

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 717**

51 Int. Cl.:

C07D 487/18 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/504 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014 PCT/EP2014/000337**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14121942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014 E 14706474 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2953952**

54 Título: **Derivados de piridazinona macrocíclicos**

30 Prioridad:

07.02.2013 EP 13154391

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

30.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JORAND-LEBRUN, CATHERINE;
KULKARNI, SANTOSH y
CHRISTMANN-FRANCK, SERGE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 639 717 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazinona macrocíclicos

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

Antecedentes:

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

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

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

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

Resumen de la invención:

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

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que son adecuados para el uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con IRAK.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de IRAK en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para el uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios,

enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

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

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

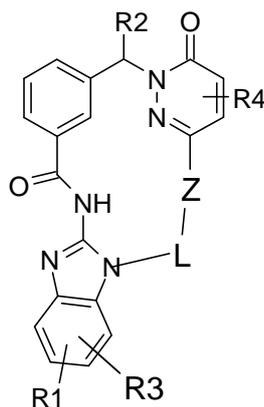
Preferiblemente, el kit consta de envases independientes de:

- 10 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o tautómeros, solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
 (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la síntesis de compuestos de fórmulas (I) y fórmulas relacionadas.

15 **Descripción detallada de la invención:**

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



(I)

donde

- 20 R1, R3 indican cada uno, independientemente entre sí, H, (CH₂)_pCON(R5)₂, OA, Hal, COOH, COOA, (CH₂)_pNHCOA, (CH₂)_pHet1, (CH₂)_pNR2R5 u OH;
- R2 indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, donde uno o dos átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por OR6, NR5R6, NHCOR5, CONR5R6;
- 25 R4 indica H o metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, trifluorometilo;
- R5 indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C;
- R6 indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C;

Z está ausente o es Ar-diilo o Het-diilo;

L indica $(CH_2)_n$ donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar sustituidos por O y/o un grupo $CH=CH$, y/o donde uno o dos átomos de H pueden estar sustituidos por OR_2 , NR_2R_5 o Het1;

5 Ar-diilo indica 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido por de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre Hal, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, OH, OA, SO_2 -A, COOH, COOA, $-CO$ -A, O-fenilo, SO_2 -fenilo, SO_2 - CF_3 , Het2 y/o A;

Het-diilo indica un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 5 o 6 átomos con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, que pueden no estar sustituidos o estar mono, di o trisustituidos por Hal, CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, O-A, SO_2 -A, COOH, COOA, $-CO$ -A, O-fenilo, SO_2 -fenilo, SO_2 - CF_3 , Het2 y/o A;

10 A indica un alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 adyacentes pueden estar sustituidos por O;

Het1 indica morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

Het2 indica morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

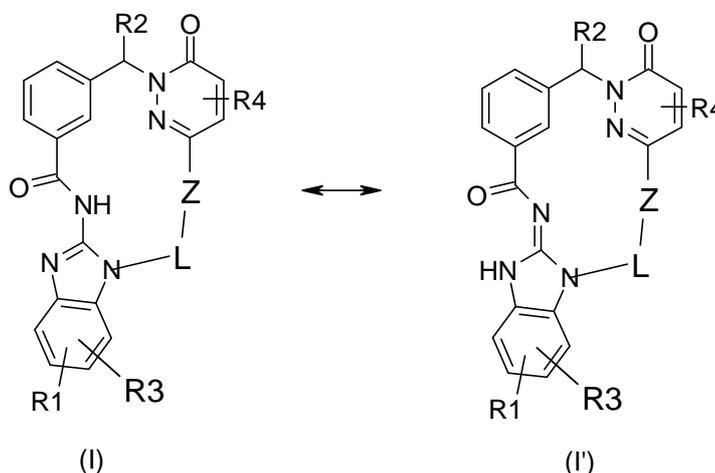
15 Hal indica F, Cl, Br, I;

n indica 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p indica 0, 1 o 2;

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

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



En caso de que R2 sea alquilo, el átomo de carbono que lleva R2 puede tener una configuración estereo absoluta siendo R o S.

25 R2 preferiblemente indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, donde uno o dos (más preferiblemente uno) de los átomos de H pueden estar sustituidos por OR_6 , NR_5R_6 , $NHCOR_5$, $CONR_5R_6$, donde R5 y R6, independientemente entre sí, indican preferiblemente H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

30 R3 preferiblemente indica H o $(CH_2)_pCON(R_5)_2$, OA, F, Cl, COOH, COOA, $(CH_2)_pNHCOA$, $(CH_2)_pHet1$, $(CH_2)_pNR_2R_5$ u OH, donde A indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

Más preferiblemente, R3 indica $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_2\text{OR}_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{CONR}_5\text{R}_6$ u OH, donde R5 y R6, independientemente entre sí, indican preferiblemente H, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En realizaciones especialmente preferidas R4 es H o metilo.

5 Het-diilo preferiblemente indica piridin-diilo, pirimidin-diilo, piridazin-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, piperidin-diilo o pirrolidin-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono- o disustituido por A.

Alquilo especialmente indica metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

10 En otras realizaciones preferidas R3 es H y R1 indica $(\text{CH}_2)_p\text{CON}(\text{R}_5)_2$, OA, Hal, COOH, COOA, $(\text{CH}_2)_p\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_p\text{Het1}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{R}_6$ u OH. En estas realizaciones A preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

15 En caso de que ni R1 ni R3 sea H, R1 y R3 son preferiblemente los mismos grupos (p. ej., $\text{R}_1 = \text{R}_3 = (\text{CH}_2)_p\text{CON}(\text{R}_5)_2$, OA, Hal, COOH, COOA, $(\text{CH}_2)_p\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_p\text{Het1}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ u OH). En tales casos, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

20 En caso de que Z esté ausente, n es preferiblemente 4, 5 o 6. En caso de que Z no esté ausente, n preferiblemente indica 1 o 2. En realizaciones preferidas en las que Z está ausente, un grupo CH_2 de L está sustituido por O y un átomo de H de L está sustituido por OH. En otra realización preferida, un grupo CH_2 de L está sustituido por O y otro grupo CH_2 de L está sustituido por un grupo $\text{CH}=\text{CH}$.

25 Z preferiblemente indica 1,3-fenileno, que no está sustituido o está monosustituido por A, Hal, OH u OA. En tales casos, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O. Y más preferiblemente A indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

30 A preferiblemente indica metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

35 En una realización especialmente preferida R4 es H o metilo, Het-diilo indica piridin-diilo, pirimidin-diilo, piridazin-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, piperidin-diilo o pirrolidin-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono- o disustituido por A, y n del grupo L indica 1 o 2. Además, en estas realizaciones, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O. Y más preferiblemente A indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

40 En otra realización preferida, R4 es H o metilo, Z indica 1,3-fenileno, que no está sustituido o está monosustituido por A, Hal, OH u OA y n del grupo L indica 1 o 2. Además, también en estas realizaciones, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O. Y más preferiblemente A indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

50 Compuestos según la fórmula (I) en el que R2 es H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, donde uno o dos (preferiblemente uno) de los átomos de H pueden estar sustituidos por $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_5\text{R}_6$, $(\text{CH}_2)_2\text{OR}_5$, $(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$ o $(\text{CH}_2)_2\text{CONR}_5\text{R}_6$ y R4 es H o metilo, R1 indica H y R3 indica $(\text{CH}_2)_p\text{CON}(\text{R}_5)_2$, OA, Hal, COOH, COOA, $(\text{CH}_2)_p\text{NHCOA}$, $(\text{CH}_2)_p\text{Het1}$, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_5\text{R}_6$ u OH, Het-diilo indica piridin-diilo, pirimidin-diilo, piridazin-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, piperidin-diilo o pirrolidin-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono-

5 disustituido por A y n del grupo L indica 1 o 2. En tales casos, A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O. Y más preferiblemente, A indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

10 La invención también se refiere en particular a compuestos según la fórmula (I) en los que R₄ es H o metilo, R₁ indica H y R³ indica (CH₂)_pCON(R₅)₂, OA, Hal, COOH, COOA, (CH₂)_pNHCOA, (CH₂)_pHet₁, (CH₂)_pNR₅R₆ u OH, Z indica 1,3-fenileno, que no está sustituido o está monosustituido por A, Hal, OH u OA y n del grupo L indica 1 o 2. En tales casos, de nuevo A más preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o hexilo, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O. Y más preferiblemente A indica metilo, etilo, propilo, isopropilo en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F.

15 Anteriormente y a continuación, todos los radicales e índices tienen el significado indicado en la fórmula estructural genérica, siempre que no se establezca expresamente otra cosa.

