobencilo (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución al 33 % de HBr en ácido acético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y el precipitado sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

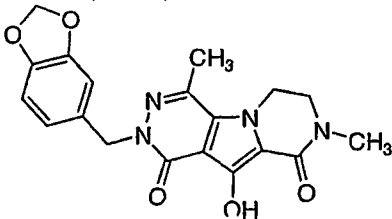
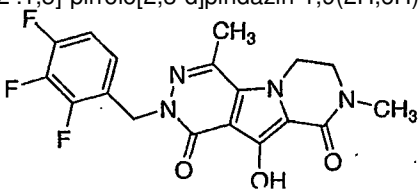
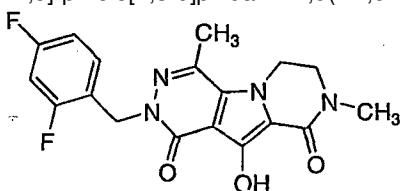
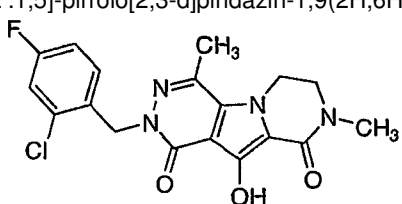
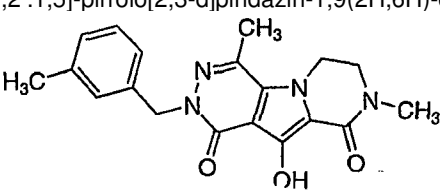
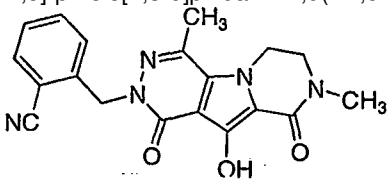
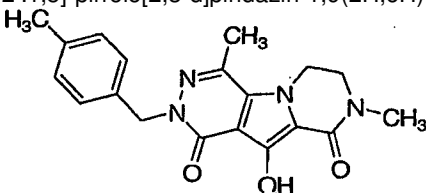
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

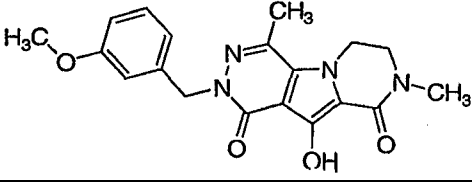
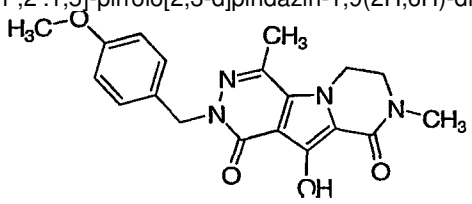
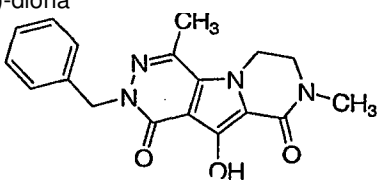
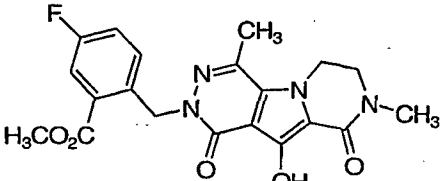
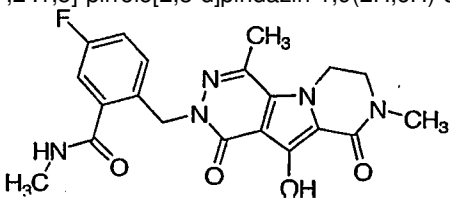
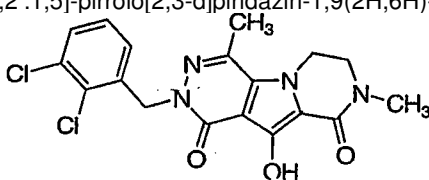
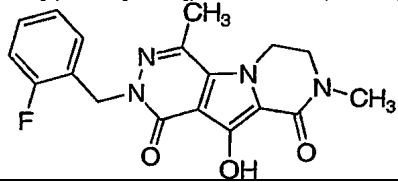
EN EM M+1 = 407,0640 (Encontrado); 407,0670 (Calculado)

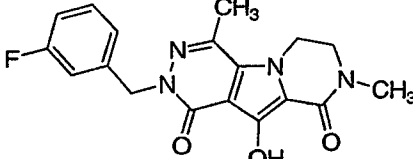
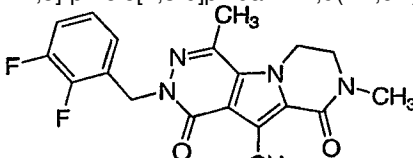
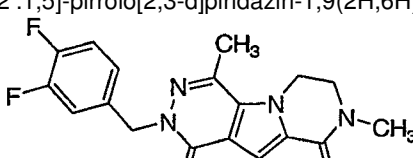
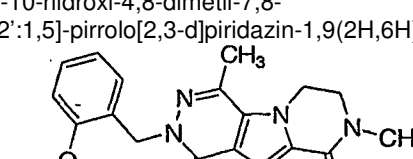
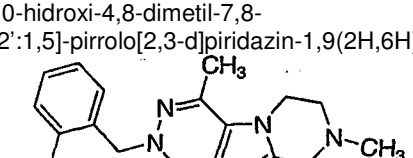
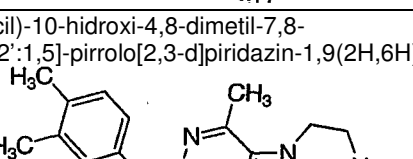
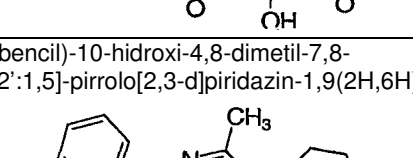
EJEMPLOS 9-32

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 8 usando la bencil hidrazina adecuada.

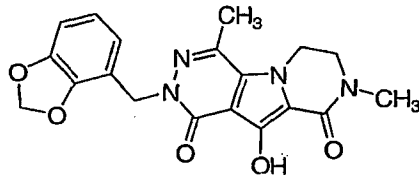
Ejemplo	Compuesto	Datos
9	2-(3-Clorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 373,1060 (Encontrado); 373,1060 (Calculado).
10	2-(4-Clorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 373,1074 (Encontrado); 373,1062 (Calculado).

11	2-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 383,1344 (Encontrado); 383,1350 (Calculado).
12	2-(2,3,4-Trifluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 393,1169 (Encontrado); 393,1169 (Calculado).
13	2-(2,4-Difluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 375,1243 (Encontrado); 375,1263 (Calculado).
14	2-(2-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 391,0975 (Encontrado); 391,0968 (Calculado).
15	2-(3-Metilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 353,1603 (Encontrado); 353,1608 (Calculado).
16	2-(2-Cianobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 364,1396 (Encontrado); 364,1404 (Calculado).
17	2-(4-Metilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 353,1611 (Encontrado); 353,1608 (Calculado).

18	2-(3-Metoxibencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 369,1553 (Encontrado); 369,1558 (Calculado).
19	2-(4-Metoxibencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 368,1601 (Encontrado); 368,1605 (Calculado).
20	2-(Bencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 339,1457 (Encontrado); 339,1452 (Calculado).
21	2-(4-Fluoro-2-metoxycarbonilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 415,1393 (Encontrado); 415,1412 (Calculado).
22	2-(4-Fluoro-2-metilammocarbonilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 414,1558 (Encontrado); 414,5172 (Calculado).
23	2-(2,3-Diclorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 407,0658 (Encontrado); 407,0672 (Calculado).
24	2-(2-Fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 357,1337 (Encontrado); 357,1350 (Calculado).

25	2-(3-Fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 357,1342 (Encontrado); 357,1358 (Calculado).
26	2-(2,3-Difluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 375,1244 (Encontrado); 375,1263 (Calculado).
27	2-(3,4-Difluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 375,1247 (Encontrado); 375,1263 (Calculado).
28	2-(2-Metoxibencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 369,1536 (Encontrado); 369,1558 (Calculado).
29	2-(2-Metilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 353,1592 (Encontrado); 353,1608 (Calculado).
30	2-(3,4-Dimetilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 367,1746 (Encontrado); 367,1765 (Calculado).
31	2-(3-Trifluorometilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	EN EM M+1 = 407,1311 (Encontrado); 407,1326 (Calculado).

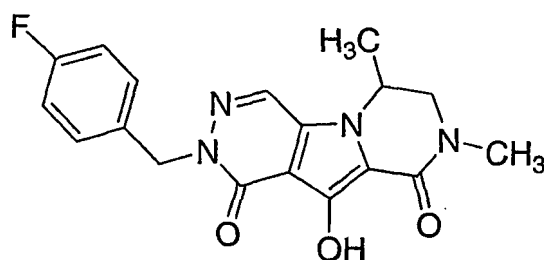
32	2-(1,3-Benzodioxol-4-ilmetil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	EN EM M+1 = 383,1334 (Encontrado); 383,1350 (Calculado).
----	--	--



EJEMPLO 33

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

5

Etapas 1: 1,5-Dimetilpirazin-2(1H)-ona

- 10 Una mezcla de N'-metilglicinamida (6,34 g, 71,9 mmol), aldehído pirúvico (solución al 40 % p en agua, 12,9 ml, 71,9 mmol), e hidróxido sódico (2,88 g, 71,9 mmol) en agua (250 ml) se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0 °C y se saturó con cloruro sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12, (s); 6,93 (1H, s); 3,50 (3H, s); 2,28 (3H, s).
EN EM M+1 = 125

Etapas 2: 1,5-Dimetilpiperazin-2-ona

- 20 Una mezcla de 1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (5,7 g, 45,9 mmol) y óxido de platino (0,57 g) en acetato de etilo (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite, y se concentró al vacío para proporcionar 1,5-dimetil-piperazin-2-ona.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,55 (2H, d, J = 6 Hz); 3,07-3,19 (3H, m); 2,95 (3H, s); 1,17 (3H, d, J = 6 Hz)
- 25 EN EM M+1 = 129

Etapas 3: 8-(benciloxi)-6-bromo-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

- Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 7, Etapas 4 a 6, sustituyendo 1-metilpiperazin-2-ona con 1,5-dimetilpiperazin-2-ona, se preparó el carboxilato del título.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (2H, d, J = 7 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7 Hz), 7,29-7,31 (1H, m), 5,23 (2H, s), 4,57-4,60 (1H, m), 4,30 (2H, c, J = 7 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13 Hz), 3,14 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7 Hz).
EN EM M+1 = 421.423

35 Etapas 4: 8-(Benciloxi)-2,4-dimetil-1-oxo-6-vinil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

- Una mezcla de 8-(benciloxi)-6-bromo-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,19 mmol), tri-n-butil vinilestaño (0,46 ml, 1,42 mmol), y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (0,12 g, 0,24 mmol) en tolueno (6 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó en un horno de microondas a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de hexanos y acetato de etilo para proporcionar el producto del título.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (2H, d, J = 7 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 6,97 (1H, dd), 5,61 (1H, dd), 5,22 (2H, c), 4,60-4,63 (1H, m), 4,23-4,29 (2H, m), 3,92 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 1, 13 Hz), 3,15 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).
45 EN EM M+1 = 369

Etapa 5: 8-(Benciloxi)-2,4-dimetil-1-oxo-6-formil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 8-(benciloxi)-2,4-dimetil-1-oxo-6-vinil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,11 g, 0,29 mmol), tetraóxido de osmio (2,5 % en t-butanol, 0,59 ml, 0,058 mmol), peryodato sódico (0,19 g, 0,87 mmol) en THF acuoso (6 ml), 1:2 v/v se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató con sulfito sódico acuoso al 10 % y se diluyó con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de hexanos y acetato de etilo para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33, s), 7,56-7,58 (2H, m), 7,31-7,39 (3H, m), 5,40-5,53 (1H, m), 5,22 (2H, c, J = 10 Hz), 4,34 (2H, c, J = 7 Hz), 3,96 (2H, dd, J = 4, 13 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 1, 13 Hz), 3,17 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

EN EM M+1 = 371

Etapa 6: 10-(Benciloxi)-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 8-(benciloxi)-2,4-dimetil-1-oxo-6-formil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,29 g, 0,79 mmol), y monohidrato de hidrazina (0,20 ml, 3,96 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se calentó en un horno microondas a 100 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar la diona del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09, s), 7,58-7,60 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,24-7,35 (3H, m), 5,56 (2H, dd, J = 11,24 Hz), 4,69-4,72 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 2, 13 Hz), 3,17 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7 Hz).

EN EM M+1 = 339

Etapa 7: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo-[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 10-(benciloxi)-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,12 g, 0,34 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (63 µl, 0,34 mmol), y carbonato de cesio (0,22 g, 0,68 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar la diona del título. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de metanol-cloroformo para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92, s), 7,63 (2H, d, J = 7 Hz), 7,43 (2H, dd, J = 5, 9 Hz), 7,32 (2H, t, J = 7 Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,00 (2H, t, J = 9 Hz), 5,59 (2H), 5,36 (2H, d, J = 5 Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 2, 13 Hz), 3,17 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7 Hz).

EN EM M+1 = 447.

Etapa 8: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

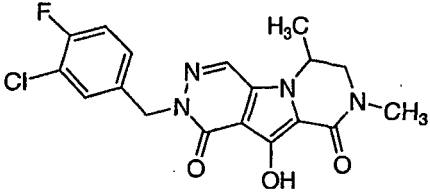
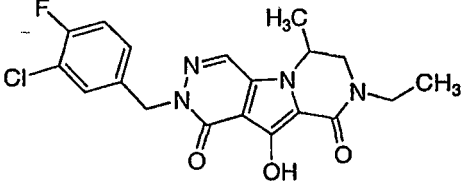
Una mezcla de 10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo-[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (99 mg, 0,22 mmol) y catalizador de Pearlman (20 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono) en metanol (2 ml) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado sólido se obtuvo por filtración para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30, s), 7,92 (1H, s), 7,46 (2H, dd, J = 5,5, 8,5 Hz), 6,98 (2H, t, J = 9 Hz), 5,32 (2H); 4,57-4,60 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 3, 13 Hz), 3,14 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7 Hz).

EN EM M+1 = 357,1355 (Encontrado); 357,1363 (Calculado).

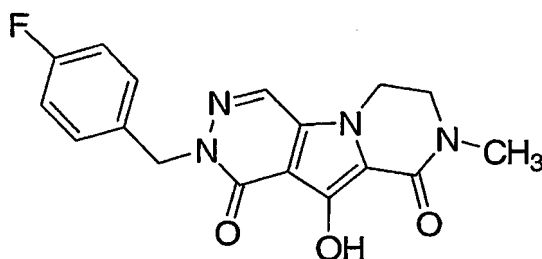
EJEMPLOS 34-35

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 33 usando el bromuro de 3-cloro-4-fluorobencilo adecuado en lugar de bromuro de 4-fluorobencilo en el Ejemplo 34 y en el Ejemplo 35 usando también 1-etil-5-metilpirazin-2(1H)-ona en lugar de 1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona.

Ejemplo	Compuesto	Datos
34	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32, s a), 7,93 (1H, s), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 2, 7 Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,06 (1H, t, <i>J</i> = 9 Hz), 5,28 (2H, dd), 4,58-4,61 (1H, m), 3,97 (1H, dd, <i>J</i> = 4,5, 13 Hz), 3,35 (1H, dd, <i>J</i> = 2,5, 13 Hz), 3,14 (3H, s), 1,51 (3H, d, <i>J</i> = 7 Hz). EN EM M+1 = 391,0963 (Encontrado); 391,0973 (Calculado).
35	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-6-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34, s a), 7,93 (1H, s), 7,52 (1H, dd, <i>J</i> = 2, 7 Hz), 7,35-7,39 (1H, m), 7,06 (1H, t, <i>J</i> = 9 Hz), 5,28 (2H, c, <i>J</i> = 14 Hz), 4,58-4,61 (1H, m), 4,96 (1H, dd, <i>J</i> = 4,14 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,35 (1H, dd, <i>J</i> = 2, 13 Hz), 1,49 (3H, d, <i>J</i> = 7 Hz), 1,24 (3H, t, <i>J</i> = 7 Hz). EN EM M+1 = 405,1113 (Encontrado); 405,1124 (Calculado).

EJEMPLO 36

- 5 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: 4,5-Dibromo-2-(4-fluorobencil)piridazin-3(2H)-ona

- 10 Una mezcla de 4,5-dibromopiridazin-3(2H)-ona (1,0 g, 3,94 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (0,89 g, 4,7 mmol), y carbonato de cesio (1,67 g, 5,12 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío.
- 15 El residuo se trituro con una mezcla de diclorometano y hexano. El precipitado sólido se obtuvo por filtración para proporcionar el dibromuro del título.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H). EN EM M+1 = 361,1, 363,1, 365,1.