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

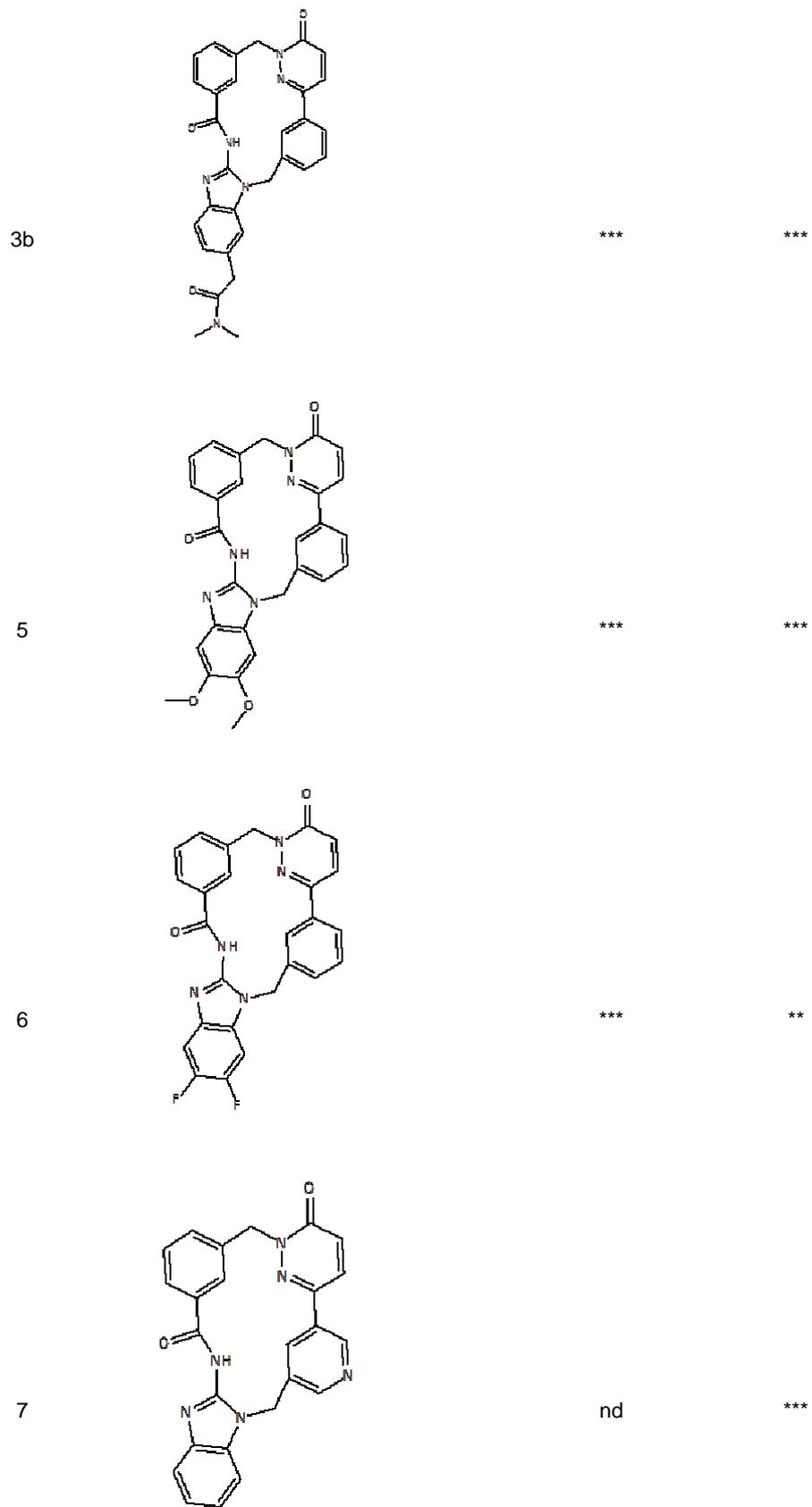
A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

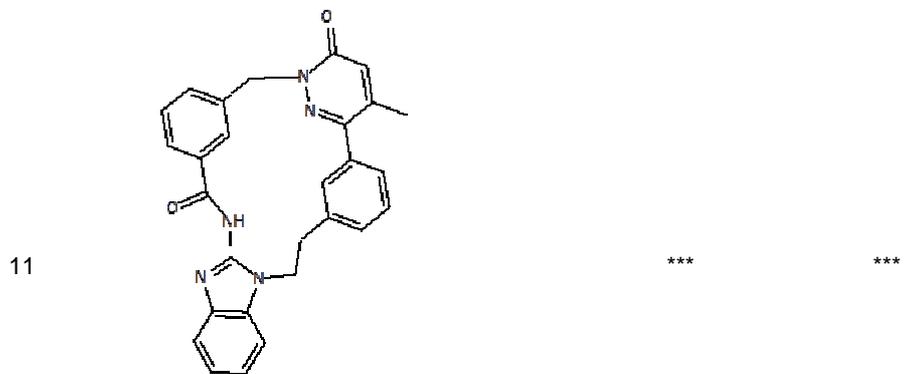
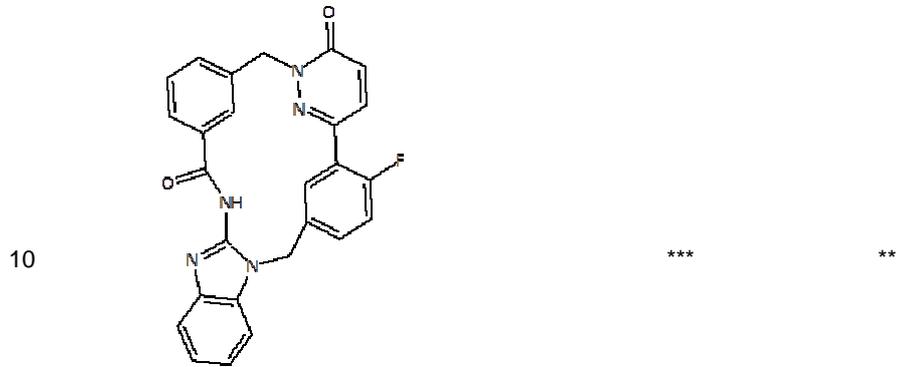
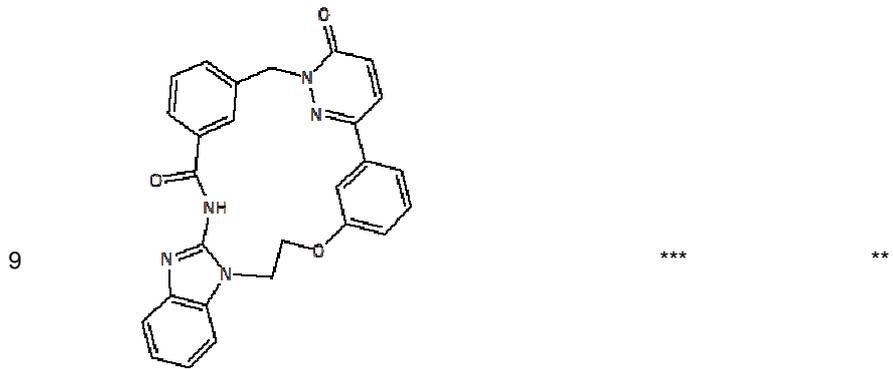
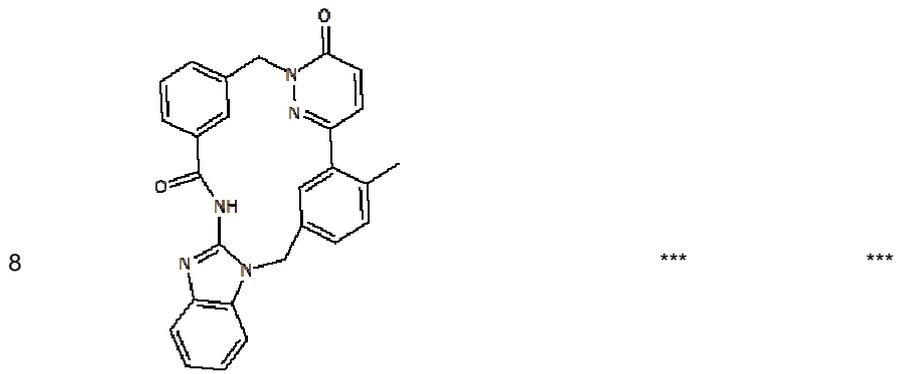
20 Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

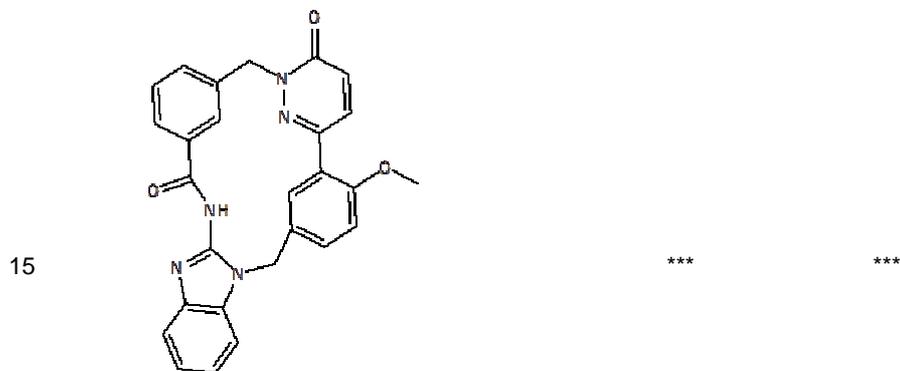
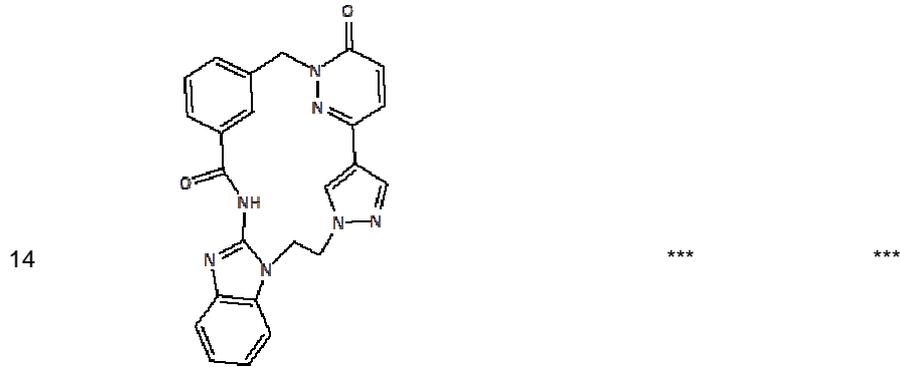
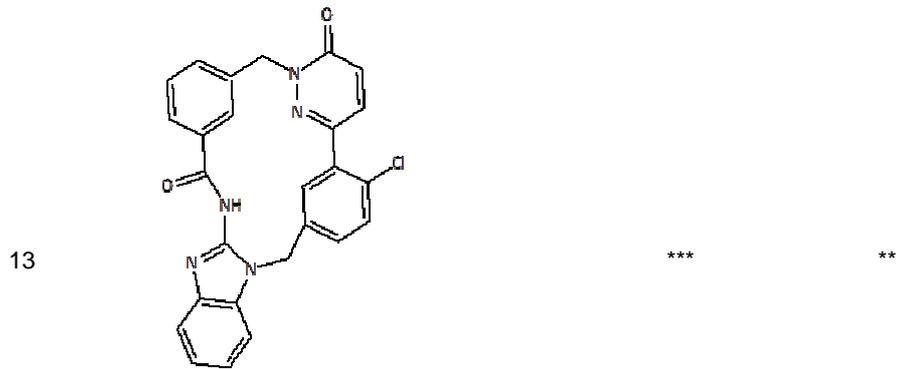
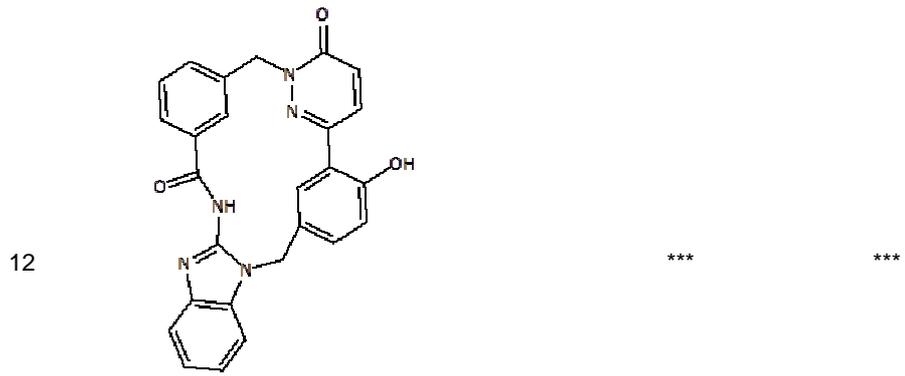
Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente.