- 20 Etapa 2: 4-Bromo-2-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridazin-3(2H)-ona

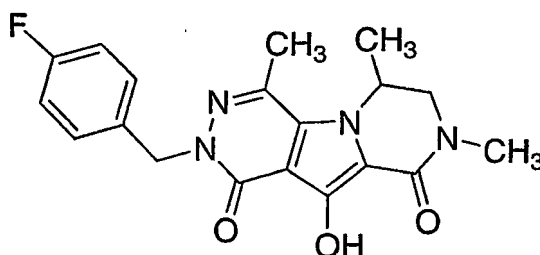
- Una mezcla de 4,5-dibromo-2-(4-fluorobencil)piridazin-3(2H)-ona (0,8 g, 2,21 mmol), 1-metilpiperazin-2-ona (0,33, 2,87 mmol; véase Ejemplo 7, Etapa 3), y diisopropil-etil-amina (0,34 g, 3,32 mmol) en etanol absoluto (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con un gradiente de hexanos y acetato de etilo para dar el material del título.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).
- 30 EN EM M+1 = 395,2, 397,2

Etapas 3: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 4-bromo-2-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridazin-3(2H)-ona (0,2 g, 0,51 mmol), diciclohexilmetilamina (0,15 g, 0,76 mmol), y bis-(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (52 mg, 0,10 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se calentó en un recipiente a presión de acero inoxidable en un atmósfera de monóxido de carbono (1,72 MPa (250 psi)) en un baño de aceite a 90 °C durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se trituró con metanol. El precipitado sólido de color blanco se filtró para proporcionar la diona del título.

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,13 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H).

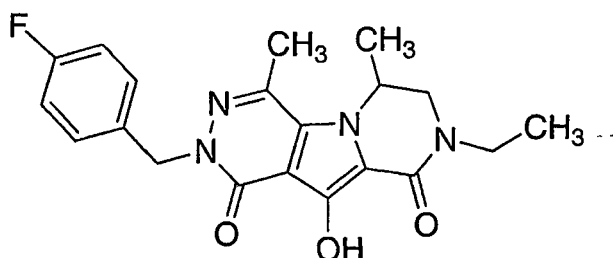
EN EM M+1 = 343,3.

EJEMPLO 37**2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona**

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 33, Etapas 1 a 3, y el Ejemplo 7, Etapa 7, sustituyendo 8-(benciloxi)-6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo con 8-(benciloxi)-6-bromo-2,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo, y los procedimientos descritos en el Ejemplo 8, Etapas 1 a 2, se preparó la diona del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,45-7,48 (2H, m), 6,97 (2H, t, *J* = 8 Hz), 5,26 (2H, dd), 4,81-4,83 (1H, m), 4,04 (1H, dd, *J* = 4, 13 Hz), 3,29 (1H, d, *J* = 13 Hz), 3,14 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,46 (3H, d, *J* = 7 Hz).

EN EM M+1 = 371,1493 (Encontrado); 371,1519 (Calculado).

EJEMPLO 38**8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona**

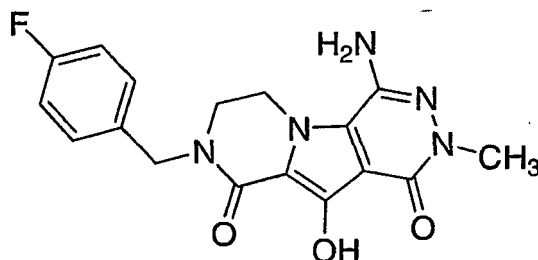
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 37 usando 1-etil-5-metilpirazin-2(1H)-ona en lugar de 1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona.

RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO) δ 7,27-7,30 (2H, m), 7,09 (2H, t, *J* = 9 Hz), 5,15 (2H, s), 4,78-4,84 (1H, m), 3,74 (1H, dd, *J* = 3, 13 Hz), 3,50-3,55 (1H, m), 3,37-3,42 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 2,49 (3H, s), 1,25 (3H, d, *J* = 7 Hz), 1,08 (3H, t, *J* = 7 Hz).

EN EM M+1 = 385,1668 (Encontrado); 385,1676 (Calculado).

EJEMPLO 39

4-Amino-8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



5

Etapa 1: 8-(Benciloxi)-6-ciano-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

Una solución de 8-(benciloxi)-6-bromo-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (1,40 g, 2,79 mmol; Ejemplo 1, Etapa 7), cianuro de cinc (0,26 g, 2,23 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,51 g, 0,56 mmol), trifenilfosfina (0,15 g, 0,56 mmol) en DMF (4,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de metanol al 0-10 % en cloroformo para proporcionar el producto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d a, J = 7,1 Hz, 2H), 7,39-7,28 (m, 5H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
EN EM M+1 = 448

Etapa 2: 4-Amino-8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 8-(benciloxi)-6-ciano-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,12 mmol) y metilhidrazina (0,30 ml, 5,59 mmol), una gota de ácido acético en etanol (12 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a purificación en una HPLC de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó la aminopiridazina intermedia. Una mezcla de esta aminopiridazina (113 mg, 0,25 mmol) y catalizador de Pearlman (5 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono) en etanol-THF (12 ml, 1:1 v/v) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado sólido se obtuvo por filtración para proporcionar el producto del título.

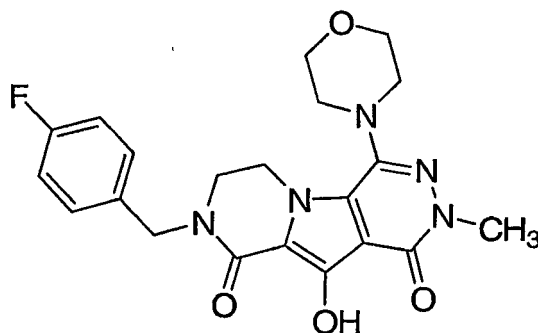
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s a, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 5,7, 2H), 7,03 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,45 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H).
EN EM M+1 = 358,1308 (Encontrado); 358,1310 (Calculado).

35

EJEMPLO 40

8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-metil-4-morfolin-4-il-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

40



Etapla 1: 10-(Benciloxi)-8-(4-fluorobencil)-2-metil-4-morfolin-4-il-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

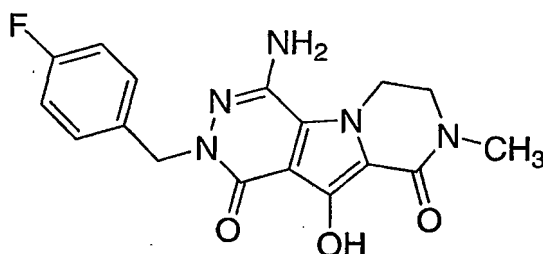
Una mezcla de 8-(benciloxi)-6-ciano-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,12 mmol; Etapa 1, Ejemplo 39) y metilhidrazina (0,30 ml, 5,59 mmol), una gota de ácido acético en etanol (12 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a purificación en una HPLC de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó la aminopiridazina intermedia. Se retiraron el agua residual y el TFA en la muestra de aminopiridazina por concentración a partir de una solución en acetonitrilo, y después a partir de benceno al vacío. Una solución de esta aminopiridazina (0,10 g, 0,22 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de bis(trimetilsililamida) sódica en THF (0,67 ml, 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2-bromoetil éter (78 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 80-100 % en diclorometano. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título. EN EM M+1 = 518

Etapla 2: 8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-2-metil-4-morfolin-4-il-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 10-(benciloxi)-8-(4-fluorobencil)-2-metil-4-morfolin-4-il-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (50 mg, 0,097 mmol) y catalizador de Pearlman (2 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono) en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se sometió a purificación en una HPLC de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dd, J = 8,6, 5,7, 2H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,47 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,08 (t a, 8H). EN EM M+1 = 428

EJEMPLO 41

4-Amino-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapla 1: 4-Amino-2-(4-Fluorobencil)-10-(benciloxi)-8-metil-7,8-dihidro-pirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 39, sustituyendo 8-(benciloxi)-6-bromo-2-(4-fluorobencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo con 8-(benciloxi)-6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (Ejemplo 7, Etapa 6) en la Etapa 1 y sustituyendo metilhidrazina con 4-fluorobencil hidrazina en la Etapa-2, se preparó la diona del título. EN EM M+1 = 448

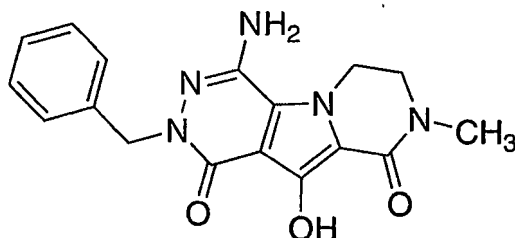
Etapla 2: 4-Amino-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución de 4-amino-2-(4-fluorobencil)-10-(benciloxi)-8-metil-7,8-dihidropirazi- no[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,11 g, 0,25 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C, se le añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (0,7 ml, 1 M). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a purificación en una HPLC de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (dd, J = 8,6, 5,5, 2H), 6,96 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,48 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H). EN EM M+1 = 358

EJEMPLO 42

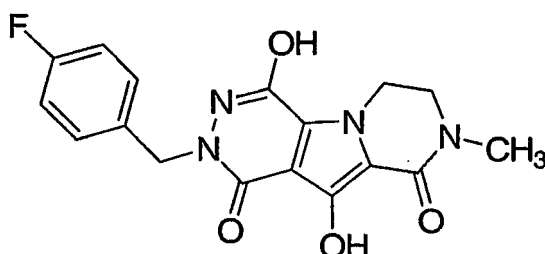
4-Amino-2-bencil-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 41 usando bencil hidrazina en lugar de 4-fluorobencil hidrazina. EN EM M+1 = 340

EJEMPLO 43

2-(4-Fluorobencil)-4,10-dihidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Etapas 1:

2-(4-fluorobencil)-2-[(8-benciloxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo

A una solución fría (0 °C) de 2-(4-fluorobencil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (7,30 g, 30,37 mmol; véase Fassler et al., J. Med Chem. 1996, 3203) y diisopropiletillamina (10,70 g, 82,82 mmol) en diclorometano (200 ml), se le añadió una solución de cloruro de 8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carbonilo (8,80 g, 27,61 mmol; obtenida del tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de oxalilo en diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de DMF a temperatura ambiente) en diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se lavó con cloruro de amonio acuoso, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar la amida del título. Esta se usó sin ninguna purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-6,87 (m, 10H), 5,20 (señales a, 4H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

EN EM M+1 = 523

Etapas 2:

2-(4-Fluorobencil)-2-[(8-benciloxi-6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 2-(4-fluorobencil)-2-[(8-benciloxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (14,43 g, 27,61 mol) y bicarbonato sódico sólido (25 g) en diclorometano (300 ml), se le añadió una solución de bromo (2,6 ml, 0,5 M) en diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano - acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el bromuro del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-6,87 (m, 9H), 5,20 (señales a, 4H), 4,09 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

EN EM M+1 = 523

Etapas 3: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución fría (0 °C) de 2-(4-fluorobencil)-2-[(8-benciloxi-6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)carbonil]hidrazina-c

arboxilato de terc-butilo (12,30 g, 20,45 mmol) en diclorometano (150 ml) se saturó con gas de HCl anhidro. Después de agitar a 0 °C durante una hora y media, la mezcla se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en benceno y se concentró al vacío. El sólido de color blanco residual se usó sin purificación adicional. Una solución de la 8-(benciloxi)-6-bromo-N-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazin-7-carbohidrazida anterior (5,20 g, 10,37 mmol) y dicitclohexilmetilamina (3,03 g, 15,53 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió bis-(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (0,74 g, 1,45 mmol) y la mezcla se calentó en una atmósfera de monóxido de carbono (2,76 MPa (400 psi)) en un recipiente de acero inoxidable en un baño de aceite a 90 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para retirar ~ 80 ml del disolvente. El residuo se repartió entre diclorometano (600 ml) y HCl acuoso diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. Según la solución se concentraba a aproximadamente 20 ml, la solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. El precipitado sólido se filtró, se lavó con diclorometano frío (0 °C), y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d a, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 5H), 6,98 (t a, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,58 (t a, 2H), 3,71 (t a, 2H), 3,15 (s, 3H).
EN EM M+1 = 449

Etapas 4: 2-(4-Fluorobencil)-4,10-dihidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

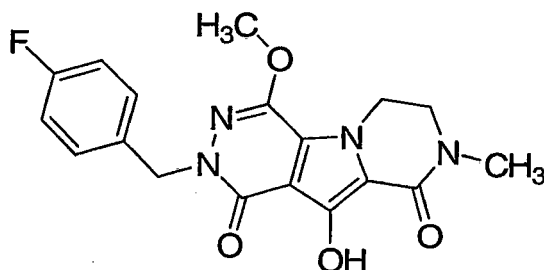
Una mezcla de 10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (23 mg, 0,05 mmol) y catalizador de Pearlman [25 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono] en metanol (10 ml) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetronitrilo y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se sometió a purificación en una HPLC de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ con d₆ DMSO al 10 %) δ 8,35 (s a, 1H), 7,39 (m a, 2H), 6,98 (m a, 2H), 5,15 (d a, 2H), 4,55 (t a, 2H), 3,63 (t a, 2H), 3,11 (s, 3H).

EN EM M+1 = 359

EJEMPLO 44

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapas 1: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una suspensión de 10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,50 g, 1,11 mmol) en una mezcla de diclorometano (20 ml) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución de (trimetilsilil)diazometano en hexano. Tras agitar durante 30 minutos, la solución homogénea resultante se trató con unas pocas gotas de ácido acético, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo. La recogida y la concentración del producto principal de elución más rápida proporcionaron el compuesto del título.

EN EM M+1 = 463

Etapas 2: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-4-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (23 mg, 0,05 mmol) y catalizador de Pearlman [23 mg, Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono] en metanol (20 ml) se agitó en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetronitrilo y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se sometió a purificación en una HPLC de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas

proporcionó el compuesto del título.

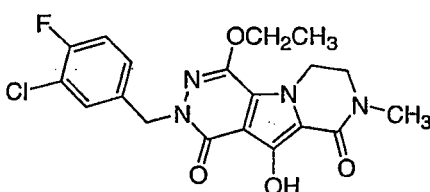
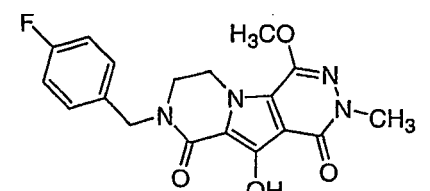
RMN ¹H (400 MHz, d₆ DMSO) δ 8,95 (s a, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,6, 5,5, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,37 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H).

EN EM M+1 = 373

5

EJEMPLOS 45-46

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 44.

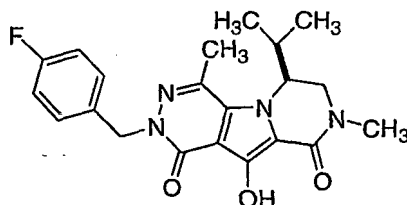
Ejemplo	Compuesto	EN EM M+1
45	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-etoxi-8-metil-7,8- dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	421
46	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-metoxi-2-metil-7,8-dihidropirazino[1'.2':1,5]pirrolo[2,3- d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	373

10

EJEMPLO 47

6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

15



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 37 usando (5S)-1-metil-5-isopropilpirazin-2(1H)-ona (Williams et al., J Med. Chem., 1999, 3779) en lugar de 1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona.

20

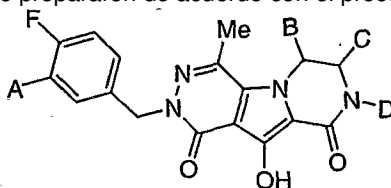
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s a, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 5,7, 2H), 7,03 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,30 (dd, *J* = 13,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,35 (m a, 1H), 3,97 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (heptuplete, *J* = 6,9 Hz, 1H), 0,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 399,1826 (Encontrado); 399,1827 (calculado).

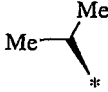
25

EJEMPLOS 48-58

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 47.



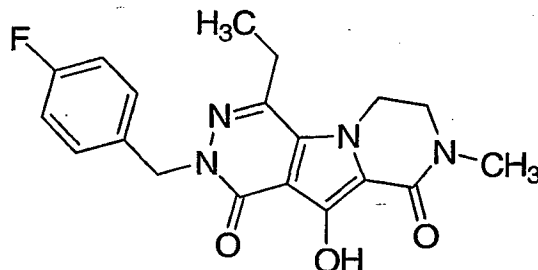
30

Ej.	Nombre	A	B	C y D	M+1
48	6(S)-8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-4-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		C = H D = Et	413
49	6(S)-8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		C = H D = Et	385
50	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		C = H D = i-Pr	399
51	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		C = H D = i-Pr	432
52 y 53	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona La mezcla racémica resultante se separó con HPLC quiral preparativa para proporcionar ambos enantiómeros.	H	Me	C = H D = Me	371
54	(6aR)-2-(4-fluorobencil)-12-hidroxi-4-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-1H,6H-pirrolo[1'',2'':4',5']pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,11(2H)-diona	H	H		C+D: 383
55	(6aS)-2-(4-fluorobencil)-12-hidroxi-4-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-1H,6H-pirrolo[1'',2'':4',5']pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,11(2H)-diona	H	H		C+D: 383
56	(racémica) 8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-(hidroximetil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	HOH ₂ C	C = H D = Et	401
57	(racémica) 8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-[(metiltio)metil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	CH ₂ SMe	C = H D = Et	431
58	(racémica) 8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-[(metilsulfonil)metil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	CH ₂ SO ₂ Me	C = H D = Et	463

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 59

- 5 4-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapas 1: 8-(Benciloxi)-2-metil-1-oxo-6-propionil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

- 10 A una solución fría (-78 °C) de 6-acetil-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (0,60 g, 1,62 mmol; Ejemplo 7, etapa 7) en DMF anhidra (17 ml), se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,94 ml, 1,94 mmol) en MTBE. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se trató con yodometano (0,12 ml, 1,94 mmol), se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó a esta
- 15 temperatura durante una noche. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a HPLC preparativa en una fase estacionaria C-18 eluyendo con un

gradiente de metanol en agua en presencia de acetato de amonio (1 g/l). La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título. La cetona bis-metilada correspondiente también se aisló y se usó para la preparación de los Ejemplos 60 y 61.

EN EM M+1 = 385

5

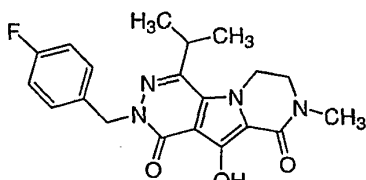
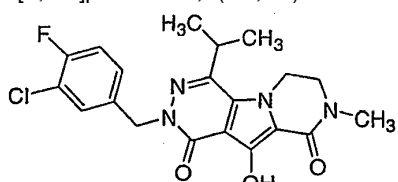
Etapas 2: 4-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 7, etapas 8 a 9.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s a, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,87 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EN EM M+1 = 371.

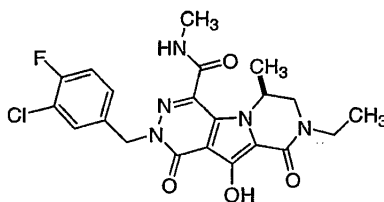
EJEMPLOS 60-61

15 Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 59.

Ejemplo	Compuesto	EN EM M+1
60	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-isopropil-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	385
61	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-isopropil-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona 	419

EJEMPLO 62

20 6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida



25 Etapas 1: [(1S)-2-(Etilamino)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

A una solución fría (0 °C) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina N'-metoxi-N'-metilamida (15,6 g, 67,2 mmol) en THF anhidro (150 ml) y éter dietílico (400 ml), se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio sólido (5,1 g, 134,3 mmol) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se enfrió de nuevo a 0 °C. La reacción se trató cuidadosamente con una solución acuosa de hidrogeno sulfato potásico (250 ml, 1 M). La mezcla resultante se diluyó con éter dietílico. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el aldehído correspondiente en forma de un sólido incoloro. Sin purificación adicional, una solución fría (0 °C) en agitación del aldehído intermedio (10,7 g, 61,8 mmol) y cloruro de hidrógeno de etilamina (10,1 g, 123,5 mmol) en metanol (72 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (17,2 g, 80,9 mmol) en una porción. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la solución se concentró al vacío. El residuo se repartió entre éter dietílico e hidróxido sódico acuoso frío (1,5 M). El extracto etéreo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,68 (s a, 1H), 3,75 (t a, 1H), 2,62 (m, 5H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EN EM M+1 = 203

40

Etapa 2: ((1S)-2-[(Bromoacetil)etilamino]-1-metiletil)carbamato de terc-butilo

A una solución fría (0 °C) en agitación de [(1S)-2-(etilamino)-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (11,0 g, 54,6 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (107 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (65 ml), se le añadió en porciones bromuro de bromoacetilo (12,1 g, 60,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 3,5 horas. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se concentró en forma de una solución en tolueno al vacío para proporcionar el compuesto del título. EN EM M+1 = 323, 325.

Etapa 3: (2S)-4-Etil-2-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una suspensión en agitación de hidruro sódico (1,7 g, 69,8 mmol) en THF anhidro (800 ml), se le añadió en porciones una solución de ((1S)-2-[(bromoacetil)etilamino]-1-metiletil)carbamato de terc-butilo (17,4 g, 53,7 mmol) en THF anhidro (100 ml) durante un periodo de 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo, y se inactivó con la adición gota a gota de ácido cítrico acuoso (80 ml, 1 M). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 0-15 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,46 (s a, 1H), 4,24 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 3,54 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 3,38 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 12,3, 1,8 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EN EM M+1 = 243.

Etapa 4: Clorhidrato de (5S)-1-etil-5-metilpiperazin-2-ona

Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno anhidro en una solución fría (-20 °C) de (2S)-4-etil-2-metil-5-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,5 g, 43,4 mmol) en acetato de etilo (250 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de saturar la solución con cloruro de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó en un baño de agua enfriada con hielo durante 30 minutos. La mezcla de producto se purgó con nitrógeno, se concentró al vacío para proporcionar la sal de cloruro de hidrógeno del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (d a, 2H), 3,72 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,49-3,35 (m, 5H), 3,29 (heptuplete, J = 7,3 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: (4S)-2-Etil-8-hidroxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

Se burbujeó gas de amoníaco anhidro en una solución fría (0 °C) de clorhidrato de (5S)-1-etil-5-metilpiperazin-2-ona (5,8 g, 32,3 mmol) en cloroformo durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró y se concentró al vacío. El aceite residual se concentró en forma de una solución en tolueno al vacío, se redisolvió en tolueno (120 ml) y se trató con etoximetilenmalonato de dietilo (7,0 g, 32,3 mmol) y se calentó en un matraz cerrado herméticamente en un baño de aceite a 100 °C durante una noche. La solución resultante se concentró al vacío. El aceite residual se concentró en forma de una solución en tolueno al vacío para proporcionar el [[(2S)-4-etil-2-metil-5-oxopiperazin-1-il]metileno]malonato de dietilo correspondiente. Sin purificación adicional, a una solución del malonato (10,5 g, 33,5 mmol) en THF anhidro (330 ml) calentado con un baño de aceite externo a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (35,1 ml, 1 M, 35,1 mmol). La solución se calentó a la misma temperatura durante una hora y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico (1 M). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado sólido se filtró, se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,65-3,35 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EN EM M+1 = 267

Etapa 6: (4S)-2-Etil-8-metoxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de (4S)-2-etil-8-hidroxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (6,6 g, 24,8 mmol), carbonato de potasio anhidro (13,7 g, 99,1 mmol, malla 325), y yodometano (4,2 g, 29,7 mmol) en DMF anhidra (123 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-3 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título. El metanol residual se retiró mediante concentración en su solución en tolueno al vacío.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (s, 1H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,70-3,32 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EN EM M+1 = 281

Etapla 7: (4S)-6-Bromo-2-etil-8-metoxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

A una mezcla de (4S)-2-etil-8-(metoxi)-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (6,2 g, 22,1 mmol) y bicarbonato sódico (20,0 g, 238,0 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C, se le añadió una solución de bromo en diclorometano (24,2 mmol, 0,5 M) durante un periodo de 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el bromuro correspondiente. El acetato de etilo residual se retiró mediante concentración en su solución en benceno al vacío.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,58 (m a, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 3,67 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 3,49 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EN EM M+1 = 359, 361.

Etapla 8: (4S)-2-Etil-8-(metoxi)-6-[metoxi(oxo)acetil]-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

A una solución fría (-78 °C) de (4S)-6-bromo-2-etil-8-metoxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (8,51 g, 23,7 mmol) en THF anhidro (800 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió una solución de n-BuLi en hexano (10,5 ml, 26,3 mmol, 2,5 M). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió una solución de oxalato de dimetilo (6,4 g, 53,8 mmol) secada de la concentración en benceno al vacío) en THF anhidro (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se canuló en una mezcla de ácido sulfúrico acuoso (240 ml, 2 M) y THF (200 ml) mantenida entre -5 y -35 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo del 40 al 100 % - hexano. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,07 (m, 1H), 4,29 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 1,3, 13,2 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EN EM M+1 = 367

Etapla 9: (6S)-8-Etil-10-metoxi-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-carbohidrazida

Una mezcla de (4S)-2-etil-8-(metoxi)-6-[metoxi(oxo)acetil]-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (3,3 g, 8,9 mmol) e hidrazina anhidra (1,7 ml, 53,7 mmol) en metanol (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se concentró en tolueno. El sólido gomoso resultante se trató con metanol (20 ml). Se añadió éter dietílico a la suspensión resultante, que se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s a, 2H), 5,54 (m a, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EN EM M+1 = 335

Etapla 10: (6S)-8-Etil-10-metoxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-carboxamida

A una solución de (6S)-8-etil-10-metoxi-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-carbohidrazida (0,39 g, 1,2 mmol) y metilamina (5,9 ml, 11,8 mmol; 2 M en THF) en diclorometano anhidro (25 ml) en un baño de agua a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota una solución de yodo (0,60 g, 2,4 mmol) en diclorometano. Después de que se completara la adición, se añadió una solución acuosa de sulfito sódico y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se diluyó con cloroformo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de etanol (7 ml) y éter dietílico (25 ml). El precipitado sólido de color blanco se obtuvo mediante filtración y se secó de su solución en tolueno al vacío.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,57 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 5,95 (m a, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,03 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1H), 3,76 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 3,50 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 12,9, 1,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EN EM M+1 = 334

Etapla 11: (6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-metoxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida

A una solución fría (0 °C) de (6S)-8-etil-10-metoxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida (1,58 g, 4,73 mmol) en DMF anhidra (50 ml), se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (4,97 ml, 4,97 mmol, 1 M en THF). Después de agitar a la misma temperatura durante 25 minutos, se añadió bromuro de 3-cloro-4-fluorobencilo (1,27 g, 5,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a

cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5 % en acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, *J* = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (señal a, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,32 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,97 (dd, *J* = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 3,73 (heptuplete, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,51 (heptuplete, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 13,2, 1,7 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EN EM M+1 = 476

Etapla 12: (6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida

A una solución de (6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-metoxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida (1,15 g, 2,41 mmol) en diclorometano anhidro (800 ml), se le añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (3,14 ml, 3,14 mmol; 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de reacción se trató con metanol anhidro, se agitó durante 30 minutos, y se concentró al vacío. El procedimiento se repitió dos veces. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y acetonitrilo y se trató con hidróxido sódico acuoso. La mezcla se sometió a purificación en cromatografía en columna preparativa de fase inversa y alta presión. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 3,71 (heptuplete, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,49 (heptuplete, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 13,2, 1,5 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EN EM M+1 = 462

El producto amorfo se disolvió en metanol en ebullición (1,4 g/200 ml). Después de enfriar en un baño de agua enfriada con hielo, se formó un precipitado, que se separó y se obtuvo mediante filtración para proporcionar un sólido cristalino de color blanco.

La sal sódica correspondiente se preparó mediante tratamiento con una solución de (6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida (920 mg, 1,99 mmol) en acetonitrilo acuoso con hidróxido sódico acuoso (1,03 equivalentes), seguido de liofilización de la solución resultante.

Como alternativa, se preparó (5S)-1-etil-5-metilpiperazin-2-ona como se indica a continuación:

Etapla 1: N²-terc-Butoxicarbonil-N¹-etilglicinamida

Se condensó etilamina (37 g, 0,82 mol) en un recipiente a presión a 0 °C. Se añadió éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (50 ml, 0,34 mol). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de producto se concentró al vacío y el residuo se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. La solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,11 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 3,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,31 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2: 1-Etil-5-metilpiperazin-2(1H)-ona

Una solución fría (0 °C) de N²-terc-butoxicarbonil-N¹-etilglicinamida (68,0 g, 0,33 mol) en diclorometano anhidro (500 ml) se saturó con gas de cloruro de hidrógeno anhidro. Después de agitar a la misma temperatura durante 1,5 horas, la solución se recargó con más cantidad de gas de cloruro de hidrógeno y se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se diluyó con tolueno, y se concentró al vacío para proporcionar la sal de HCl de N-etilglicinamida intermedia. Esto se almacenó al vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional. Una solución de sal de HCl de N-etilglicinamida (44,2 g, 0,32 mol), hidróxido sódico acuoso (640 ml, 1 M), agua (350 ml), aldehído pirúvico (20,9 ml, solución al 40 % en agua) se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y se saturó con cloruro sódico sólido. La mezcla se extrajo con cloroformo (4 x 250 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se pasó a través de un lecho de gel de sílice. El gel de sílice se enjuagó sucesivamente con acetato de etilo y después con metanol al 2 % en acetato de etilo. Las fracciones eluidas se combinaron y se concentraron al vacío. El sólido residual se recrystalizó en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,92 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 12 Hz, 3H).

Etapla 3: (5S)-1-Etil-5-metilpiperazin-2-ona

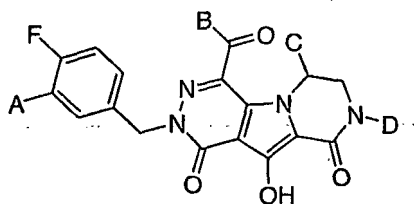
Una mezcla de dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (I) (34 mg, 51 μmol) y (S)-1-[(R)-2-di-(3,5-bis(trifluoro-metil)fenil)fosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina (44 mg, 51 μmol; Solvias AG, SL-J006-2) en una mezcla de 1:2 tolueno y metanol (100 ml; purgado con nitrógeno durante 15 minutos) se sometió a

ultrasonidos en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A la mezcla resultante, se le añadieron yodo (0,39 g, 1,52 mmol) y 1-etil-5-metilpirazin-2(1H)-ona (7,0 g, 50,66 mmol). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 50 °C en una atmósfera inerte de gas de hidrógeno a 5,52 MPa (800 psi) durante 48 horas. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con cloroformo saturado con gas de amoníaco (100 ml). La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite, que después se enjuagó con cloroformo saturado con gas de amoníaco. El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se concentró en

forma de una solución en tolueno para reacción posterior.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLOS 63-94

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62.



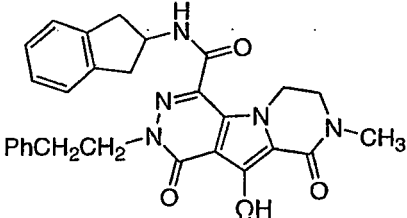
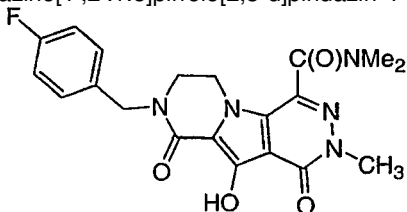
Ej.	Nombre	A	B	C	D	M+1
63	6-(R)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NH(Me)	Me	Et	462
64	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	H	NMe ₂	H	Me	414
65	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		H	Me	456
66	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxilato de etilo	H	OEt	H	Me	415
67	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NH ₂	H	Me	420
68	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,8-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHMe	H	Me	434
69	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-etil-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHEt	H	Me	448
70	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-ciclopropil-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl		H	Me	460
71	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHCH ₂ CH ₂ F	H	Me	466
72	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-(2,2-difluoroetil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHCH ₂ CHF ₂	H	Me	484
73	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHCH ₂ CF ₃	H	Me	502
74	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NH(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	Me	491
75	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-[3-(dimetilamino)propil]-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NH(CH ₂) ₃ NMe ₂	H	Me	505
76	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NMe ₂	H	Me	448
77	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-N-etil-10-hidroxi-N,8-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	N(Me)Et	H	Me	462
78	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N-isopropil-N,8-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	N(Me)-iPr	H	Me	476
79	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	490
80	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	488

81	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	503
82	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(4-alilpiperazin-1-il)carbonil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	529
83	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)carbonil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	538
84	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	517
85	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHMe		i-Pr	476
86	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHEt		i-Pr	490
87	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	H	NHEt		i-Pr	456
88	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N,6-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NMe ₂		i-Pr	496
89	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,8-dietil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHEt		Et	476
90	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-6-metil-1,9-dioxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHCH ₂ CF ₃		Et	530
91	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NMe ₂		Et	476
92	6(S)-N,2-bis(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl			Et	604
93	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-(ciclopilimetil)-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHMe			488
94	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isobutil-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida	Cl	NHMe		i-Bu	490

Nota: M+1 determinado por EN EM.

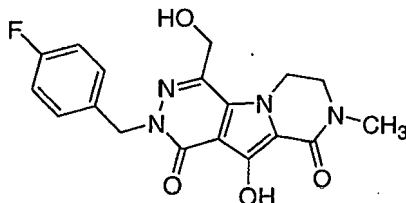
EJEMPLOS 95-96

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62.

Ejemplo	Compuesto	EN EM M+1
95	N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-2-(2-feniletil)-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':,1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida 	498
96	8-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,2-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida 	414

EJEMPLO 97

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapas 1: 10-Metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxilato de metilo

Una solución de 2-metil-8-(metoxi)-6-[metoxi(oxo)acetil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (1,28 g, 3,78 mmol; preparada de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 62, etapas 5 a 8, partiendo de 1-metilpiperazin-2-ona (Ejemplo 7, etapas 1 a 3) y acetato de hidrazina (1,05 g, 11,36 mmol) en ácido acético glacial (8 ml) se calentó a 160 °C en un horno microondas durante 20 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se trituroó en una mezcla 4:1 de etanol y éter dietílico. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título. EN EM M+1 = 321

Etapas 2: 2-(4-Fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 11. EN EM M+1 = 415

Etapas 3: 2-(4-Fluorobencil)-4-(hidroximetil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 2-(4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,24 mmol) en metanol (4 ml) se trató con borohidruro sódico (9 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío a la mitad del volumen. El precipitado sólido de color blanco se filtró y se secó al aire para proporcionar el alcohol del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H),

4,63 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H). EN EM M+1 = 387.