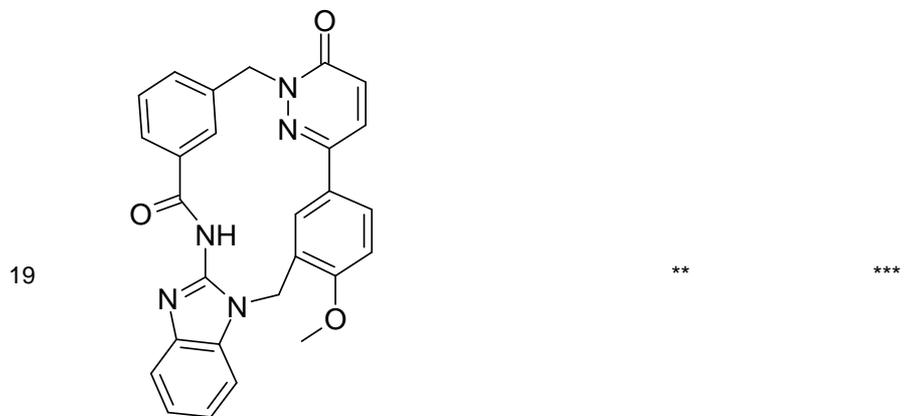
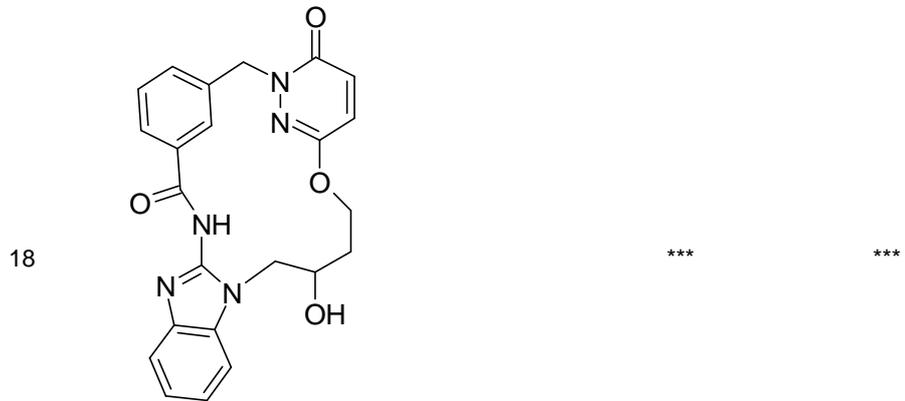
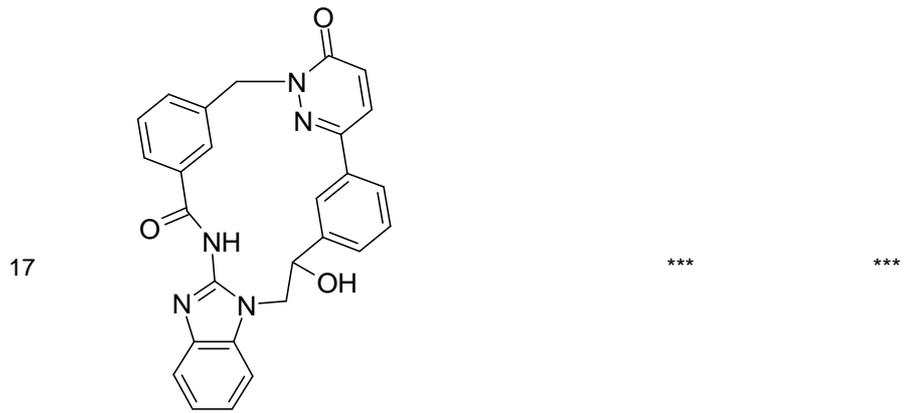
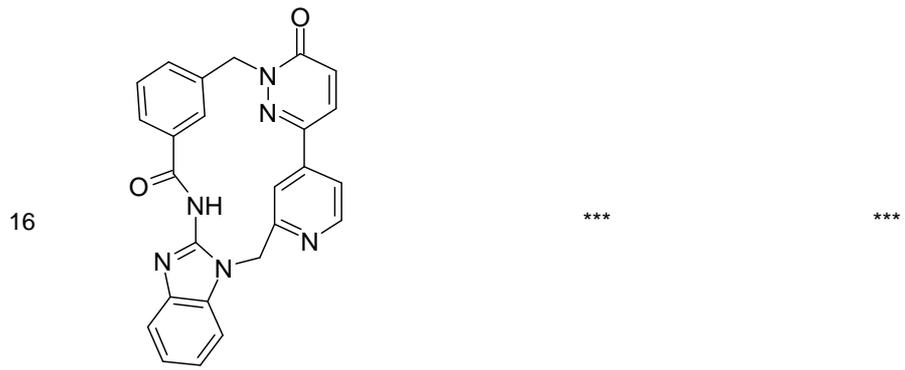
25 Los compuestos preferidos n.º 1 a 42 de fórmula (I) se proporcionan a continuación junto con sus actividades (los valores de IC₅₀ se obtuvieron según los ensayos enzimáticos para IRAK1 e IRAK4 descritos en el ejemplo 42):

N.º de compuesto	Estructura	IC ₅₀ IRAK1	IC ₅₀ IRAK4
1		***	***
2		***	***
3a		***	***
4		***	**