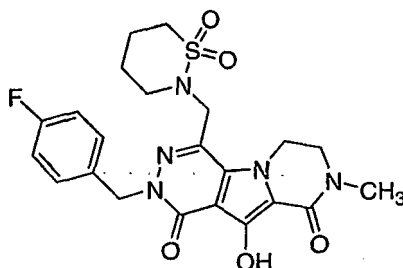
Etapla 4: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución de 2-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (27 mg, 70 μ mol) en diclorometano anhidro (1 ml), se le añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (90 μ l, 90 μ mol; 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se trató con metanol anhidro (2 ml), se agitó durante 30 minutos, y se concentró al vacío. El procedimiento se repitió dos veces. El residuo se sometió a purificación en cromatografía en columna preparativa de fase inversa y alta presión. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H). EN EM M+1 = 373

EJEMPLO 98

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapla 1: 6-(Bromoacetil)-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

Una solución de 6-acetil-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (0,50 g, 1,35 mmol; Ejemplo 7, etapa 7), bromo (0,24 g, 1,49 mmol), bromhidrato al 33 % en ácido acético glacial (10 gotas) en cloroformo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se trató con bicarbonato sódico acuoso y se diluyó con cloroformo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 20 al 80 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. EN EM M+1 = 407, 409

Etapla 2: 8-(Benciloxi)-6-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)acetil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1,1-dióxido de 1,2-tiazinano (70 mg, 0,51 mmol) e hidruro sódico (0,51 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con una solución de 6-(bromoacetil)-8-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (0,23 g, 0,51 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20 al 100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,29 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,28 - 4,23 (m, 4H), 3,58 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). EN EM M+1 = 504

Etapla 3: 8-(Benciloxi)-4-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 8-(benciloxi)-6-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)acetil]-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (50 mg, 99 μ mol) e hidrazina (20 mg, 0,39 mmol) en etanol (9 ml) se calentó a 140 $^{\circ}\text{C}$ en un horno microondas durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}\text{C}$ y el precipitado sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título. EN EM M+1 = 472

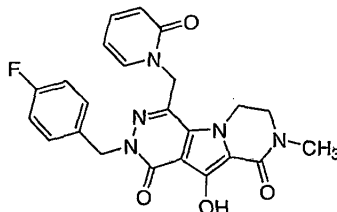
Etapla 4: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 97.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s a, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). EN EM M+1 = 490

5 EJEMPLO 99

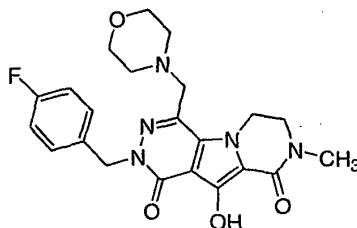
2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 98 reemplazando 1,1-dióxido de 1,2-tiazinana con piridinona en la etapa 2. EN EM M+1 = 450

15 EJEMPLO 100

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapla 1: 2-(4-Fluorobencil)-4-(clorometil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Se disolvió 2-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,24 g, 0,62 mmol; Ejemplo 97) en cloruro de tionilo (4,8 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se concentró de su solución en benceno para proporcionar el cloruro del título.

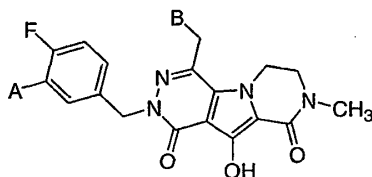
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,74 (s, 3H), 4,53 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H). EN EM M+1 = 405.

Etapla 2: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 2-(4-fluorobencil)-4-(clorometil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,50 mg 0,12 mmol) y morfolina (43 mg, 0,49 mmol) en 2-propanol (1 ml) se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio de alquilación. Sin purificación adicional, el residuo se disolvió en diclorometano anhidro (3 ml), se enfrió a 0 °C, y se trató con una solución de tribromuro de boro en diclorometano (0,25 ml, 1 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se trató con metanol anhidro (5 ml), y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación en cromatografía en columna preparativa de fase inversa y alta presión. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,50 (señal a, 4H), 3,86 (señal a, 4H), 3,80 (señal a, 2H), 3,13 (señal ancha, 2H), 3,10 (s, 3H). EN EM M+1 = 442

EJEMPLOS 101-112

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 100.

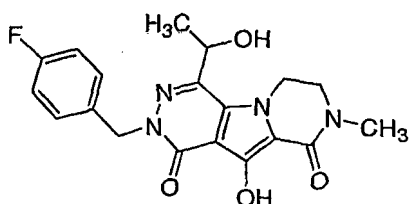


Ej.	Nombre	A	B	M+1
101	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		426
102	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(etil)metil]amino]metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	N(Me)Et	414
103	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		424
104	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		423
105	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopiperidin-1-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		454
106	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		497
107	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(metiltio)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	SMe	403
108	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(metilsulfonil)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	SO ₂ Me	435
109	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(feniltio)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	S-Ph	465
110	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(fenilsulfonil)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	SO ₂ Ph	497
111	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		484
112	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		474

Nota: M+1 determinado por EN EM.

5 EJEMPLO 113

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-hidroxietil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: 2-(4-Fluorobencil)-8-metil-10-metoxi-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-carboxaldehído

A una solución fría (-78 °C) de cloruro de oxalilo (0,25 ml, 2,8 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de DMSO anhidro (0,21 ml, 2,93 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución de 2-(4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,47 g, 1,22 mmol) en una mezcla de diclorometano anhidro (3 ml) y DMSO (5 ml) se añadió. Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se dejó calentar a -35 °C, y se trató con trietilamina (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se vertió en agua (40 ml). La mezcla de producto se diluyó con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite residual se trató con hexano y se enfrió a 0 °C. El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,73 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,6, 5,5, 2H), 7,01 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,85 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,15 (s, 3H). EN EM M+1 = 385

Etapa 2: 2-(4-Fluorobencil)-10-metoxi-4-(1-hidroxietil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

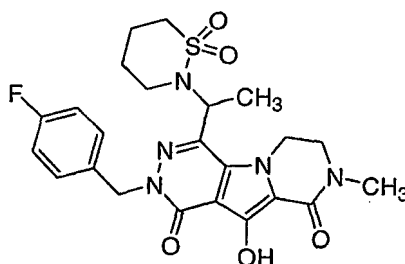
A una solución de 2-(4-fluorobencil)-8-metil-10-metoxi-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxaldehído (42 mg, 0,11 mmol) en DME anhidro (10 ml), se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter butílico (0,26 ml, 0,26 mmol; 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido, y se diluyó con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EN EM M+1 = 401

Etapa 3: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-hidroxietil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s a, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,32 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,95 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H). EN EM M+1 = 387

EJEMPLO 114

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[1-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)etil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: 2-(4-Fluorobencil)-10-metoxi-4-(1-cloroetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 2-(4-fluorobencil)-10-metoxi-4-(1-hidroxietil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,12 g, 0,30 mmol) en cloruro de tionilo (3,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se concentró de una solución en benceno al vacío y se trituró con éter dietílico. El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,45 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,25 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H). EN EM M+1 = 419

Etapa 2: 2-(4-Fluorobencil)-10-metoxi-4-[1-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)etil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución fría (0 °C) de 1,1-dióxido de 1,2-tiazinana (32 mg, 0,24 mmol) en DMF anhidra (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (0,18 ml, 1 M). Después de agitar a

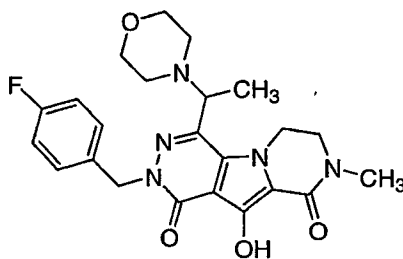
temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió 2-(4-fluorobencil)-10-metoxi-4-(1-cloroetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona sólida (50 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. EN EM M+1 = 518

Etapas 3: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-[1-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)etil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,56 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,287 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,34 (m, 1H). EN EM M+1 = 504

EJEMPLO 115

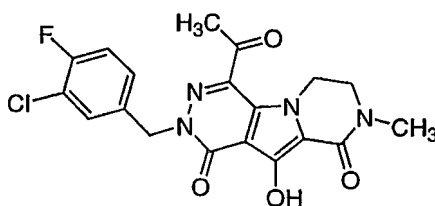
2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-morfolin-4-iletel)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dióxido de 1,2-tiazinana con morfolina en la etapa 2. EN EM M+1 = 456

EJEMPLO 116

4-Acetil-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

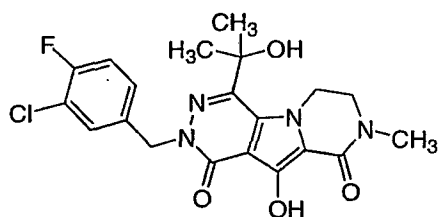


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 113, etapas 1, 2, y 1 partiendo con 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona. El intermedio de cetona puede prepararse alternativa como se describe en el Ejemplo 185, etapa 1.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). EN EM M+1 = 419

EJEMPLO 117

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

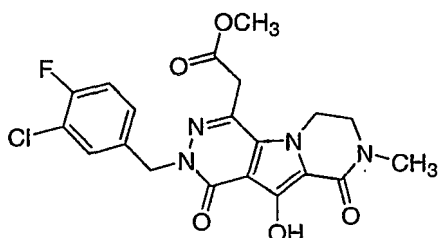


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 113, etapas 1 y 2, y después etapas 1 y 2 de nuevo, partiendo con 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-(hidroximetil)-10-metoxi-8-metil-7,8-

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,1, 5,7$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). EN EM $M+1 = 435$

EJEMPLO 118

[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-il]acetato de metilo



Etapla 1: 2-(3-Cloro-4-Fluorobencil)-4-(cianometil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-(clorometil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,16 g, 0,37 mmol; Ejemplo 100) y cianuro sódico (30 mg, 0,61 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 10 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,47 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,76 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,14 (s, 3H). EN EM $M+1 = 430$.

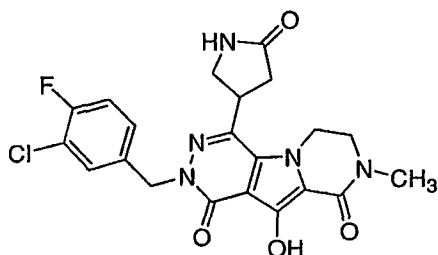
Etapla 2: [2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-il]acetato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. Después de tratamiento de 2-(4-fluorobencil)-4-(cianometil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona con tribromuro de boro en diclorometano, seguido por la adición de metanol, además de la desprotección del grupo hidroxi fenólico, el grupo nitrilo también se convirtió en el éster metílico correspondiente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 7,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H). EN EM $M+1 = 449$

EJEMPLO 119

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(5-oxopirrolidin-3-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: 3-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-3-cianopropanoato de metilo

A una solución fría (0 °C) de 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-(cianometil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,11 g, 0,25 mmol; Ejemplo 118, etapa 1) en DMF anhidra (1 ml), se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,28 ml, 0,28 mmol; 1 M) en THF durante un periodo de 5 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se trató con bromoacetato de metilo (43 mg, 0,28 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla de producto se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 10 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,50 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,16 (s, 3H). EN EM M+1 = 502

Etapa 2: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-4-(5-oxopirrolidin-3-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

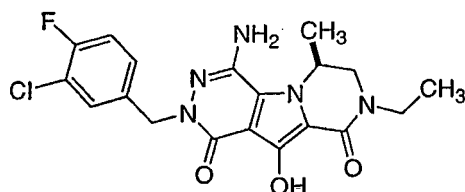
Una mezcla de 3-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-3-cianopropanoato de metilo (0,12 g, 0,24 mmol) y níquel Raney (200 mg; lavado sucesivamente con agua desionizada hasta que fue neutro con respecto a un papel de pH y tres veces con etanol absoluto) en etanol absoluto (35 ml) se sometió a una atmósfera de gas de hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) en un recipiente de hidrogenación Parr a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación de HPLC preparativa de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título. EN EM M+1 = 474

Etapa 3: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(5-oxopirrolidin-3-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,47 (heptuplete, J = 6,1 Hz, 1H), 4,40 (heptuplete, J = 6,1 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,71 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,64 a 2,52 (m, 2H). EN EM M+1 = 460

EJEMPLO 120

(6S)-4-Amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: (4S)-6-Ciano-2-etil-8-metoxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo

A una mezcla de (4S)-6-bromo-2-etil-8-metoxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo (4,1 g, 11,41 mmol; Ejemplo 62, etapa 7), polvo de cinc (0,15 g, 2,28 mmol), cianuro de cinc (1,11 g, 9,47 mmol), trifenilfosfina (0,46 g, 1,77 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,57 g, 1,71 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se purgó con gas de argón durante 15 minutos. La mezcla se calentó en un tubo de cerrado herméticamente en un baño de aceite a 140 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y sal monosódica de EDTA acuosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el nitrilo del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,63 (m a, 1H), 4,37 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 3,70 (heptuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,51 (heptuplete, J = 7,2 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 13,2, 1,4 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EN EM M+1 = 306.

Etapla 2: (6S)-4-Amino-8-etil-10-metoxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin- 1,9(2H,6H)-diona

Una solución de (4S)-6-ciano-2-etil-8-metoxi-4-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7- carboxilato de etilo (1,10 g, 3,60 mmol) en etanol absoluto (25 ml) se purgó con gas de argón durante 15 minutos. La mezcla se trató con hidrazina (1,16 g, 36,02 mmol) y 20 gotas de ácido acético glacial, y se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 110 °C durante una noche. La mezcla de producto se enfrió a 0 °C. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en columna preparativa de fase inversa y alta presión. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó más cantidad de producto, que se concentró de su solución en acetonitrilo y DMF anhidra antes de la siguiente bencilación. EN EM M+1 = 292.

Etapla 3: (6S)-4-Amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución de (6S)-4-amino-8-etil-10-metoxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,94 g, 3,23 mmol) en DMF anhidra (32 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (3,87 ml, 1 M, 3,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se trató con bromuro de 4-fluoro-3-clorobencilo (0,72 g, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-20 % en acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el material del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 5,11 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (heptuplete, J = 6,4 Hz, 1H), 3,37 (m), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 434

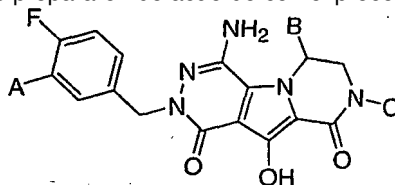
Etapla 4: (6S)-4-Amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución de (6S)-4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (62 mg, 0,14 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se le añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (0,43 ml, 0,43 mmol; 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con metanol anhidro, se agitó durante 30 minutos, y se concentró al vacío. El procedimiento se repitió dos veces. El residuo se sometió a purificación en cromatografía en columna preparativa de fase inversa y alta presión. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 5,07 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 1H), 3,62 (heptuplete, J = 6,9 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,41-3,30 (m, 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EN EM M+1 = 420

EJEMPLOS 121-123

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 120.

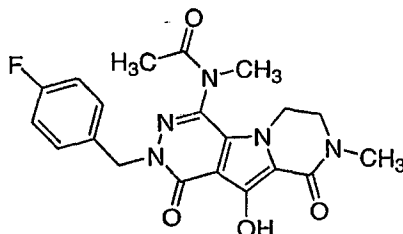


Ej.	Nombre	A	B	C	M+1
121	4-Amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	H	Me	392
122	(6S)-4-Amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin- 1,9(2H,6H)-diona	Cl	Me *	i-Pr	434
123	(6S)-4-Amino-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	Me *	i-Pr	400

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 124

N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilacetamida



Etapla 1: N-[10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]acetamida

A una mezcla de 4-amino-2-(4-fluorobencil)-10-benciloxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (21 mg, 47 μ mol) y diisopropiletilamina (10 μ l, 56 μ mol) en cloroformo anhidro (2 ml), se le añadió cloruro de acetilo (8 μ l, 104 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío. El producto bisacetilado intermedio se disolvió en metanol, se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el producto monoacetilado del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, J = 7,33, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,35 (s a, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,14 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 490

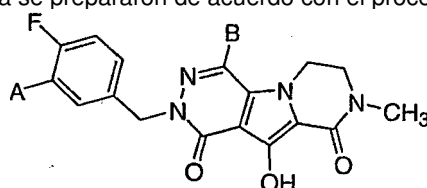
Etapla 2: N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilacetamida

A una solución de N-[10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]acetamida (0,13 g, 0,27 mmol) en DMF anhidra (5 ml), se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,4 ml, 0,4 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se trató con yodometano (25 μ l, 0,40 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se desbenciló de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12.

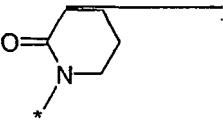
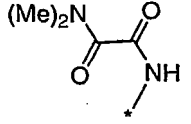
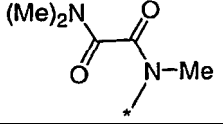
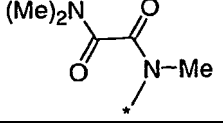
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,33 (dd, J = 8,6, 5,9, 2H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). EN EM M+1 = 414

EJEMPLOS 125-130

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 124.



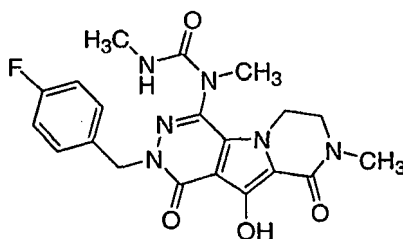
Ej.	Nombre	A	B	M+1
125	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,2-dimetilpropanamida	d]-Cl		476
126	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-(N',N'-dimetilcarbonilmetil)-2-metilpropanamida	d]-Cl		547

127	[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (usando cloruro de 5-pentanoílo en la etapa 1)	H		440
128	N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-piridazin-4-il]-N',N'-dimetiletanodiamida	d]-H		457
129	N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-piridazin-4-il]-N,N',N'-trimetiletanodiamida	d]-H		471
130	N-[2-(3-Cloro-4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-piridazin-4-il]-N,N',N'-trimetiletanodiamida	d]-Cl		505

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 131

5 N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N'-dimetilurea



10 Etapla 1: N-[10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N'-metilurea

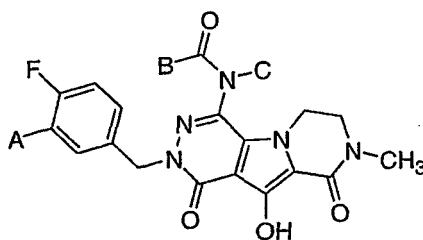
Una mezcla de 4-amino-2-(4-fluorobencil)-10-benciloxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (75 mg, 168 μ mol) y metilisocianato (24 mg, 419 μ mol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 100 °C durante una noche. La mezcla producto se concentró al vacío. La diamida dicarbonimídica intermedia se disolvió en metanol, se trató con una solución acuosa de KOH (0,1 ml, 2 M), y se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. EN EM M+1 = 505

20 Etapla 2: N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N'-dimetilurea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 124, etapa 2.
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (dd, J = 8,6, 5,6, 2H), 7,14 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,57 (d, J = 4,3 Hz, 3H). EN EM M+1 = 429

EJEMPLOS 132-134

30 Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 131.

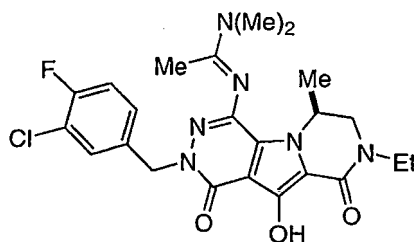


Ej.	Nombre	A	B	C	M+1
132	N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N'-metilurea	H	NHMe	H	415
133	N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N'-etilurea	H	NHEt	H	429
134	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N',N'- trimetilurea	Cl	NMe ₂	H	477

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 135

5 N'-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetiletanimidamida



Etapa 1:

10 N'-[(6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetiletanimidamida

15 Una solución de (6S)-4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,20 g, 0,46 mmol; Ejemplo 120, etapa 3) y N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (0,37 ml, 2,51 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones

20 adecuadas proporcionó el compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,28 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,93 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 3,71 (heptuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,51 (heptuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,14 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EN EM M+1 = 503

Etapa 2:

25 N'-[(6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetiletanimidamida

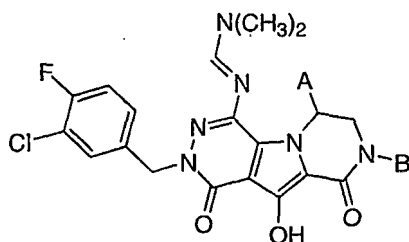
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,90 (dd, J = 13,2, 4,2 Hz, 1H), 3,60 (heptuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,36 (heptuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,121 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

EN EM M+1 = 489

EJEMPLOS 136-137

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 135.



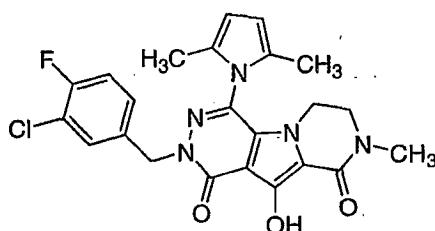
Ej.	Nombre	A	B	M+1
136	N'-[(6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida	Me*	Et	475
137	N'-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida	H	Me	467

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 138

5

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



10

Etapla 1: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

15

Una mezcla de 4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (100 mg, 246 μ mol), hexan-2,5-diona (34 mg, 296 μ mol), y ácido toluenosulfónico (cantidad catalítica) en tolueno (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 120 °C durante una hora. La mezcla producto se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-30 % en acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,07 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,00 (s, 6H). EN EM M+1 = 484

25

Etapla 2: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12.

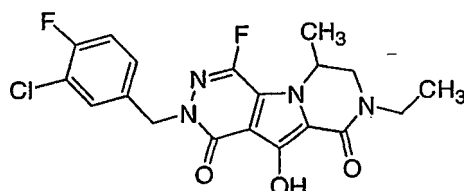
30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).
EN EM M+1 = 470

EJEMPLO 139

35

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-4-fluoro-10-hidroxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapla 1: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-4-fluoro-10-metoxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3- d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución en agitación, fría (0 °C) de 4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,55 g, 1,26 mmol) en fluoruro de hidrógeno-piridina (9,5 ml) en un tubo de polietileno, se le añadió en pequeñas porciones nitrito sódico sólido (96 mg, 1,38 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de producto se añadió gota a gota en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el material del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,02 (dd, J = 13,2, 3,9 Hz, 1H), 3,73 (heptuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,54 (heptuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 13,2, 1,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EN EM M+1 = 437

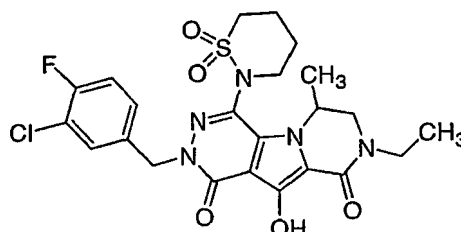
Etapla 2: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-4-fluoro-10-hidroxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3- d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,13 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1H), 3,62 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,38 (heptuplete, J = 7,1 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EN EM M+1 = 423

EJEMPLO 140

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapla 1: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-metoxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-4-fluoro-10-metoxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,10 g, 0,23 mmol; Ejemplo 139), 1,1-dióxido de 1,2-tiazinana (45 mg, 0,33 mmol), y carbonato de cesio (0,15 g, 0,46 mmol) en DMSO anhidro (9,5 ml) se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se sometió a purificación en una HPLC preparativa de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el material del título. La HPLC analítica indicó que el producto es una mezcla 1:1 de dos isómeros que surgieron de la estereoquímica relativa del grupo 6-metilo y la rotación restringida entre el anillo sultama y el núcleo tricíclico.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,2 Hz, 1/2H), 5,34 (m, 1/2H), 5,29 (d, J = 14,2 Hz, 1/2H), 5,23 (d, J = 14,2 Hz, 1/2H), 5,09 (d, J = 14,2 Hz, 1/2H), 5,07 (m, 1/2H), 4,18 (s, 1,5H), 4,16 (s, 1,5H), 4,12-3,17 (m, 2,58-2,00 (m, 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H). EN EM M+1 = 552

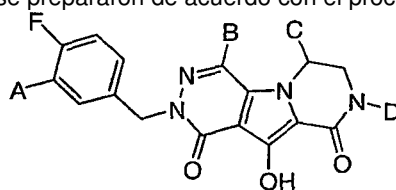
Etapla 2: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

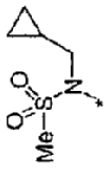
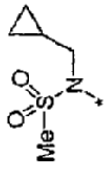
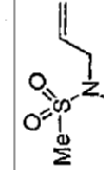
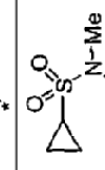
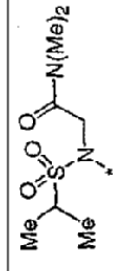
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. La HPLC analítica indicó que el producto es una mezcla 1:1 de dos isómeros que surgieron de la estereoquímica relativa del grupo 6-metilo y la rotación restringida entre el anillo sultama y el núcleo tricíclico.

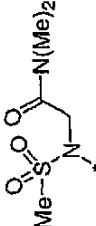
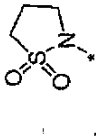
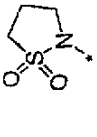
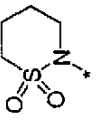
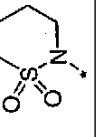
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s a, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 14,1 Hz, 1/2H), 5,31 (d, J = 13,9 Hz, 1/2H), 5,24 (m, 1/2H), 5,18 (d, J = 13,9 Hz, 1/2H), 5,10 (d, J = 14,1 Hz, 1/2H), 4,99 (m, 1/2H), 4,11-3,17 (m, 2,45-1,57 (m, 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,37 (d, J = 7,6 Hz, 1,5H), 1,24 (t, J = 6,2 Hz, 1,5H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H). EN EM M+1 = 538

EJEMPLOS 141-159

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 140.

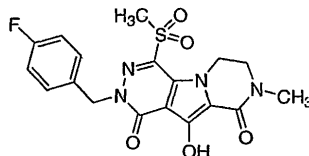


Ei.	Nombre	A	B	C	D	M+1
141	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]propano-2-sulfonamida	Cl	NH ₂ SO ₂ CH(Me) ₂	H	Me	498
142	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]tetanosulfonamida	Cl	NH ₂ SO ₂ Et	Me	Et	512
143	N-[2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida	H	N(Me)SO ₂ Me	H	Me	450
144	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida	Cl	N(Me)SO ₂ Me	H	Me	484
145	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-etilmetanosulfonamida	Cl	N(Et)SO ₂ Me	H	Me	498
146	N-(ciclopropilmetil)-N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]metanosulfonamida	H		H	Me	490
147	N-(ciclopropilmetil)-N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]metanosulfonamida	Cl		H	Me	524
148	N-Alil-N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]metanosulfonamida	Cl		H	Me	510
149	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilciclopropanosulfonamida	Cl		H	Me	510
150	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilpropano-2-sulfonamida	Cl	N(Me)SO ₂ CH(Me) ₂	H	Me	512
151	N-[(6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida	Cl	N(Me)SO ₂ Me	Me ₆ [*]	Et	512
152	N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilpropano-2-sulfonamida	Cl	N(Me)SO ₂ CH(Me) ₂	Me	Et	540
153	N-[(6S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida	Cl	N(Me)SO ₂ Me	Me ₆ [*]	i-Pr	526
154	N ² [2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N ² -(isopropilsulfoni)-N ¹ ,N ¹ -dimetilglicinamida	Cl		H	Me	583

155	N ² -[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-il]-N ² -(metanosulfonil)-N ¹ ,N ¹ -dimetilglicinamida	Cl		H	Me	555
156	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		Me	Et	524
157	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	496
158	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	510
159	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		H	Me	476
159-A	N-[(6S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida	H	N(Me)SO ₂ Me		i-Pr	492
159-B	(racémica) N-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-etilmetanosulfonamida	Cl	N(Et)SO ₂ Me	Me	Et	526
Nota: M+1 determinado por EN EM.						

EJEMPLO 160

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapa 1: 10-(Benciloxi)-4-bromo-2-(4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una mezcla en agitación de bromuro de cobre (II) (83 mg, 0,37 mmol) y nitrito de terc-butilo (58 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml) calentada en un baño de aceite a 82 °C, se le añadió en pequeñas porciones 10-(benciloxi)-4-amino-2-(4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona sólida (167 mg, 0,37 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de producto se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con cloroformo y una solución acuosa saturada de sal disódica de EDTA y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el bromuro del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,14 (s, 3H). EN EM M+1 = 511

Etapa 2: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-4-(metiltio)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 10-(benciloxi)-4-bromo-2-(4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (133 mg, 0,26 mmol) y tiometóxido sódico (73 mg, 1,04 mmol) en DMF anhidra (2,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de producto se concentró al vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

EN EM M+1 = 479

Etapa 3: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-4-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 10-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-4-(metiltio)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (80 mg, 0,16 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (119 mg, 0,62 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de producto se diluyó con diclorometano, se lavó con carbonato sódico acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa 4: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

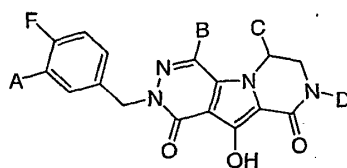
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

EN EM M+1 = 421

EJEMPLOS 161-167

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 160.

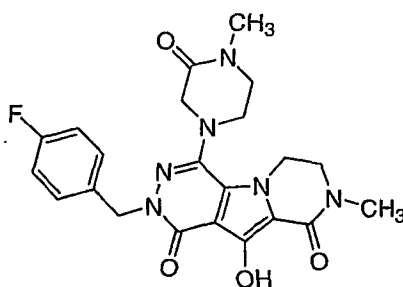


Ej.	Nombre	A	B	C	D	M+1
161	4-Bromo-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	Br	H	Me	455
162	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metiltio)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H	S-Me	H	Me	389
163	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metilsulfonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	SO ₂ Me	H	Me	455
164	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(isopropilsulfonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	SO ₂ CH(Me) ₂	H	Me	483
165	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(ciclopentilsulfonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		H	Me	509
166	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(etilsulfonil)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	SO ₂ Et		Et	497
167	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(isopropilsulfonil)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	SO ₂ CH(Me) ₂	Me	Et	511

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 168

5 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

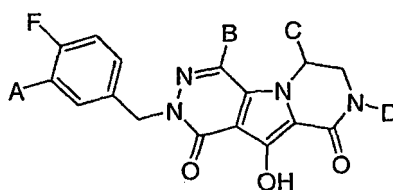


10 Una mezcla de 10-(benciloxi)-4-bromo-2-(4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,10 g, 0,19 mmol; Ejemplo 160, Etapa 1) y 1-metilpiperazin-2-ona (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 100 °C durante una noche. El grupo protector de bencilo también se escindió en el proceso. La mezcla de reacción se sometió a purificación de HPLC preparativa de fase inversa. La

15 recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,49 (s a, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). EN EM M+1 = 455

EJEMPLOS 169-171

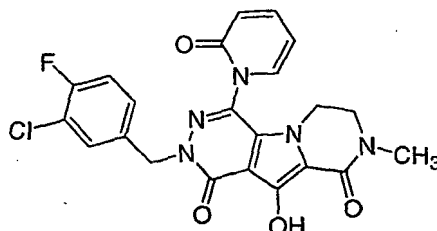
20 Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 168.



Ej.	Nombre	A	B	C	D	M+1
169	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		H	Me	441
170	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		H	Me	469
171	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(metilamino)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl	NHMe		Et	434
Nota: M+1 determinado por EN EM.						

EJEMPLO 172

5 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2-oxopiridinil-1(2H)-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



10 Etapla 1: 10-(Benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

15 Una mezcla de 10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-4-bromo-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,15 g, 0,28 mmol), yoduro de cobre (I) (27 mg, 0,14 mmol), carbonato potásico (76 mg, 0,55 mmol), y 2-hidroxipiridina (52 mg, 0,55 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (2,7 ml) se agitó en un baño de aceite a 140 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título. EN EM M+1 = 560

Etapla 2:

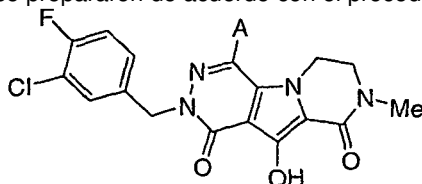
20 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2-oxopiridinil-1(2H)-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

25 Una mezcla de 10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,10 g, 0,21 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (10 mg) en etanol (20 ml) se agitó en una atmósfera de globo de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación de HPLC preparativa de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H). EN EM M+1 = 470

EJEMPLOS 173-174

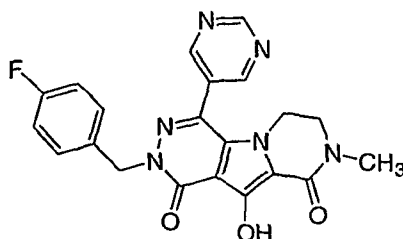
Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 172.



Ej.	Nombre	A	M+1
173	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2-oxo-4-cianopiridinil-1(2H)-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona		495
174	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona		444
Nota: M+1 determinado por EN EM.			

EJEMPLO 175

2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-pirimidin-5-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapas 1: 10-(Benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-8-metil-4-pirimidin-5-il-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 10-(benciloxi)-4-bromo-2-(4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,10 g, 0,19 mmol; Ejemplo 160, etapa 1), ácido pirimidin-5-borónico (73 mg, 0,59 mmol), fluoruro de cesio (0,12 g, 0,78 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,02 mmol), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (18 mg, 0,02 mmol) en dioxano (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 20 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el material del título.

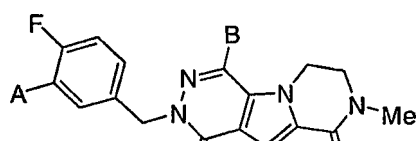
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,76 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H). EN EM M+1 = 511

Etapas 2: 2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-pirimidin-5-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 7,44 (t a, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,00 (t a, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,59 (señal a, 2H), 3,48 (señal a, 2H), 3,05 (s, 3H). EN EM M+1 = 421

EJEMPLOS 176-182

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 175.