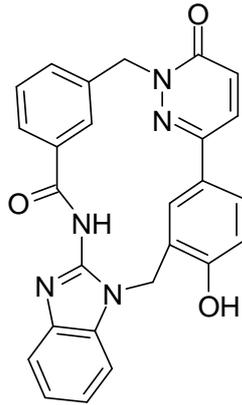




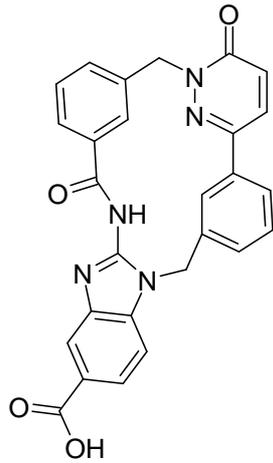




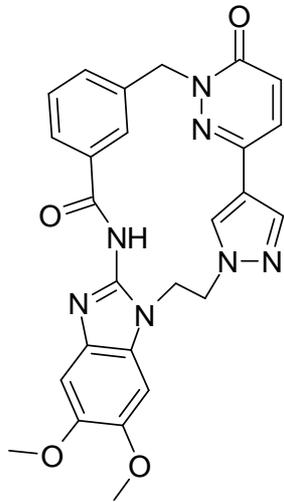
20



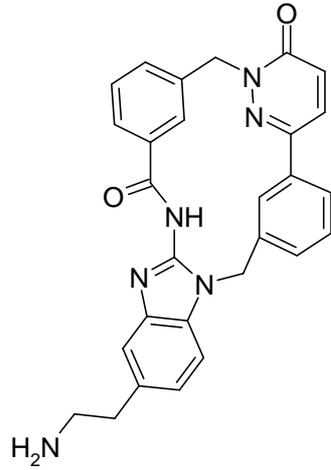
21



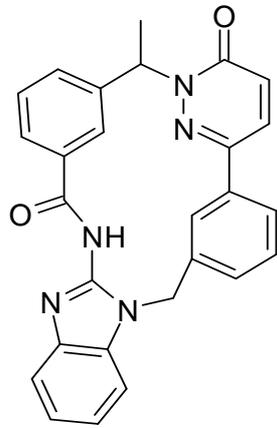
22



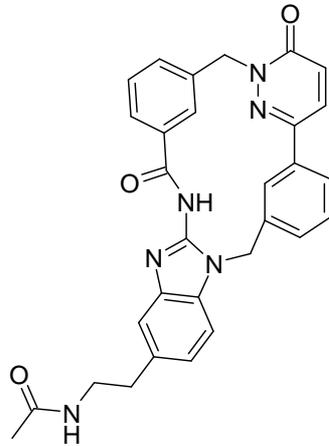
23



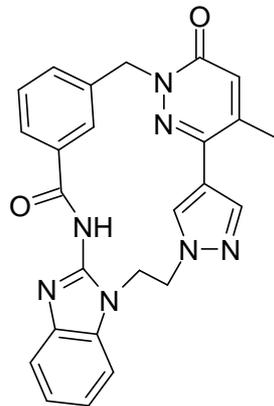
24



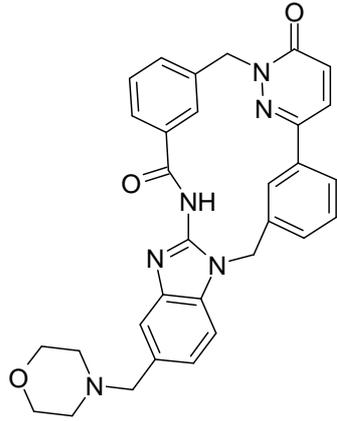
25



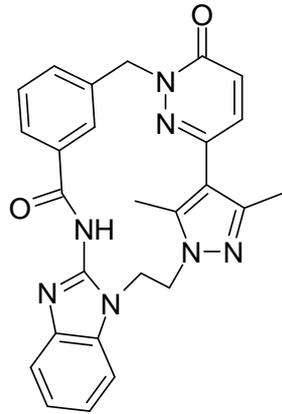
26



27



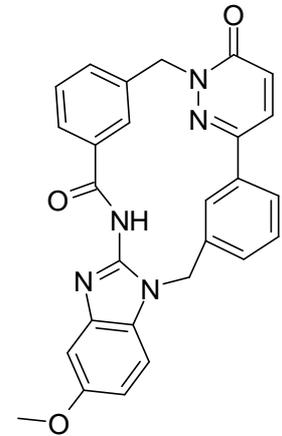
28



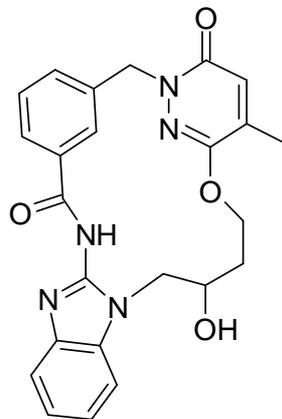
**

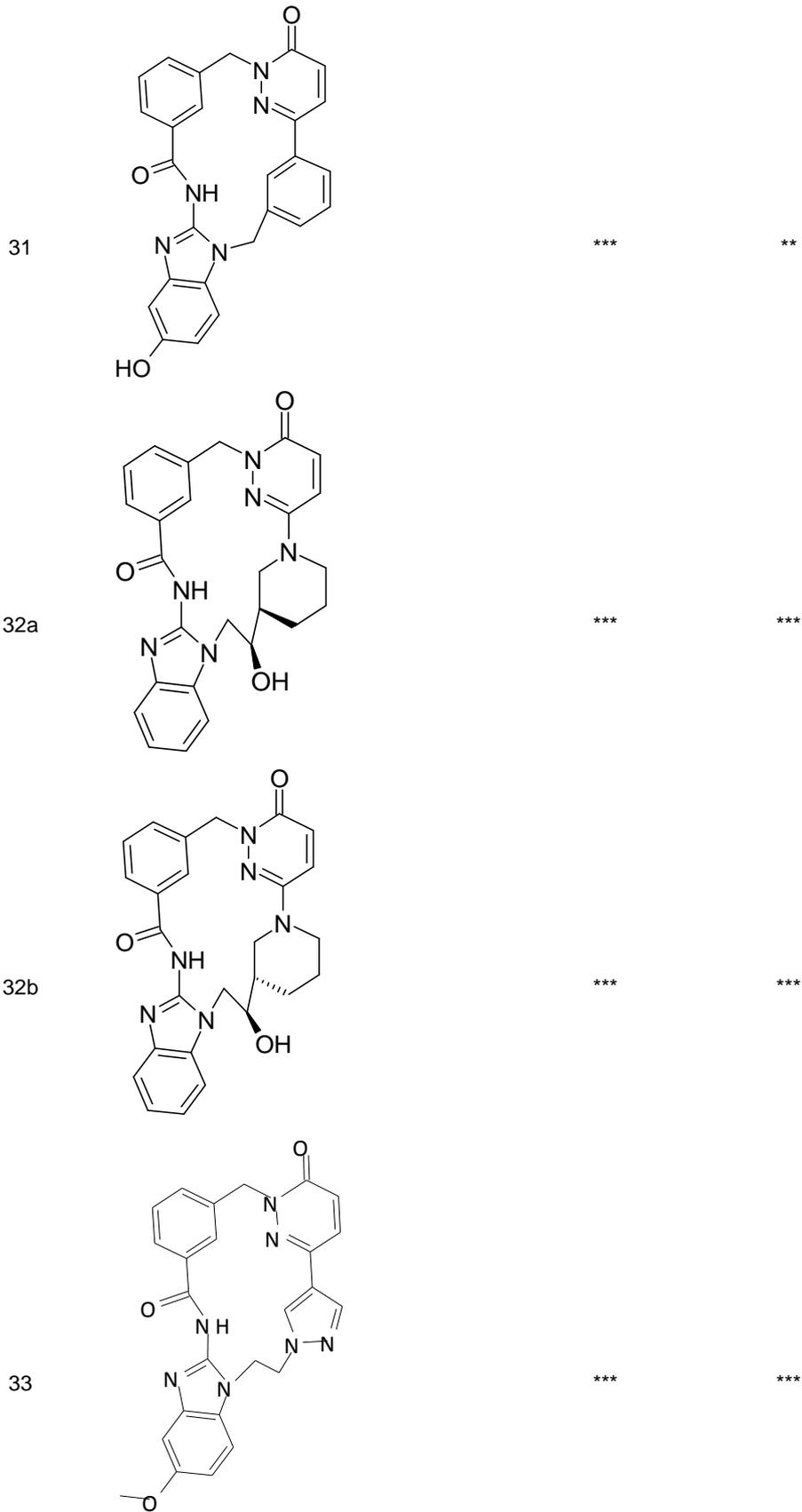
**

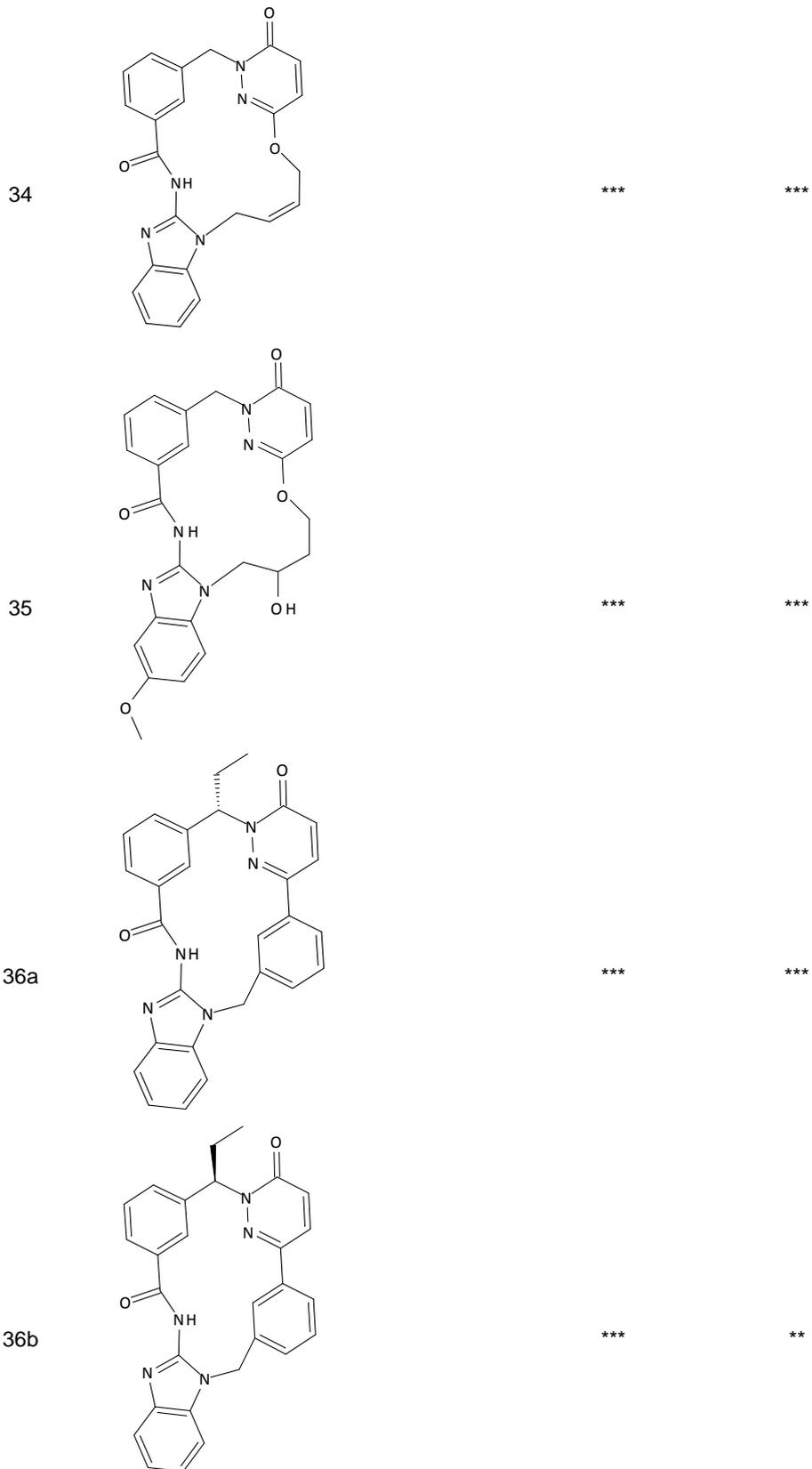
29

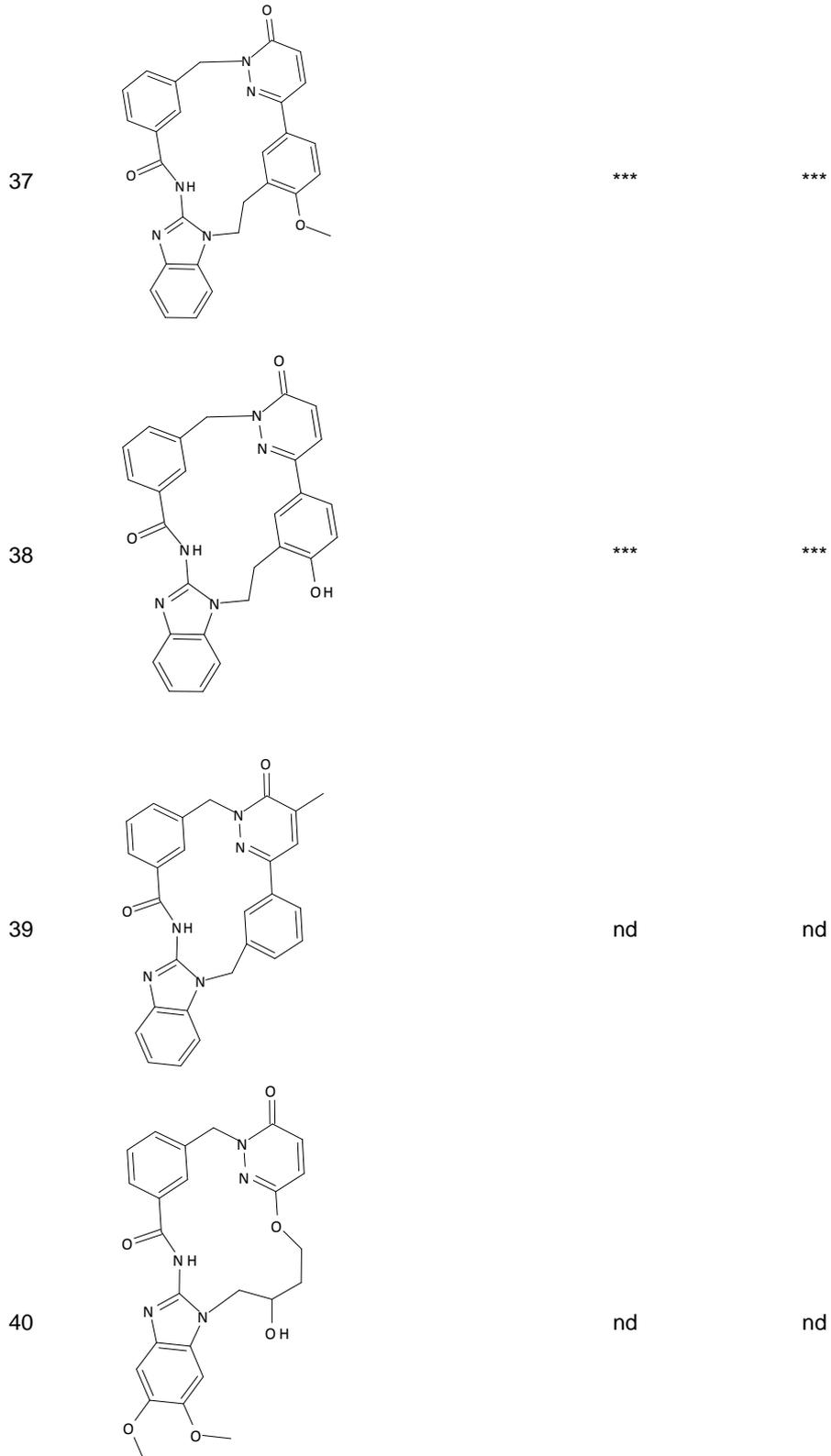


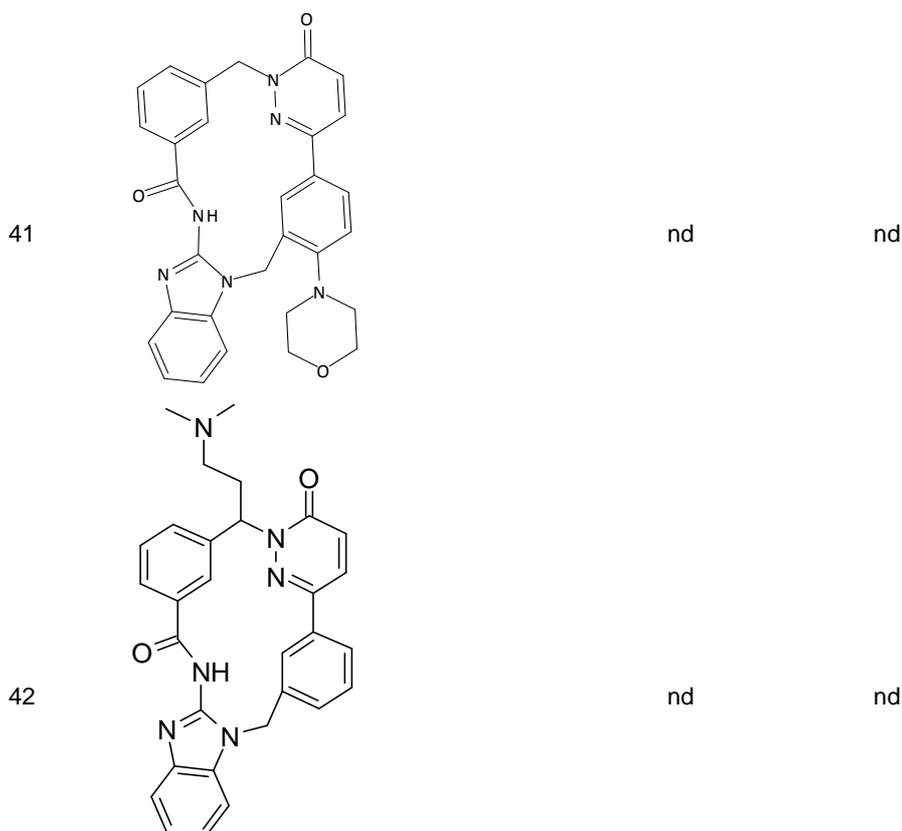
30









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

nd: no determinado

5

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no salinas. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y benzenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin embargo, esto no representa restricción alguna.

30

Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas, incluyendo también aminos sustituidas naturales, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por lo demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminos, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminos orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, bifosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

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

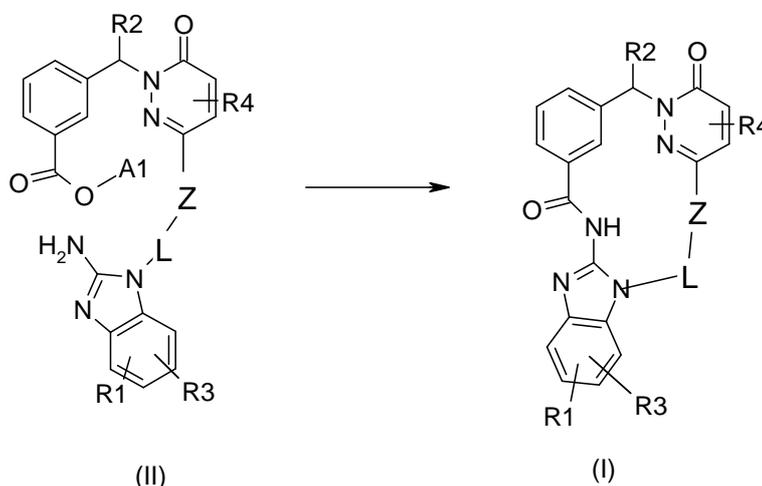
Ac (acetilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), dba (dibencilidenacetona), Bu (butilo), tBu (terc-butilo), DCE (dicloroetano), DCM (diclorometano), DIEA (di-isopropil etilamina), DMA (dimetil acetamida), 4-DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida),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

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

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes (R1, Z, L, etc.) pueden seleccionarse diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de la invención. En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes, los sustituyentes (R1, Z, L, etc.) son como se define anteriormente en la descripción siempre que no se mencione lo contrario.

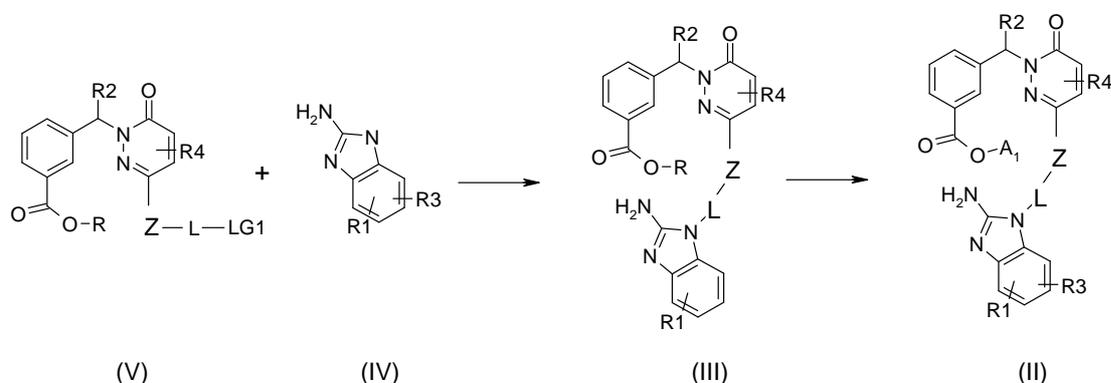
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante acoplamiento intramolecular de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula general (II) donde A1 es H, Li, Na o K como se describe en el esquema 1. Los protocolos generales para dicha reacción se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Pueden usarse agentes de acoplamiento convencionales, como HBTU, EDC, T3P o clorofornato de isobutilo en presencia o no de un aditivo como HOBT y una base como DIEA, TEA o NMM en un solvente adecuado como DMF, acetonitrilo, THF o DCM a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a 50 °C. Alternativamente, un derivado de ácido carboxílico (como cloruro de acilo) puede hacerse reaccionar usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de una base como piridina o DIEA en un solvente adecuado como tolueno, DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a TA, preferiblemente a TA, durante varias horas. En esta etapa de ciclación, la concentración típica del compuesto de fórmula (II) oscila de 0,01 a 1 M.

Esquema 1



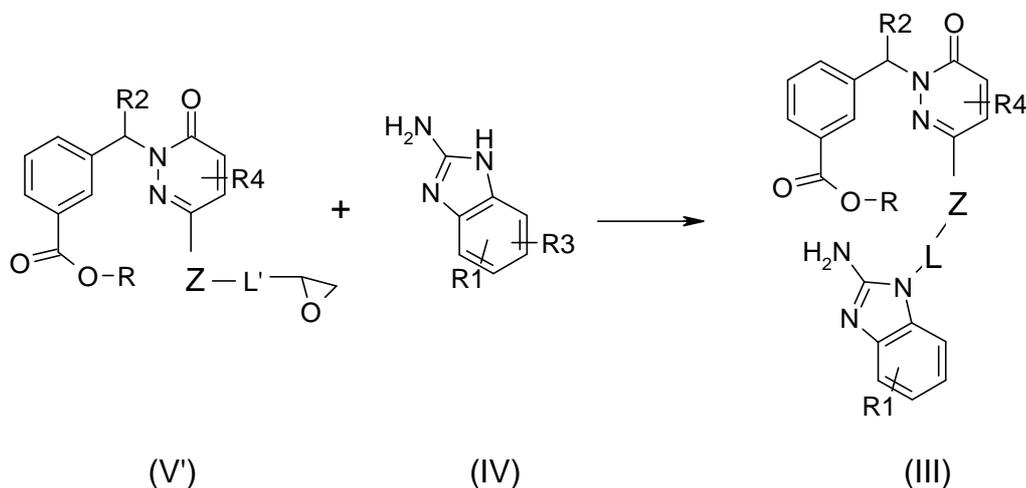
Pueden prepararse compuestos de fórmula (II), donde A1 es H o Li, Na o K, en dos etapas mediante la alquilación de un compuesto aminobenzimidazol de fórmula general (IV) con un compuesto de fórmula general (V) donde R es un grupo alquilo y LG1 es un grupo saliente como bromo, cloro, yodo, un alquilsulfonato o cualquier otro grupo saliente adecuado conocido por los expertos en la materia seguido por una hidrólisis del éster intermedio de fórmula general (III) donde R es un grupo alquilo como se describe en el esquema 2a. Alternativamente, se pueden obtener compuestos intermedios de fórmula general (III) mediante la alquilación de un compuesto aminobenzimidazol de fórmula general (IV) con un epóxido de fórmula general (V') donde R es un grupo alquilo y L' es (CH₂)_{n-1} como se describe en el esquema 2b. Los protocolos generales para dicha reacción se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. En un procedimiento típico, un compuesto de fórmula (V), donde LG1 es como se define anteriormente, se trata con una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, LDA, LiHMDS, preferiblemente NaH, y con un aminobenzimidazol de fórmula (IV) en un solvente adecuado como THF, dioxano, DMF, DMA, a una temperatura de entre -20 °C y aproximadamente 150 °C durante un tiempo de entre unos minutos y unas horas. La hidrólisis del éster (III), donde R es como se define anteriormente, puede realizarse, por ejemplo, usando HCl, H₂SO₄, o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Se obtiene una forma ácido o sal dependiendo del tratamiento de reacción seleccionado (condiciones básicas o ácidas).

Esquema 2a



20

Esquema 2b



25

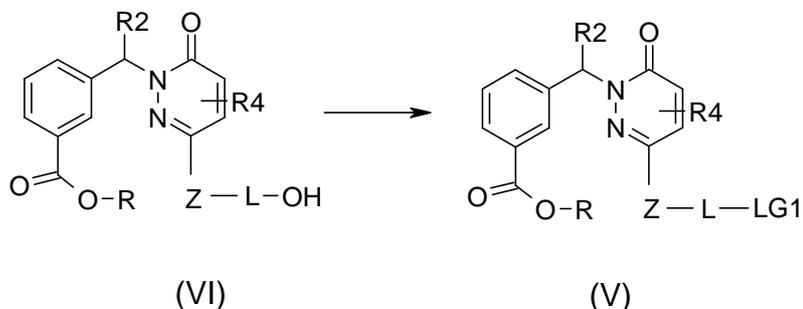
Los aminobenzimidazoles de fórmula general (IV) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden sintetizarse siguiendo procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, los descritos en J. Org. Chem. 1977, 42, 542 o Bioorganic & Medicinal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

30

Se pueden preparar compuestos de fórmula (V) donde LG1 es un grupo saliente como bromo, cloro, yodo, un alquilsulfonato o cualquier otro grupo saliente adecuado conocido por los expertos en la materia a partir de un alcohol de fórmula general (VI) donde R es como se define anteriormente usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia como se describe en el esquema 3. En un procedimiento típico, para obtener un compuesto de fórmula general (V), donde R es como se define anteriormente y LG1 es un halógeno, un compuesto de fórmula (VI), donde R es como se define anteriormente, se puede tratar con un agente de

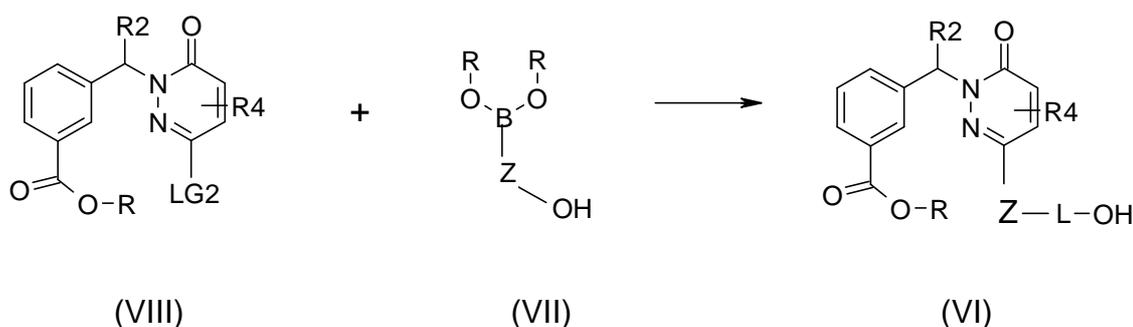
halogenación como SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , PBr_3 en un solvente como DCM a una temperatura que asciende de 0°C a 60°C , preferiblemente a TA durante varias horas. Para obtener un compuesto de fórmula general (V) donde LG1 es un alquilsulfonato, las condiciones típicas de sulfonación utilizan cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base como TEA, DIEA o piridina, opcionalmente, una cantidad catalítica de 4-DMAP en un solvente como DCM o THF a una temperatura que se eleva de 0°C a 50°C , preferiblemente a TA.

Esquema 3



Se pueden preparar compuestos de fórmula (VI), donde R es como se define anteriormente, mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre una piridazinona de fórmula general (VIII) donde LG2 es halógeno o un grupo trifluorometanosulfonato y R es como se define anteriormente y un ácido o éster borónico de fórmula (VII) donde R es como se define anteriormente en el esquema 4. Los protocolos generales para la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia para realizar dicho acoplamiento (véase por ejemplo, Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577). En un procedimiento típico, una piridazinona de fórmula general (VIII) y un ácido o éster borónico de fórmula (VII) se calientan en un solvente adecuado, como THF, tolueno, DMF o dioxano, en presencia o ausencia de agua como un cosolvente, en presencia de una base como Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CsF, y con un catalizador apropiado, como por ejemplo, pero sin limitaciones, diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro paladio(II), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ o Pd/C en presencia o ausencia de un ligando adicional, como por ejemplo, pero sin limitaciones, $\text{P}(\text{tBu})_3$, $\text{P}(\text{oTol})_3$, PPh_3 , BINAP. Esta reacción de acoplamiento puede realizarse a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 150°C , preferiblemente a aproximadamente 120°C durante unos minutos a unas horas, posiblemente con irradiación de microondas.

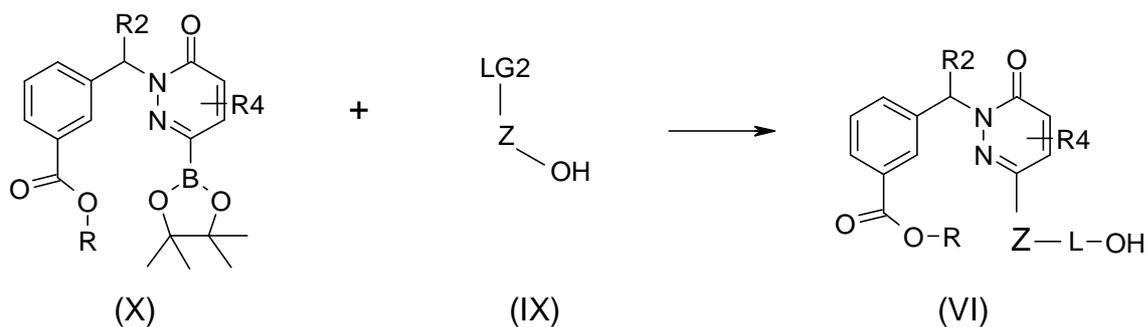
Esquema 4



Se pueden obtener ácido y ésteres borónicos de fórmula general (VII), donde R es como se define anteriormente, a partir de fuentes comerciales o se pueden sintetizar siguiendo procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, los descritos en Boronic Acids, editado por Dennis G. Hall 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim o J. Chem. Soc., 60, 1995, 7508-7510.

Alternativamente, se pueden preparar compuestos de fórmula (VI), donde R es como se define anteriormente, mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre un éster borónico de piridazinona de fórmula general (X), donde R es como se define anteriormente y un compuesto de fórmula general (IX) donde LG2 es un halógeno o grupo trifluorometanosulfonato como se describe en el esquema 5. Los procedimientos típicos para dichas transformaciones son los mismos que se han descrito anteriormente.

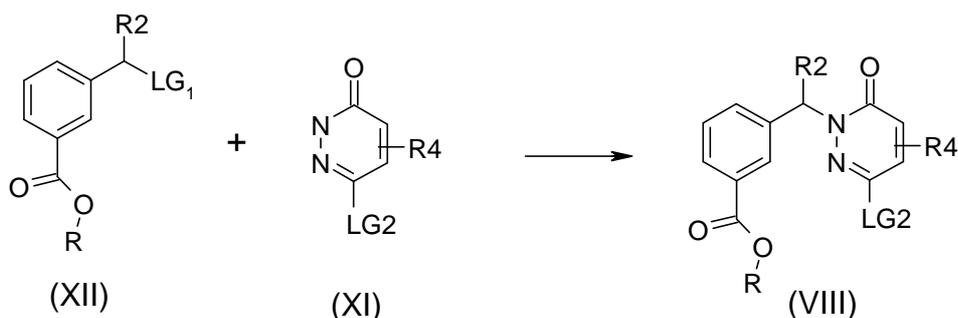
Esquema 5



Se pueden preparar ésteres borónicos de fórmula general (X), donde R es como se define anteriormente, a partir de una piridazinona de fórmula general (VIII), donde LG₂ es halógeno o un grupo trifluorometanosulfonato y R es como se define anteriormente, mediante la reacción con un derivado diboro apropiado, como por ejemplo, pero sin limitaciones, bis(pinacolato)diboro, bis(catecolato)diboro, bis(dietil-D-tartrato glicolato)diboro, bis(hexilenoglicolato)diboro, bis(neopentilglicolato)diboro, preferiblemente bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador adecuado, como por ejemplo, pero sin limitaciones, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloro paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(Cl)₂(PPh₃)₂, preferiblemente 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloro paladio(II), en presencia de una base adecuada, como por ejemplo, pero sin limitaciones, acetato de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de potasio, preferiblemente acetato de potasio, en presencia de un solvente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, THF, dioxano, DCE, DMF, preferiblemente THF o dioxano, a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 150 °C, preferiblemente a aproximadamente 120 °C, durante unos minutos a unas horas, posiblemente con irradiación de microondas.

Los compuestos de fórmula (VIII), donde LG₂ es halógeno o un grupo trifluorometanosulfonato y R es como se define anteriormente, pueden prepararse mediante alquilación de una piridazinona de fórmula general (XI), donde LG₂ es como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula general (XII), donde R es como se define anteriormente y LG₁ es un grupo saliente como bromo, cloro, yodo, un alquilsulfonato o cualquier otro grupo saliente adecuado conocido por los expertos en la materia o un grupo OH como se indica en el esquema 6. Los protocolos generales para dicha transformación se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. En un procedimiento típico, una piridazinona de fórmula general (XI), donde LG₂ es como se define anteriormente, se trata con una base, como por ejemplo, pero sin limitaciones, NaH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, LDA, LiHMDS, preferiblemente NaH, y con un compuesto de fórmula general (XII), donde R es como se define anteriormente y LG₁ es un grupo saliente como bromo, cloro, yodo, un alquilsulfonato o cualquier otro grupo saliente adecuado conocido por los expertos en la materia, en un solvente adecuado como THF, dioxano, DMF, DMA, a una temperatura de entre -20 °C y aproximadamente 150 °C durante un tiempo de entre unos minutos y unas horas. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII), donde R y LG₂ son como se define anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde L₁ es un grupo OH con una piridazinona de fórmula (XI), donde LG₂ es como se define anteriormente, usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia para una reacción de Mitsunobu (véase, por ejemplo, Hughes, D. L. Organic Reactions (Nueva York), 1992, 42, 335-656; Reynolds, A. J.; Kassiou, M. Current Organic Chemistry, 2009, 13 (16); 1610-1632). Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de una fosfina, como por ejemplo, pero sin limitaciones, P(tBu)₃, PPBu₃, P(oTol)₃, PPh₃, en presencia de un azadicarboxilato, como por ejemplo, pero sin limitaciones, dietilazadicarboxilato, diisopropilazadicarboxilato, tetrametilazodicarboxamida, en un solvente como THF, dioxano, DCM, DCE, a una temperatura entre -20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un tiempo de entre unos minutos y unas horas.

Esquema 6



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

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

10 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución del ácido libre puede tratarse con una base adecuada, pura o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución de una sal alcalina o alcalinotérrica (como etilhexanoato sódico, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal alcalina o alcalinotérrica deseada de los compuestos de fórmula (I), o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

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

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

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

Las estrategias y métodos de síntesis descritos anteriormente se pueden usar para obtener todos los compuestos según la presente invención.

25 El término «derivados farmacéuticamente útiles» se considera que significa, por ejemplo, las sales de los llamados compuestos profármaco.

30 El término «derivados profármaco» se refiere a compuestos que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos. Preferiblemente «profármaco» se refiere a compuestos derivados que se transforman rápidamente in vivo para dar lugar al compuesto parental, como por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. T. Higuchi y V. Stella proporcionan una discusión exhaustiva del concepto de profármaco en «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14 de la Serie de simposios de la A.C.S., American Chemical Society (1975). Pueden encontrarse ejemplos de ésteres útiles como profármacos para los compuestos que contienen grupos carboxilo en las páginas 14-21 de «Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application», editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York (1987).

35 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo a una proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

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

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la

técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

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

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

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

20 Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar las etapas de granulación o prensado en seco. Puede haber una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

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

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

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

- Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, y las sales y solvatos de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamido-fenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoílo. Los compuestos pueden además estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.
- 5
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 15 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 20
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.
- 30
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 35
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en aerosol.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso.
- 40
- 45 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.
- 50
- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que

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

La presente invención adicionalmente se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionados con IRAK, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas. La presente invención preferiblemente se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método en el que el trastorno asociado con IRAK es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva o cáncer. La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. La presente invención además se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso en un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. La presente invención además se refiere a un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, oftalmía primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de células T cutáneo, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis, eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

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

Los compuestos preferidos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas muestran una IC50 para la unión a IRAK de menos de aproximadamente 5 μ M, preferiblemente menos de aproximadamente 1 μ M e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μ M.

PARTE EXPERIMENTAL

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

15 General:

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

Método A: columna Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4,6 mm con un flujo de 2 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O:CH₃CN:TFA desde 100:0:0,1 % hasta 0:100:0,1 %.

20 **Método B:** columna Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4,6 mm con un flujo de 1 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O:CH₃CN:NH₄HCO₃ desde 100:0:0,1 % hasta 0:100:0,1 %

Método C: columna Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4,6 mm con un flujo de 1 ml/min; gradiente de 8 min de H₂O:CH₃CN:NH₄OAc desde 100:0:0,1 % hasta 0:100:0,1 %

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

Espectro de masas: AGILENT serie 1100 con detector Single Quad

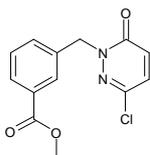
25 Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron usando un Bruker AV-400 MHz.

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

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

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

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

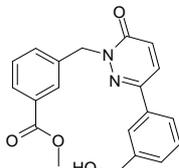


40 Se agitó una solución de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (9,6; 41,9 mmol), 6-cloro-2H-piridazin-3-ona (5,4 g; 41,9 mmol) y carbonato de cesio (13,6 g; 41,9 mmol) en NMP (10 ml) a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató a continuación con agua con hielo y se filtró el sólido formado. La purificación de este producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título

como un sólido blanquecino (9,8 g; 94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,90-7,88 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 5,88, 5,64 Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). CL/EM: (método A) 279,0 (M+H), tR. 3,7 min; 93,8 % (máx.); 93,9 % (254 nm).

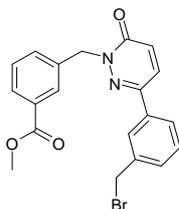
Compuesto intermedio 2: 3-((3-(3-(bromometil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo

5 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



10 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (2 g; 7,1 mmol) y [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol (1,64 g; 10,7 mmol) en DMF/H₂O (9 ml/1 ml) se degaseó bajo atmósfera de N₂ durante 10 min. A continuación, se añadió Na₂CO₃ (10,5 ml; solución 2 M; 21,1 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (250 mg; 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. Se eliminó el solvente de la reacción a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc: n-hexano; 70:30) permitió obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g; 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,06 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,28 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). CL/EM: (método A) 351,2 (M+H), tR. 3,63 min; 77,7 % (máx.).

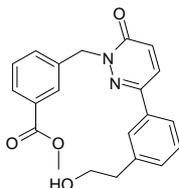
Etapa 2: formación de 3-((3-(3-(bromometil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo



20 Se añadió lentamente tribromuro de fósforo (0,5 ml; 4,7 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico (1,5 g; 4,2 mmol) en DCM (10 ml) mantenida a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se dejó atemperar hasta TA y se agitó durante 1 h. Se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,5 g; 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,08 (dd, J = 9,76, 2,32 Hz, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,12 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). CL/EM: (método A) 415,0 (M+H), tR. 4,8 min; 72,3 % (máx.).

Compuesto intermedio 3: éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etil]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico

30 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico

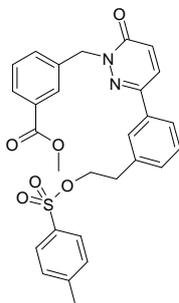


35 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 2 como un sólido de color amarillo (3 g; 60 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,66 (t, J = 5,20 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H),

ES 2 639 717 T3

3,65-3,61 (m, 2H), 2,78 (t, J = 6,96 Hz, 2H). CL/EM: (método A) 365,2 (M+H), tR. 3,72 min; 95,91 % (máx.); 97,6 % (254 nm).

Etapla 2: formación de éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etil]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



5

Se añadió lentamente 4-dimetilaminopiridina (0,01 g; 0,08 mmol) seguido de cloruro de para-toluenosulfonilo (0,5 g; 2,6 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico (1,0 g; 2,7 mmol) y TEA (0,47 ml; 3,3 mmol) en DCM (10 ml) mantenida a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó atemperar hasta TA y se agitó durante 1 h. Se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (4,3 g; 98 %). CL/EM: (método A) 519,0 (M+H), tR. 5,20 min; 62,6 % (máx.).

10

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

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

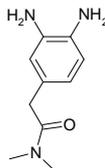


15

Se añadió T₃P (solución al 50 % p/v en acetato de etilo; 49 ml; 77,2 mmol) a una solución de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-acético (5 g; 25,7 mmol), N,N-dimetilamina (15,4 ml; 30,8 mmol) y trietilamina (0,1 ml; 0,8 mmol) en THF (50 ml) mantenida a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó atemperar hasta TA. Transcurridas 12 h, se añadió una solución de bicarbonato sódico al 10 % (15 ml) a la mezcla de reacción que posteriormente se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (3 g, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,68 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). CL/EM: (método A) 222,0 (M+H), tR. 2,4 min; 96,1 % (máx.); 96,5 % (220 nm).

20

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

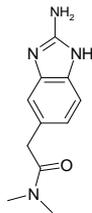


25

Se calentó una suspensión de 2-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida (3 g; 13,5 mmol) y níquel de Raney (9 g; 40,5 mmol) en metanol (100 ml) a 45 °C en una autoclave (presión = 2 kg/cm²) durante 12 h. A continuación, se filtró la suspensión caliente a través de un relleno de celite que se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (2 g; 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,72-6,35 (m, 2H), 6,29-6,16 (m, 1H), 4,39 (sa, 2H), 4,29 (sa, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). CL/EM: (método B) 194,3 (M+H), tR. 2,4 min; 92,9 % (máx.).

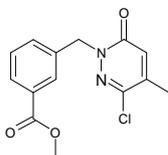
30

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



Una solución de 2-(3,4-diaminofenil)-N,N-dimetilacetamida (3,0 g; 15,5 mmol) en etanol (15 ml) se añadió durante un periodo de 30 min a una solución en agitación de bromuro de cianógeno (1,8 g; 17,0 mmol) en agua (100 ml). Después de 20 h, se eliminó el etanol a presión reducida y la solución acuosa resultante se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se volvió a extraer con agua. Las capas acuosas combinadas se basificaron con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,0 g; 45 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,58 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,70 (d, m, 1H), 6,05 (sa, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM: (método A) 219,2 (M+H), tR. 1,5 min; 97,0 % (máx.); 97,0 % (220 nm).

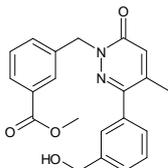
Compuesto intermedio 5: éster metílico del ácido 3-(3-cloro-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 1 a partir del éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico y 6-cloro-5-metil-2H-piridazin-3-ona (adquirido de Combi-blocks) como un sólido blanquecino (3,8 g; 94 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,89-7,87 (m, 2H), 7,57 (t, J = 6,44 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). CL/EM: (método A) 293,0 (M+H), tR. 4,4 min; 90,1 % (máx.).

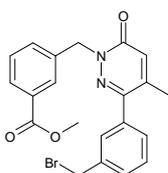
Compuesto intermedio 6: éster metílico del ácido 3-[3-(3-bromometil-fenil)-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



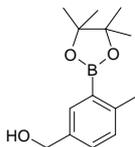
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 2 a partir del éster metílico del ácido 3-(3-cloro-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico y ácido 3-hidroximetil fenil borónico, como un sólido de color amarillo (1,0 g; 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,24 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,16 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,26 (t, J = 5,72 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CL/EM: (método A) 365,2 (M+H), tR. 3,65 min; 87,40 % (máx.); 95,3 % (254 nm).

Etapa 2: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(3-bromometil-fenil)-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 2 a partir del éster metílico del ácido 3-[3-(3-hidroximetil-fenil)-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido de color amarillo (1,0 g; 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 3H), 6,96 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). CL/EM: (método A) 429,0 (M+2), tR. 4,99 min; 81,5 % (máx.).

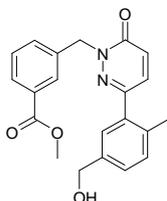
Compuesto intermedio 7: [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol



Una mezcla de (3-bromo-4-metil-fenil)-metanol (8,5 g; 42,2 mmol) y bis(pinacolato)diboro (11,8 g; 46,50 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se degasó bajo atmósfera de N₂ durante 10 min. Se añadió acetato de potasio (8,2 g; 84,55 mmol) a la mezcla anterior seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II).CH₂Cl₂ (1,54 g; 2,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación de este producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:n-hexano; 70:30) permitió obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón (5,0 g; 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,59 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,76; 1,88 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 5,72 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,72 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

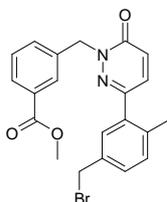
Compuesto intermedio 8: éster metílico del ácido 3-[3-(5-bromometil-2-metil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-2-metil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 2 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico y [4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol como un sólido de color amarillo (1,8 g; 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,94 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,07 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,19 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,72 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). CL/EM: (método A) 365,0 (M+H), tR. 3,75 min; 76,8 % (máx.).

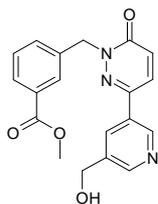
Etapa 2: éster metílico del ácido 3-[3-(5-bromometil-2-metil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 2 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-2-metil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido de color amarillo (1,9 g; 90 %). CL/EM: (método A) 429,0 (M+2), tR. 5,02 min; 60,8 % (máx.).

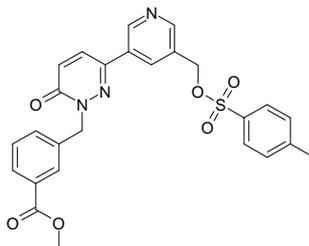
Compuesto intermedio 9: éster metílico del ácido 3-{6-oxo-3-[5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piridin-3-il]-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



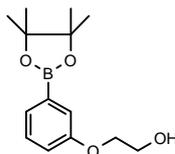
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 2 a partir del éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (2 g; 7,1 mmol) y ácido (5-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico (2,5 g; 10,7 mmol) como un sólido de color marrón (1,0 g; 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,43-5,42 (m, 3H), 4,60 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). CL/EM: (método A) 352,0 (M+H), tR. 2,32 min; 93,68 % (máx.); 92,1 % (254 nm).

10 **Etapa 2:** formación de éster metílico del ácido 3-[6-oxo-3-[5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piridin-3-il]-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido de color beis (1,5 g; 98 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 6,00; 1,96 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9,68; 5,60 Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

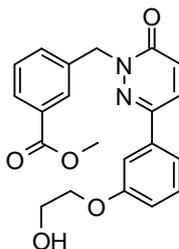
Compuesto intermedio 10: 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etanol



20 Una mezcla de 2-(3-bromo-fenoxi)-etanol (6 g; 27,64 mmol), 4 bis(pinacolato)diboro (7,7 g; 30,40 mmol) y acetato de potasio (5,4 g; 55,2 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se degaseó con nitrógeno durante 20 min antes de la adición de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).CH₂Cl₂ (1,01 g; 1,38 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 h. Se filtró a través de un relleno de celite. El relleno se lavó exhaustivamente con diclorometano/metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante
25 columna de cromatografía ultrarrápida sobre sílice del producto sin procesar permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (3,0 g; 42 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,23 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,08; 2,28 Hz, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). CL/EM: (método A) 265,3 (M+H), tR. 2,8 min; 72,0 % (máx.).

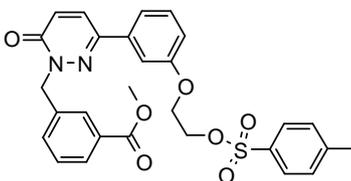
30 **Compuesto intermedio 11:** éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-[3-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxi]-fenil]-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico:



5 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (2 g; 7,91 mmol), 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etanol (2,8 g; 10,79 mmol) y una solución de Na₂CO₃ 2M (10,5 ml; 21,57 mmol) en dimetilformamida/agua (9:1; 30 ml) se degasó con nitrógeno durante 20 min antes de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,25 g; 0,35 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Se filtró a través de un relleno de celite, el relleno se lavó exhaustivamente con diclorometano/metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante columna de cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (2,0 g; 75 %). CL/EM: (método A) 381,2 (M+H), tR. 3,7 min; 64,9 % (máx.).

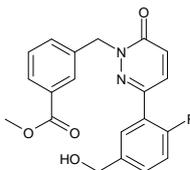
10 **Etapa 2:** formación de éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxi]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como una goma de color marrón (2,5 g; 89 %). CL/EM: (método A) 535,0 (M+H), tR. 5,2 min.

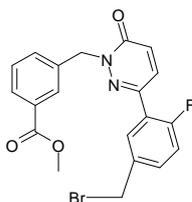
Compuesto intermedio 12: 3-((3-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo

Etapa 1: formación de 3-((3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo



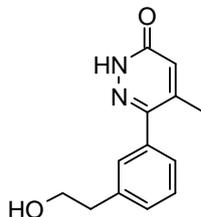
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 2 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico y (4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil)metanol como un sólido de color blanquecino (2,21 g; 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,96 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,7; 2,5 Hz, 1H), 7,64-7,42 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H). CL/EM: (método A) 369,2 (M+H), tR. 3,7 min; 65 % (máx.).

Etapa 2: formación de 3-((3-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 2 a partir 3-((3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo (2,21 g; 6 mmol) como un sólido blanquecino (2,0 g; 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,96 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,7; 2,5 Hz, 1H), 7,64-7,42 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). CL/EM: (método A) 431,0 (M+H), tR. 4,9 min

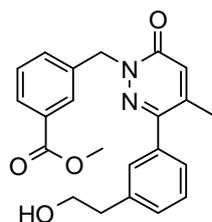
Compuesto intermedio 13: 6-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-2H-piridazin-3-ona



10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 11 a partir de 6-cloro-5-metil-2H-piridazin-3-ona y 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol como un sólido de color blanco (800 mg; 50 %). CL/EM: (método A) 231,0 (M+H), tR. 2,1 min

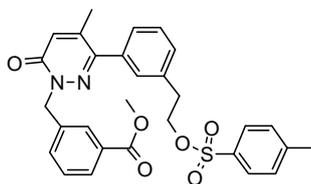
Compuesto intermedio 14: éster metílico del ácido 3-(4-metil-6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



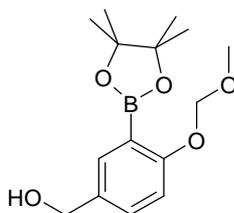
15 Una solución de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (0,79 g; 3,47 mmol), 6-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-2H-piridazin-3-ona (0,8 g; 3,47 mmol) y carbonato de cesio (1,12 g; 3,47 mmol) en N-metil pirrolidina (10 ml) se agitó a TA durante 14 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con cubitos de hielo y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color blando (2,4 g; 92 %). CL/EM: (método A) 379,0 (M+H), tR. 3,7 min; 67,6 % (máx.).

Etapa 2: formación de éster metílico del ácido 3-(4-metil-6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como una goma de color marrón (3,3 g; 99 %). CL/EM: (método A) 533,0 (M+H), tR. 5,2 min.

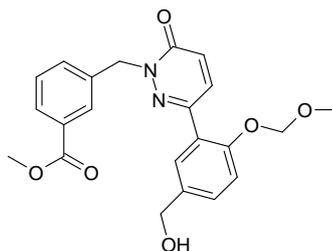
Compuesto intermedio 15: [4-metoximetoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol



Se degaseó una mezcla de (3-bromo-4-metoximetoxi-fenil)-metanol (5 g; 20,2 mmol) y bis(pinacolato)diboro (5,6 g; 22,2 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) bajo atmósfera de N₂ durante 10 min, a la mezcla anterior se añadió acetato de potasio (3,9 g; 40,4 mmol) seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II).CH₂Cl₂ (0,74 g; 1,01 mmol).
 5 A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:n-hexano; 70:30) permitió obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón. (4 g; 67 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,52 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,48; 2,36Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,07 (t, J = 2,08 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,16 (s, 12H).

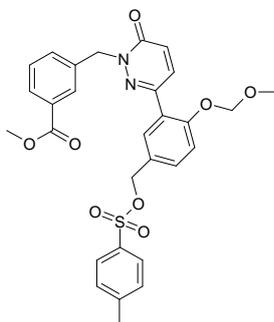
Compuesto intermedio 16: éster metílico del ácido 3-{3-[2-metoximetoxi-5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico

Etapla 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-2-metoximetoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico
 15



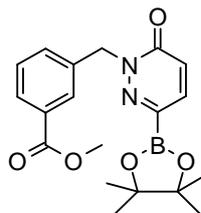
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 11 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico y [4-metoximetoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol como un sólido de color amarillo (2,5 g; 56 %). CL/EM: (método A) 411,2 (M+H), tR. 3,59 min
 20

Etapla 2: formación de éster metílico del ácido 3-[3-[2-metoximetoxi-5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-2-metoximetoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como una goma de color marrón (2,5 g; 73 %). CL/EM: (método B) 564,0 (M-H), tR. 4,71 min
 25