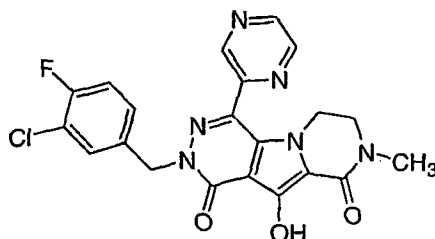
Ej.	Nombre	A	B	M+1
176	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-piridin-4-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		420
177	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	H		450
178	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		484
179	5-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]tiofeno-2-carbonitrilo	Cl		484
180	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(5-metil-2-tienil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		473
181	2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona	Cl		484
182	2-[5-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,N-dimetilacetamida	Cl		555

Nota: M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 183

5

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-pirazin-2-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



10

Etapas 1: 8-Metoxi-2-metil-1-oxo-6-(pirazin-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo

A una solución fría (-78 °C) de 6-bromo-8-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]-pirazin-7-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,51 mmol; Ejemplo 7, etapas 1 a 6, sustituyendo bromuro de bencilo con yodometano en la etapa 5) en

THF anhidro (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco, se le añadió una solución de n-BuLi en hexano (1,81 mmol ml, 1,81 mmol, 1 M). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos, y se trató con pirazin-2-carboxilato de metilo (0,21 g, 1,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se trató con ácido clorhídrico diluido, y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con carbonato sódico acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con un gradiente de metanol del 0 al 10 % en acetato de etilo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

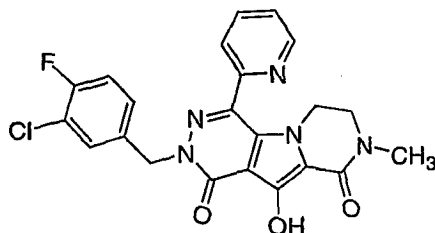
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,81 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EN EM M+1 = 359

Etapla 2: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-pirazin-2-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 9, 11, y 12. En la etapa 9, se trató 8-metoxi-2-metil-1-oxo-6-(pirazin-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxilato de etilo con hidrazina en etanol con una cantidad catalítica de ácido acético glacial a 110 °C en un tubo de cerrado herméticamente durante una noche. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,80 (d a, J = 2,6 Hz, 1H), 8,77 (m a, 1H), 7,58 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 7,38 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H). EN EM M+1 = 455

EJEMPLO 184

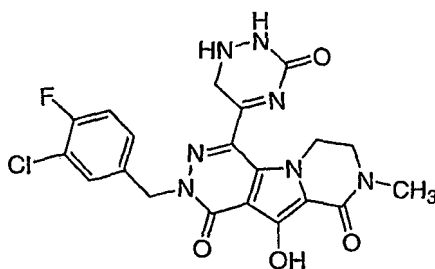
2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-piridin-2-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 183 usando un análogo de piridin-2-ilcarbonilo en lugar de la pirazin-2-ilcarbonil pirrolopirazina. EN EM M+1 = 454

EJEMPLO 185

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(3-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,4-triazin-5-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona



Etapla 1: 4-Acetil-10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una mezcla de 4-bromo-10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (1,00 g, 1,83 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,73 g, 2,01 mmol), y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (64 mg, 92 μmol) en dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante una noche. La mezcla de producto se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el etoxivinil éter intermedio en forma de un sólido blanquecino. Una solución del etoxivinil éter (0,70 g, 1,30 mmol) en acetona a temperatura ambiente se trató con ácido clorhídrico (2 ml, 1 M) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución resultante se concentró al

vacío para proporcionar la cetona del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,28 (m, 3H), 7,11 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). EN EM M+1 = 508

Etapa 2: 4-Bromoacetil-10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

A una solución fría (0 °C) de 4-acetil-10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,50 g, 0,98 mmol) en THF anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,08 ml, 1,08 mmol) en THF. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, se añadió bromo (0,24 g, 1,47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por CL-EM. Se añadieron más cantidades de solución de bis(trimetilsilil)amida de litio y bromo para llevar la reacción a finalización. El bromo generado como una solución en THF se usó en la siguiente reacción sin tratamiento ni purificación adicionales. EN EM M+1 = 587

Etapa 3: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-(benciloxi)-4-(3-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,4-triazin-5-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

Una solución de 4-bromoacetil-10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona en bruto (1,25 g, 2,13 mmol) en THF anhidro, clorhidrato de semicarbazida (0,35 g, 3,14 mmol), y diisopropiletilamina (0,66 ml, 3,77 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa. La recogida y liofilización de la fracción adecuada proporcionó la 2-{2-[10-(benciloxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-2-oxoetil}hidrazinacarboxamida intermedia en forma de un semisólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) Señales anchas δ 8,16 (1H), 7,63-7,42 (8H), 6,65 (2H), 5,40 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,33 (2H), 3,68 (2H), 3,08 (s, 3H), 2,13 (s). EN EM M+1 = 582

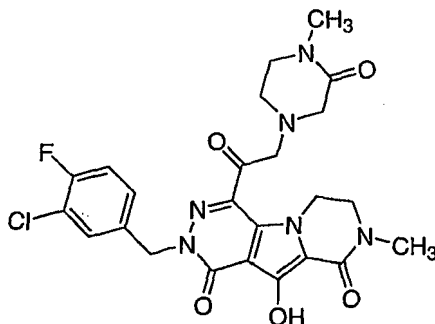
Una solución de la hidrazinacarboxamida anterior (0,20 g, 0,34 mmol) y ácido acético glacial (0,1 ml) en etanol absoluto (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y bicarbonato sódico acuoso. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio de triazinilo ciclado correspondiente. EN EM M+1 = 564

Etapa 4: 2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(3-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,4-triazin-5-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) Señales anchas δ 13,47 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,47 (2H), 3,65 (2H), 2,99 (s, 3H), 2,69 (s, 2H). EN EM M+1 = 474

EJEMPLO 186

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

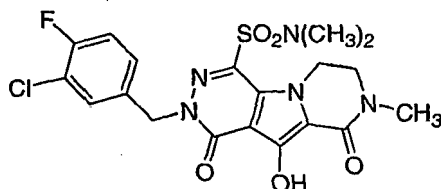


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 185, reemplazando clorhidrato de semicarbazida con 1-metilpiperazin-2-ona en la etapa 3.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s a, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,54 (s a, 2H), 4,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). EN EM M+1 = 531

EJEMPLO 187

[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-sulfonamida

Etapa 1:

S-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-il]dietiltiocarbamato

Una mezcla de 10-(metoxi)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-metil-4-bromo-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona (0,50 g, 1,07 mmol) y dietiltiocarbamato de cobre (II) (1,92 g, 5,32 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. El extracto orgánico se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 10 % en cloroformo. La recogida y concentración de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EN EM M+1 = 522

Etapa 2: Ácido

2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-sulfónico

Una mezcla de S-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]dimetiltiocarbamato (0,10 g, 0,19 mmol) y ácido peracético al 32 % en ácido acético (0,62 ml, 9,29 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se sometió a purificación de HPLC preparativa de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H). EN EM M+1 = 471

Etapa 3:

2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-N,N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-sulfonamida

Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-sulfónico (32 mg, 68 μmol), DMF anhidra (11 μl, 0,14 mmol), y cloruro de tionilo (1,05 g, 8,84 mmol) en acetonitrilo anhidro (0,6 ml) se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (3 ml) y se trató con una solución de dimetilamina en THF (1 ml, 2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se trató con hidróxido sódico acuoso (0,5 ml, 1 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de producto se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación de HPLC preparativa de fase inversa. La recogida y liofilización de las fracciones adecuadas proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,69 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (s, 6H). EN EM M+1 = 498

Etapa 4:

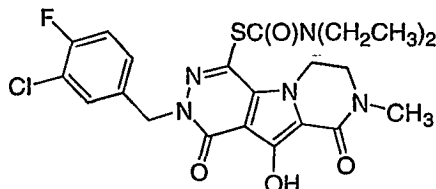
2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-4-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (s a, 1H), 7,62 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 6H). EN EM M+1 = 484

EJEMPLO 188

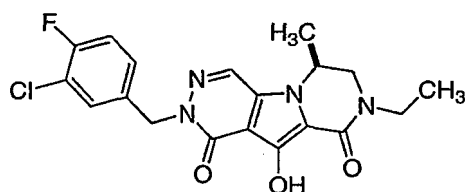
S-[2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il] dietiltiocarbamato



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62, etapa 12, partiendo con S-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-metoxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]dimetiltiocarbamato en el Ejemplo 187, etapa 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EN EM M+1 = 508

EJEMPLO 189

6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona

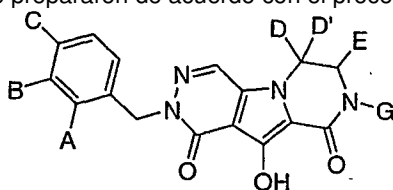


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 33 usando (5S)-1-etil-5-metilpirazin-2(1H)-ona (Ejemplo 62, etapa 4) en lugar de 1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona.

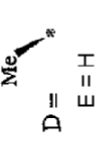
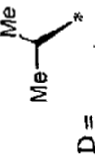
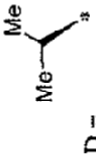
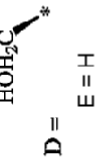
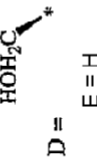
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EN EM M+1 = 405.

EJEMPLOS 190-209

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 189.



Ej.	Nombre	A y B	C	D, D' y E	G	M+1
190	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F	 D = E = H	Et	371
191	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	F	 D = E = H	Me	391
192	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	F	 D = E = H	i-Pr	419
193	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F	 D = E = H	i-Pr	385
194	6(S)-2-(3,4-Difluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = F	F	 D = E = H	i-Pr	403
195	6(S)-2-(3-Clorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	H	 D = E = H	i-Pr	401
196	6(S)-2-(4-Fluoro-3-metilbencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Me	F	 D = E = H	i-Pr	399
197	6(S)-2-(2,4-Difluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = F B = H	F	 D = E = H	i-Pr	403
198	6(S)-2-(4-Cloro-3-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = F	Cl	 D = E = H	i-Pr	419
199	6(S)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-terc-butil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	F	 D = E = H	t-Bu	433

200	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-terc-butil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F		t-Bu	399
201	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F		Me	385
202	6(S)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-8-etil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F		Et	399
203	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F	D = Me D' = Me E = H	Et	385
204	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	F	D = Me D' = Me E = H	Et	419
205	2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F	D = CH ₂ OH E = H	Et	387
206	6(R)-2-(4-Fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = H	F		Et	387
207	6(R)-2-(3-Cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-1,9(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	F		Et	421
208	N-[[8-Etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]- piridazin-6-il]metil]-N-metilmetanosulfonamida	A = H B = H	F	D = CH ₂ N(Me)SO ₂ Me E = H	Et	478
209	6-(3-Cloro-4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-etil-1a,9,1-dihidro-1H- ciclopropa[5',6']pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-3,5(2H,6H)-diona	A = H B = Cl	F	D+E = (es decir, forman juntos ciclopropilo)	Et	403

Notas: 1. A menos que se especifique lo contrario en la tabla, D' = H. 2. M+1 determinado por EN EM.

EJEMPLO 210

Composiciones orales encapsuladas

- 5 Se prepara una formulación de cápsula llenando cápsulas de dos piezas de gelatina estándar cada una con 100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 3 mg de ácido esteárico. Las composiciones orales encapsuladas que contienen uno cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 2-209 pueden prepararse de manera similar.

10 EJEMPLO 211

Ensayo de Integrasa de VIH: Transferencia de hebras catalizada por integrasa recombinante

- 15 Los ensayos para actividad de transferencia de hebras de integrasa se realizaron de acuerdo con el documento WO 02/30930 para integrasa recombinante. Los compuestos representativos de la presente invención exhiben inhibición de actividad de transferencia de hebras en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos preparados en los Ejemplos 1-44 y 47 se probaron en el ensayo de integrasa y se encontró que todos tienen valores de CI_{50} inferiores a 0,1 micromolar. Más generalmente, se encontró que los compuestos preparados en los Ejemplos 1-209 tenían valores de CI_{50} de menos de 1 micromolar en el ensayo de integrasa.

- 20 Una descripción adicional sobre la realización del ensayo usando complejos preensamblados se encuentra en Wolfe, A.L. et al., J. Virol. 1996, 70: 1424-1432, Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., Drug Design and Discovery 1997, 15: 17-24; y Hazuda et al., Science 2000, 287: 646-650.

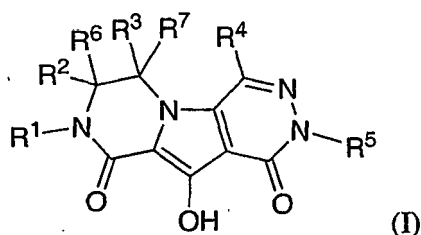
25 EJEMPLO 212

Ensayo para inhibición de la replicación de VIH

- 30 Se realizaron los ensayos para inhibición de infección aguda por VIH de células T linfoides según Vacca, J.P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4096. Los compuestos representativos de la presente invención exhiben inhibición de la replicación del VIH en este ensayo. Por ejemplo, se encontró que los compuestos preparados en los Ejemplos 1-209 tenían valores de CI_{95} de menos de 10 micromolar en el presente ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

R¹ es:

- (1) -alquilo C₁₋₆,
- (2) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₈, que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₈, en donde el cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ o -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno cualquiera de los sustituyentes (1) a (26) que se definen más adelante en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J,
- (6) -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^J, en el que R^J es:

(A) arilo que está:

(i) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) -alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (2) -O-alquilo C₁₋₆,
- (3) -haloalquilo C₁₋₆,
- (4) -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (5) -OH,
- (6) halógeno,
- (7) -CN,
- (8) -NO₂,
- (9) -N(R^A)R^B,
- (10) -C(O)N(R^A)R^B,
- (11) -C(O)R^A,
- (12) -CO₂R^A,
- (13) -SR^A,
- (14) -S(O)R^A,
- (15) -SO₂R^A,
- (16) -SO₂N(R^A)R^B,
- (17) -N(R^A)SO₂R^B,
- (18) -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B,
- (19) -N(R^A)C(O)R^B,
- (20) -N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B, o
- (21) -N(R^A)CO₂R^B, y

(ii) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

- (1) -cicloalquilo C₃₋₈,
- (2) arilo,
- (3) -alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, -cicloalquilo C₃₋₈, HetA o HetB,

(4) -HetA,

(5) -C(O)-HetA; o

(6) -HetB; en donde:

cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ u -O-haloalquilo C₁₋₆,

cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J,

cada HetA es independientemente (i) un -azacicloalquilo C₄₋₇ u oxacicloalquilo o tiacicloalquilo o (ii) un -diazacicloalquilo C₃₋₆ u oxazacicloalquilo o tiazacicloalquilo, donde el S en el tiacicloalquilo o tiazacicloalquilo está opcionalmente oxidado a S(O) o SO₂, y en donde cualquiera de los anillos definidos en (i) o (ii) está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente oxo, -alquilo C₁₋₆, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A o -S(O)₂R^A; y

cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se definen más adelante en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J, o

(B) heteroarilo que está:

(i) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

(1) -alquilo C₁₋₆,

(2) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -S(O)₂R^A, -S(O)₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)S(O)₂R^B, -N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,

(3) -O-alquilo C₁₋₆,

(4) -haloalquilo C₁₋₆,

(5) -O-haloalquilo C₁₋₆,

(6) -OH,

(7) -oxo,

(8) halógeno,

(9) -CN,

(10) -NO₂,

(11) -N(R^A)R^B,

(12) -C(O)N(R^A)R^B,

(13) -C(O)R^A,

(14) -C(O)-haloalquilo C₁₋₆,

(15) -C(O)OR^A,

(16) -OC(O)N(R^A)R^B,

(17) -SRA,

(18) -S(O)R^A,

(19) -S(O)₂R^A,

(20) -S(O)₂N(R^A)R^B,

(21) -N(R^A)S(O)₂R^B,

(22) -N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,

(23) -N(R^A)C(O)R^B,

(24) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,

(25) -N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B o

(26) -N(R^A)CO₂R^B, y

(ii) opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente:

(1) -cicloalquilo C₃₋₈,

(2) arilo,

(3) -alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo, -cicloalquilo C₃₋₈, HetA o HetB,

(4) -HetA,

(5) -C(O)-HetA; o

(6) -HetB;

en donde:

cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo

C₁₋₆, u -O-haloalquilo C₁₋₆,

cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J,

cada HetA es independientemente como se define en la Parte (A) (ii) de la definición de R^J, y cada HetB es independientemente como se define en la Parte (A) (ii) de la definición de R^J;

(7) arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

R² es:

(1) -H,

(2) -alquilo C₁₋₆,

(3) -haloalquilo C₁₋₆,

(4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, o

(5) -alquilo C₁₋₆ sustituido con HetC, -C(O)-HetC, -SO₂-HetC, -N(R^A)C(O)-HetC, o -N(R^A)C(O)C(O)-HetC;

en donde HetC es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o monoinsaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente entre 1 a 3 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que el anillo esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de N del anillo, y en donde el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilenio C₁₋₆-CN, -alquilenio C₁₋₆-OH o -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

o como alternativa, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ está unido y el carbono de anillo al que R² está unido forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros, en el que la porción del anillo formada de R¹ y R² es una cadena de metileno de 3 a 5 miembros, en la que uno de los restos de metileno está opcionalmente reemplazado por N(H), en el que la cadena está opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₆, -OH, u oxo;

R³ es:

(1) -H,

(2) -alquilo C₁₋₆;

(3) -haloalquilo C₁₋₆,

(4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,

(5) -alquilo C₁₋₆ sustituido con HetD, -C(O)-HetD, -SO₂-HetD, -N(R^A)C(O)-HetD o -N(R^A)C(O)C(O)-HetD,

(6) CicM, AriM o HetM, o

(7) -alquilo C₁₋₆ sustituido con CicM, AriM o HetM;

en donde:

HetD tiene independientemente la misma definición que HetC;

CicM es -cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ o -O-haloalquilo C₁₋₆; AriM es arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J; y HetM es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J;

o como alternativa, R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

(i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, u -O-haloalquilo C₁₋₆,

(ii) un anillo benceno, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J,

(iii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, saturado o monoinsaturado que contiene de 1 a 3

heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en donde el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆-CN, -alquilenilo C₁₋₆-OH o -alquilenilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, o

(iv) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J;

en donde R⁶ y R⁷ están ausentes, cuando R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo benceno o un anillo heteroaromático;

R⁴ es:

- (1) -H,
 - (2) -alquilo C₁₋₆,
 - (3) -haloalquilo C₁₋₆,
 - (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (5) -OH,
 - (6) -O-alquilo C₁₋₆,
 - (7) -O-haloalquilo C₁₋₆,
 - (8) -CN,
 - (9) -NO₂,
 - (10) -N(R^C)R^D,
 - (11) -C(O)N(R^C)R^D,
 - (12) -C(O)R^A,
 - (13) -CO₂R^A,
 - (14) -SR^A,
 - (15) -S(O)R^A,
 - (16) -SO₂R^A,
 - (17) -SO₂N(R^A)R^B,
 - (18) -N(R^A)C(O)R^B,
 - (19) -N(R^A)CO₂R^B,
 - (20) -N(R^A)SO₂R^B,
 - (21) -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B,
 - (22) -OC(O)N(R^A)R^B,
 - (23) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
 - (24) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (25) halógeno,
 - (26) -S-C(O)N(R^C)R^D,
 - (27) -N=C(R^A)-N(R^C)R^D,
 - (28) -C(O)N(R^A)-alquilenilo C₁₋₆-N(R^C)R^D,
 - (29) -C(O)-alquilenilo C₁₋₆-N(R^C)R^D,
 - (30) -C(O)N(R^A)-alquilenilo C₁₋₆-haloalquilo C₁₋₆,
 - (31) -C(O)-alquilenilo C₁₋₆-haloalquilo C₁₋₆,
 - (32) -N(SO₂R^A)-V,
 - (33) -N[C(O)R^A]-V,
 - (34) HetE sustituido con -alquilo C₁₋₆, -C(O)-HetE, -SO₂-HetE, -N(R^A)C(O)-HetE, o -N(R^A)C(O)C(O)-HetE,
 - (35) -alquilo C₁₋₆ sustituido con CicL, AriL, HetL o HetS, o
 - (36) -T-RL,
- en donde:

T es un enlace simple, O, C(O), C(O)N(R^A), N(R^A)C(O), S, S(O), S(O)₂, N(R^A)S(O)₂, S(O)₂N(R^A), O-alquilenilo C₁₋₆, C(O)-alquilenilo C₁₋₆, C(O)N(R^A)-alquilenilo C₁₋₆, N(R^A)C(O)-alquilenilo C₁₋₆, S-alquilenilo C₁₋₆, S(O)-alquilenilo C₁₋₆, S(O)₂-alquilenilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-S, alquilenilo C₁₋₆-S(O), alquilenilo C₁₋₆-S(O)₂, alquilenilo C₁₋₆-O, alquilenilo C₁₋₆-C(O), alquilenilo C₁₋₆-C(O)N(R^A), alquilenilo C₁₋₆-N(R^A)C(O), alquilenilo C₁₋₆-N(R^A)S(O)₂ o alquilenilo C₁₋₆-S(O)₂N(R^A);

V es (i) -CH₂-alquilenilo C₂₋₆ o (ii) -alquilo C₁₋₆ sustituido con C(O)N(R^C)R^D, CicL, AriL, HetL o HetS; y R^L es CicL, AriL, HetL, o HetS;

CicL es -cicloalquilo C₃₋₈ que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆; AriL es arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

HetE tiene independientemente la misma definición que HetC;

HetL es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J;

HetS es un anillo heterocíclico, saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que HetS esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo; y en donde el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-C(O)N(R^A)R^B, -alquileo C₁₋₆-CN, -alquileo C₁₋₆-OH o -alquilen C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es:

- (1) -alquilo C₁₋₆,
- (2) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, -N(R^A)SO₂R^B, -N(R^A)SO₂N(R^A)R^B, -OC(O)N(R^A)R^B, -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B o -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₈, que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ o -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (4) -alquilo C₁₋₆ sustituido con -cicloalquilo C₃₋₈, en donde el -cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆,
- (5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (26) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte B de la definición de R^J
- (6) -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^K, en el que R^K tiene independientemente la misma definición que R^J como se ha expuesto anteriormente en la definición de R^I o
- (7) arilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente uno de los sustituyentes (1) a (21) que se han definido anteriormente en la parte (i) de la Parte A de la definición de R^J;

y con la condición de que R⁵ sea -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^K, cuando R¹ es distinto de -alquilo C₁₋₆ sustituido con R^J; R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₆;

o como alternativa, R³ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman (i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆ o -O-haloalquilo C₁₋₆ o (ii) a un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en donde el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -CH₂-CH=CH₂, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-CN, -alquileo C₁₋₆-OH o -alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema de anillo carbocíclico condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros en el que al menos un anillo es aromático, o (iii) un sistema de anillo carbocíclico condensado, tricíclico de 11 a 14 miembros, en el que al menos un anillo es aromático;

cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde cada N está opcionalmente en forma de un óxido, o (ii) un sistema de anillos condensado, bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que uno o ambos de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido, y cada S en un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)₂;

cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₆;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C₁₋₆;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C₁₋₆; y

cada R^D es independientemente -H o -alquilo C₁₋₆;

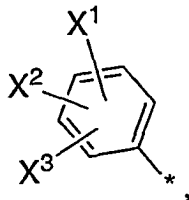
o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en donde el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -OH, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A, -alquileo CH₂-C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆-CN, -alquileo C₁₋₆-OH, o -alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

R¹ es:

- (1) -alquilo C₁₋₄, o
(2) -alquilo C₁₋₄ sustituido con R^J, en el que R^J es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, y X³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ o HetB, o

(B) un heteroarilo que es

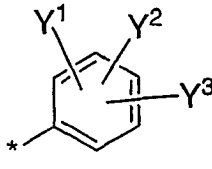
(i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄ u -OH, o

(ii) un anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el sistema de anillo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, u -OH;

R⁵ es:

- (1) -alquilo C₁₋₄,
(2) -alquilo C₁₋₄ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), o -N(alquilo C₁₋₄)₂,
(3) -cicloalquilo C₃₋₇, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄ o -haloalquilo C₁₋₄,
(4) -alquilo C₁₋₄ sustituido con -cicloalquilo C₃₋₇, en el que el -cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄ o -haloalquilo C₁₋₄,
(5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄ u -OH, o
(6) -alquilo C₁₋₄ sustituido con R^K, donde R^K es

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

donde cada uno de Y¹ y Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, e Y³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ o HetB, o

(B) un heteroarilo que es

(i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄ u -OH, o

(ii) un anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el

sistema de anillo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo u -OH; y

cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃; y con la condición de que R⁵ sea -alquilo C₁₋₄ sustituido con R^K, cuando R¹ es -alquilo C₁₋₄.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

R¹ es:

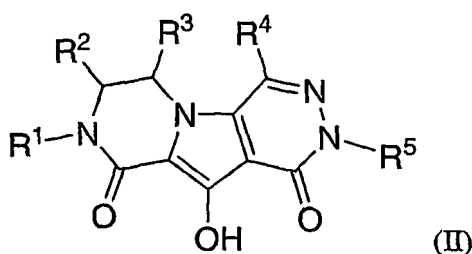
- (1) -alquilo C₁₋₄, o
- (2) -CH₂-R^J; y

R⁵ es:

- (1) -alquilo C₁₋₄,
- (2) -(CH₂)₁₋₃-Q, donde Q es -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂,
- (3) -cicloalquilo C₃₋₇, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, o -haloalquilo C₁₋₄,
- (4) -CH₂-cicloalquilo C₃₋₇, en el que el -cicloalquilo C₃₋₇ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄ o -haloalquilo C₁₋₄,
- (5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄ u -OH, o
- (6) -CH₂-R^K;

y con la condición de que R⁵ sea -CH₂-R^K, cuando R¹ es -alquilo C₁₋₄.

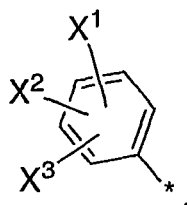
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es un compuesto de Fórmula II:



en el que:

R¹ es -CH₂-R^J, en el que R^J es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, y X³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ o HetB, o

(B) un anillo heterocíclico benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

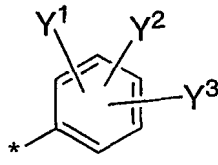
R^2 y R^3 son cada uno independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ;

5 R^4 es -H, -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -O-haloalquilo C_{1-4} , -CN, -NO₂, -N(R^C) R^D , -C(O)N(R^C) R^D , -C(O) R^A , -CO₂ R^A , -SR^A, -S(O) R^A , -SO₂ R^A o -SO₂N(R^A) R^B ;

R^5 es:

- 10 (1) -alquilo C_{1-4} ,
 (2) -(CH₂)₁₋₃-Q, donde Q es -OH, -O-alquilo C_{1-4} , -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}) o -N(alquilo C_{1-4})₂,
 (3) -cicloalquilo C_{3-7} , que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} o -haloalquilo C_{1-4} ,
 (4) -CH₂-cicloalquilo C_{3-7} , en el que el -cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} , o -haloalquilo C_{1-4} ,
 15 (5) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o
 (6) -CH₂-R^K, donde R^K es

20 (A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -fluoroalquilo C_{1-4} , -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} ,
 25 -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂, -NHC(O)-alquilo C_{1-4} y -N(alquilo C_{1-4})C(O)-alquilo C_{1-4} , e Y³ es -H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -fluoroalquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂ o HetB, o

(B) un heteroarilo que es

30 (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} u -OH, o

35 (ii) un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada HetB es independientemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-3} ;

40 cada R^A es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ; y

cada R^D es independientemente -H o -alquilo C_{1-4} ;

45 o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O y cero o 1 átomo de S.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

50 R^1 es -alquilo C_{1-4} o -alquilo C_{1-4} sustituido con -cicloalquilo C_{3-6} , en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C_{1-4} , -OH, -O-alquilo C_{1-4} o -haloalquilo C_{1-4} ;

R^2 es -H o -alquilo C_{1-4} ;

55 o como alternativa, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno del anillo al que R^1 está unido y el carbono del anillo al que R^2 está unido forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros, en el que la porción del anillo formada de R^1 y R^2 es una cadena de metileno de fórmula (CH₂)₃₋₅, en donde la cadena de metileno está opcionalmente sustituida con -alquilo C_{1-4} , -OH u oxo;

R^3 es:

- (1) -H,
 (2) -alquilo C₁₋₄, o
 (3) -alquilo C₁₋₄ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A o -N(R^A)SO₂R^B;

5 o como alternativa, R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

- (i) un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH o -O-alquilo C₁₋₄,
 (ii) un anillo benceno, que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -O-fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄ o -N(alquil C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, o
 (iii) un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene un total de 1 a 2 átomos de N, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ u -OH;

en donde R⁷ está ausente, cuando R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo benceno o un anillo heteroaromático;

R⁴ es:

- (1) -H,
 (2) -alquilo C₁₋₄,
 (3) -haloalquilo C₁₋₄,
 (4) -alquilo C₁₋₄ sustituido con -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -N(R^A)R^B, -C(O)N(R^A)R^B, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A,
 (5) -OH,
 (6) -O-alquilo C₁₋₄,
 (7) -O-haloalquilo C₁₋₄,
 (8) -CN,
 (9) -NO₂,
 (10) -N(R^C)R^D,
 (11) -C(O)N(R^C)R^D,
 (12) -C(O)R^A,
 (13) -CO₂R^A,
 (14) -SR^A,
 (15) -S(O)R^A,
 (16) -SO₂R^A,
 (17) -SO₂N(R^A)R^B,
 (18) -N(R^A)C(O)R^B,
 (19) -N(R^A)SO₂R^B,
 (20) -N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
 (21) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 (22) -N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 (23) halógeno,
 (24) -S-C(O)N(R^C)R^D,
 (25) -N=C(R^A)-N(R^C)R^D,
 (26) -C(O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₃-N(R^C)R^D,
 (27) -C(O)-(CH₂)₁₋₃-N(R^C)R^D,
 (28) -C(O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₃-fluoroalquilo C₁₋₄,
 (29) -N(SO₂R^A)-(CH₂)₁₋₂-C(O)N(R^C)R^D,
 (30) -N[C(O)R^A](CH₂)₁₋₂-C(O)N(R^C)R^D,
 (31) -N(SO₂R^A)-CH₂-CH=CH₂,
 (32) -N(SO₂R^A)-(CH₂)₁₋₂-CicL,
 (33) HetE sustituido con -alquilo C₁₋₄,
 (34) CicL sustituido con -alquilo C₁₋₄, AriL, HetL o HetS,
 (35) HetL o HetS,
 (36) -C(O)N(R^A)-CicL,
 (37) -C(O)N(R^A)-AriL, con la condición de que AriL sea dihidroindenilo o tetrahidronaftilo y esté unido al resto de la molécula mediante un carbono de anillo no aromático,
 (38) -C(O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₂-AriL,
 (39) -((CH₂)₁₋₂-S-AriL,
 (40) -((CH₂)₁₋₂-S(O)₂-AriL,
 (41) -N(R^A)SO₂-CicL, o
 (42) -SO₂-CicL;

CicL es -cicloalquilo C₃₋₆ que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, -OH o -O-alquilo C₁₋₄;

AriL es dihidroindenilo, tetrahidronaftilo, naftilo o fenilo, en donde el dihidroindenilo, tetrahidronaftilo, naftilo o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -O-fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄;

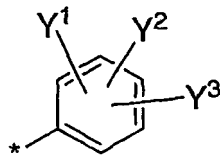
HetE es un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 a 2 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que el anillo esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de N del anillo, y en donde el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R^A o -S(O)₂R^A;

HetL es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre cero a 4 átomos de N, de cero a 1 átomo de O, y de cero a 1 átomo de S, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -CN, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, oxo, -OH o -(CH₂)₁₋₂C(O)N(R^A)R^B;

HetS es un anillo heterocíclico, saturado o monoinsaturado de 5 o 6 miembros, en el que el anillo contiene un total de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 a 3 átomos de N, de cero a 1 átomo de O y de cero a 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, con la condición de que HetS esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono del anillo; y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -S(O)R^A, -SR^A, -S(O)₂R^A o -(CH₂)₁₋₂C(O)N(R^A)R^B;

R⁵ es (CH₂)₁₋₂-R^K o -CH(CH₃)-R^K, en el que R^K es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -O-fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄ y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, e Y³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ o HetB, o

(B) un anillo heterocíclico benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R⁶ es -H;

R⁷ es -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R³ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C₁₋₄;

HetB es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃;

cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y

cada R^D es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O y cero o 1 átomo de S, donde el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)₂, y en donde el anillo heterocíclico saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₄, oxo, -C(O)R^A, -CO₂R^A, S(O)₂R^A o -CH₂-CH=CH₂.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

R¹ es -alquilo C₁₋₄ o -CH₂-ciclopropilo;

R² es -H;

o como alternativa, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que R¹ está unido y el carbono de anillo al que R² está unido forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros, en el que la porción del anillo formada de R¹ y R² es (CH₂)₃ o (CH₂)₄;

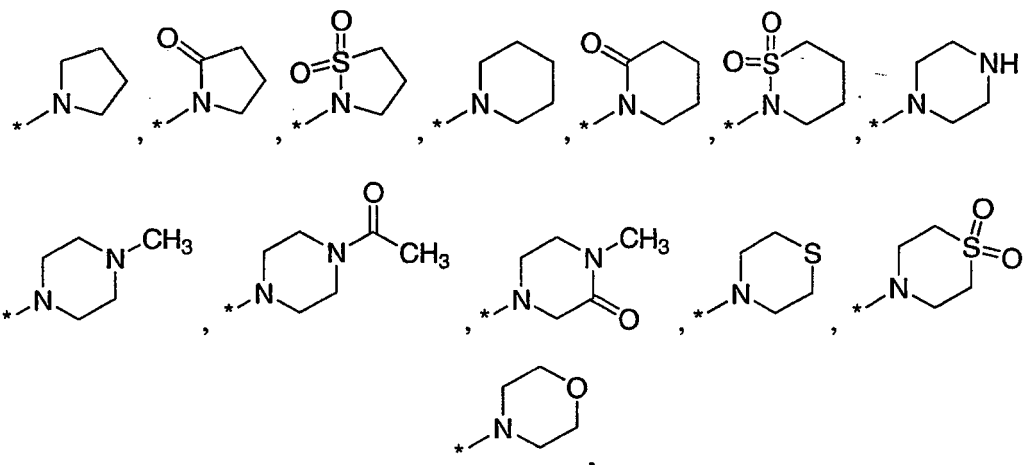
R³ es -H, -alquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₂S(O)CH₃, -(CH₂)₁₋₂SO₂CH₃, -(CH₂)₁₋₂NHSO₂CH₃ o -(CH₂)₁₋₂N(CH₃)SO₂CH₃;

o como alternativa, R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3

miembros;

R⁴ es:

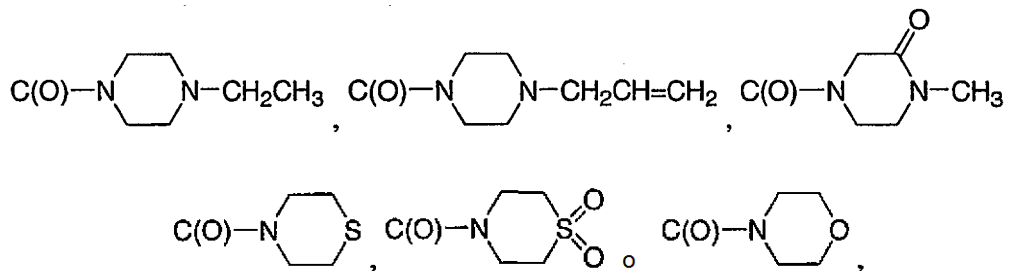
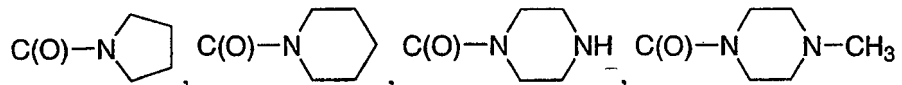
- (1) -H,
 (2) -alquilo C₁₋₃,
 (3) -(CH₂)₁₋₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₁₋₂NH₂, -(CH₂)₁₋₂NH-alquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂N(alquilo C₁₋₃)₂,
 -(CH₂)₁₋₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₂CO₂CH₃, -(CH₂)₁₋₂SCH₃, -(CH₂)₁₋₂S(O)CH₃ o -(CH₂)₁₋₂SO₂CH₃,
 (4) -O-alquilo C₁₋₃,
 (5) -NH₂, -N(H)-alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (6)



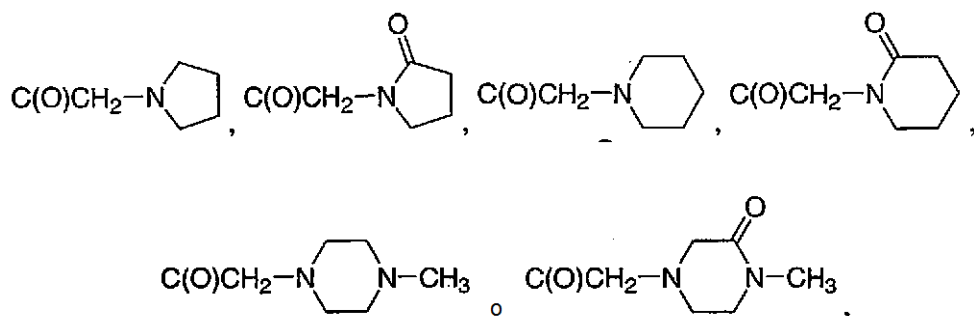
en la que * indica el punto de unión al resto de la molécula,

(7) -C(O)NH₂, -C(O)N(H)-alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,

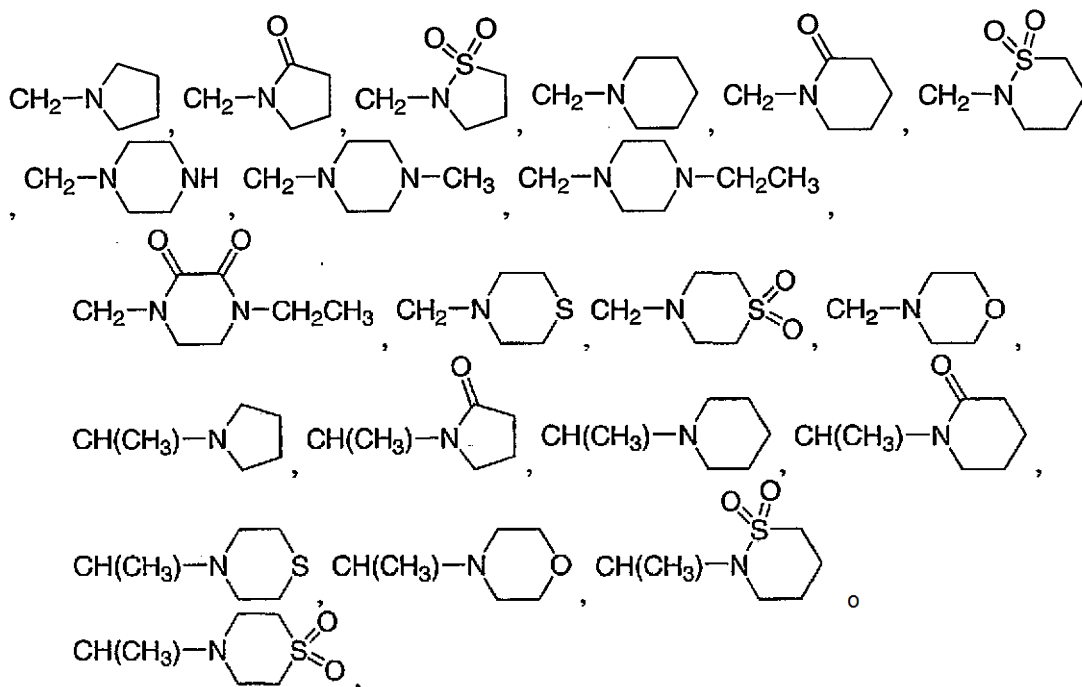
(8)



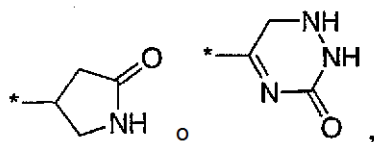
- (9) -C(O)-alquilo C₁₋₃,
 (10) -CO₂-alquilo C₁₋₃,
 (11) -S-alquilo C₁₋₃,
 (12) -S(O)-alquilo C₁₋₃,
 (13) -SO₂-alquilo C₁₋₃,
 (14) -SO₂N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (15) -NHC(O)-alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)C(O)-alquilo C₁₋₃,
 (16) -NHCO₂-alquilo C₁₋₃ o -N(alquilo C₁₋₃)SO₂-alquilo C₁₋₃,
 (17) -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -N(alquilo C₁₋₃)C(O)NH(alquilo C₁₋₃) o -N(alquilo C₁₋₃)C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (18) -NHC(O)C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -N(alquilo C₁₋₃)C(O)C(O)NH(alquilo C₁₋₃) o -N(alquilo C₁₋₃)C(O)C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (19) -Cl, -Br o -F,
 (20) -S-C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (21) -N=CH-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -N=C(alquilo C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (22) -C(O)NH-(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂ o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)-(CH₂)₂₋₃-N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (23)



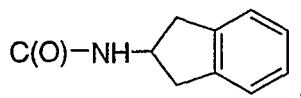
- (24) -C(O)NHCH₂CH₂F, -C(O)NHCH₂CHF₂ o -C(O)NHCH₂CF₃,
 (25) -N(SO₂-alquil C₁₋₃)-(CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (26) -N[C(O)-alquil C₁₋₃](CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂,
 (27) -N(SO₂-alquil C₁₋₃)-CH₂-CH=CH₂,
 (28) -N(SO₂-alquil C₁₋₃)-CH₂-CicL,
 (29)



- (30) -CH₂-HetL,
 (31) HetL,
 (32)



- (33) -C(O)NH-CicL o -C(O)N(alquilo C₁₋₃)-CicL
 (34)



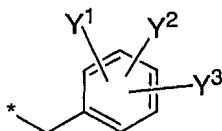
- (35) -C(O)NH-CH₂-AriL o -C(O)N(CH₃)-CH₂-AriL,
 (36) -CH₂-S-AriL,
 (37) -CH₂-S(O)₂-AriL,
 (38) -N(alquil C₁₋₃)SO₂-CicL, o
 (39) -SO₂-CicL;

CicL es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

AriL es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -Cl, -Br, -F, -alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -CF₃, -OCF₃, -CO₂CH₃, -SO₂CH₃, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃ o -N(CH₃)C(O)CH₃;

HetL es (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionados entre el grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -CN, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -OH, o (CH₂)₁₋₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, (ii) 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, (iii) 4-ciano-2-oxopiridin-1 (2H)-ilo, (iv) 1-(alquil C₁₋₄)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, o (v) 1-[(di-alquilamino C₁₋₃)carbonil]metil}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo;

R⁵ es



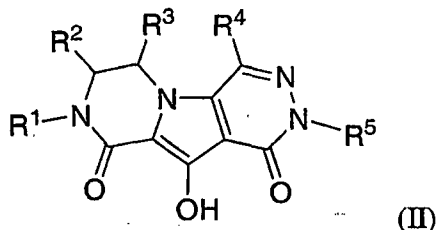
en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto;

donde cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -Cl, -Br, -F, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -CO₂CH₃, -SO₂CH₃, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃ y -N(CH₃)C(O)CH₃; e Y³ es -H, -Cl, -Br, -F, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -CF₃, -SO₂CH₃, -C(O)NH(CH₃) o -C(O)N(CH₃)₂;

R⁶ es -H; y

R⁷ es -H o -alquilo C₁₋₃.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es un compuesto de Fórmula II:



en el que:

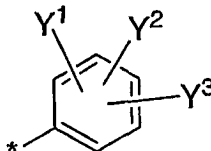
R¹ es -alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

R⁴ es -H, -alquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -O-haloalquilo C₁₋₄, -CN, -NO₂, -N(R^C)R^D, -C(O)N(R^C)R^D, -C(O)R^A, -CO₂R^A, -SR^A, -S(O)R^A, -SO₂R^A o -SO₂N(R^A)R^B;

R⁵ es -CH₂-R^K, en el que R^K es:

(A) un fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:



en la que el asterisco * indica el punto de unión al resto del compuesto,

cada uno de Y¹ e Y² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHC(O)-alquilo C₁₋₄, y -N(alquilo C₁₋₄)C(O)-alquilo C₁₋₄, e Y³ es -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -fluoroalquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ o HetB, o

(B) un anillo heterocíclico benzocondensado de 9 o 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S;

R⁷ es -H;

HetB es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con 1 o 2

sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente -alquilo C₁₋₃;

cada R^A es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^B es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

cada R^C es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y

cada R^D es independientemente -H o -alquilo C₁₋₄;

o como alternativa, R^C y R^D junto con el N al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene el N al que ambos están unidos y opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre 1 o 2 átomos de N, cero o 1 átomo de O, y cero o 1 átomo de S.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂;

R² es H;

R³ es -CH₃ o -CH₂OH;

R⁴ es -H, -CH₃, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -N(CH₃)SO₂CH₃, -N(CH₂CH₃)SO₂CH₃ o SO₂CH₃;

R⁵ es 4-fluorobencilo o 3-cloro-4-fluorobencilo;

R⁶ es H; y

R⁷ es H.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre el grupo que consiste en:

8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2,4-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-etil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-bencil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-ciclohexil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-cianoetil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-hidroxietil-4-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3,4-diclorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3-clorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((4-clorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2,3,4-trifluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2,4-difluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3-metilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2-cianobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((4-metilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3-metoxibencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((4-metoxibencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((bencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((4-fluoro-2-metoxycarbonilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((4-fluoro-2-metilaminocarbonilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2,3-diclorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2-fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3-fluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3,4-difluorobencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2-metoxibencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((2-metilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3,4-dimetilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

2-((3-trifluorometilbencil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;

- 2-((1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-10-hidroxi-4,8-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-
1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-6-dimetil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-
1,9(2H,6H)-diona;
- 4-amino-8-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-2-metil-4-morfolin-4-il-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 4-amino-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 4-amino-2-bencil-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-4,10-dihidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-
1,9(2H,6H)-diona;
- 6((S)-8-metil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-4-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-etoxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metoxi-2-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-
diona;
- 6((S)-8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-4-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 6((S)-8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- (+)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- (-)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- (6aR)-2-(4-fluorobencil)-12-hidroxi-4-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-1H,6H-pirrolo[1'',2'':4',5']pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-
d]piridazin-1,11(2H)-diona;
- (6aS)-2-(4-fluorobencil)-12-hidroxi-4-metil-6a,7,8,9-tetrahidro-1H,6H-pirrolo[1'',2'':4',5']pirazi-
no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,11(2H)-diona;
- 8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-(hidroximetil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-[(metiltio)metil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-[(metilsulfonil)metil]-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 4-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-isopropil-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
1,9(2H,6H)-diona;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-isopropil-8-metil-7,8-dihidropirazino-[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
- 6((R)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrol-
o[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-4-carboxamida;
- 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
- 2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-4-carboxilato de etilo;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-4-carboxamida;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,8-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
piridazin-4-carboxamida;
- 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-etil-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-

piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-ciclopropil-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 5 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-(2,2-difluoroetil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 10 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':
 1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-[3-(dimetilamino)propil]-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',
 2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 15 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-etil-10-hidroxi-N,8-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N-isopropil-N,8-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 20 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7,8-dihidropirazi-
 25 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(4-alilpiperazin-1-il)carbonil]-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)carbonil]-7,8-dihidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 30 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-7,8-dihidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 35 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N,N,6-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 40 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,8-dietil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-6-metil-1,9-dioxo-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,6,7,8,9-
 hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,N,6-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 45 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-N,2-bis(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1'
 ',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 50 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isobutil-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-2-(2-fenilet)-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 8-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,2-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 55 piridazin-4-carboxamida;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 60 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 65 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[[etil)metil]amino]metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-

- piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 5 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopiperidin-1-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 10 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(metiltio)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(metilsulfonil)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 15 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(feniltio)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(fenilsulfonil)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 20 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-hidroxi-4-(1-hidroxi-2,3-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 25 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[1-(1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-il)etil]-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-morfolin-4-iletel)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 4-acetil-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 30 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 [2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]acetato de metilo;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(5-oxopirrolidin-3-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 35 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 (6S)-4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 40 (6S)-4-amino-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 (6S)-4-amino-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 45 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N-metilacetamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N,2-dimetilpropanamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N-(N',N'-dimetilcarbonilmetil)-2-metilpropanamida;
 50 [2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N',N'-dimetiletanodiamida;
 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 55 piridazin-4-il]-N,N',N'-trimetiletanodiamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N,N',N'-trimetiletanodiamida;
 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N,N'-dimetilurea;
 60 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N'-metilurea;
 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N'-etilurea;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 65 piridazin-4-il]-N,N',N'-trimetilurea;
 N'-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-

- no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetiletanimidamida;
 N'-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida;
 N'-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 5 piridazin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-4-fluoro-10-hidroxi-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 10 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]propano-2-sulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 15 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]etanosulfonamida;
 N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 20 piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N-etilmetanosulfonamida;
 N-(ciclopropilmetil)-N-[2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]metanosulfonamida;
 N-(ciclopropilmetil)-N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 25 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]metanosulfonamida;
 N-alil-N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 30 piridazin-4-il]-N-metilciclopropanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N-metilpropano-2-sulfonamida;
 N-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 35 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilpropano-2-sulfonamida;
 N-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N²-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N²-(isopropilsulfonyl)-N¹,N¹-dimetilglicinamida;
 40 N²-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-N²-(metanosulfonyl)-N¹,N¹-dimetilglicinamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 45 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazinan-2-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 50 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 N-[(6S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-etilmetanosulfonamida;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 55 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 4-bromo-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metiltio)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
 1,9(2H,6H)-diona;
 60 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(isopropilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(ciclopentilsulfonyl)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 65 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(etilsulfonyl)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-

- piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(isopropilsulfonil)-6-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 5 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 10 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(metilamino)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2-oxopiridinil-1(2H)-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 15 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(2-oxo-4-cianopiridinil-1(2H)-il)-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-pirimidin-5-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 20 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-piridin-4-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
 1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 25 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 5- [2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]tiofeno-2-carbonitrilo;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(5-metil-2-tienil)-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 30 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-8-metil-7,8-dihidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-[5-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,N-dimetilacetamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-pirazin-2-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 35 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-piridin-2-il-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-(3-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-il)-8-metil-7,8-dihidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 40 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-[(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetil]-8-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 [2-((3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-N,N,8-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-sulfonamida;
 5- [2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 45 piridazin-4-il]dietiltiocarbamato;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((1S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
 1,9(2H,6H)-diona;
 50 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-6,8-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 55 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3,4-difluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-clorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 60 6((S)-2-(4-fluoro-3-metilbencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(2,4-Difluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-cloro-3-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 65 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-terc-butil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-

piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-terc-butil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-8-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-6-isopropil-8-etil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
 1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
 1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-
 1,9(2H,6H)-diona;
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((R)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((R)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 N-[[8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-6-il]metil]-N-metilmetanosulfonamida; y
 6- ((3-cloro-4-fluorobencil)-4-hidroxi-2-etil-1a,91-dihidro-1H-ciclopropa[5',6']pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-3,5(2H,6H)-diona.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-4,6,8-trimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]-pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-4,6-dimetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 8-etil-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-4-metil-6-(hidroximetil)-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,
 6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-N,6-dimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-N-etil-10-hidroxi-8-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-N,N,6-trimetil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidro-
 pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-carboxamida;
 N-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[(6S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]
 pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 2-((3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-6-metil-7,8-dihidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 N-[(6S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-
 d]piridazin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
 N-[2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-1,9-dioxo-1,2,6,7,8,9-hexahidropirazi-
 no[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-4-il]-N-etilmetanosulfonamida;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-8-etil-10-hidroxi-4-(etilsulfonil)-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona;
 6((S)-2-(4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-isopropil-6-metil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona; y
 2-((4-fluorobencil)-10-hidroxi-8-etil-6-hidroximetil-7,8-dihidropirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]-
 piridazin-1,9(2H,6H)-diona.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la infección por VIH o para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
- 5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para prevenir o tratar la infección por VIH o para prevenir, tratar o retrasar el inicio del SIDA en un sujeto que lo necesite.
- 10 15. Una combinación de (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (ii) un agente antiviral para la infección por VIH/SIDA seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, e inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH.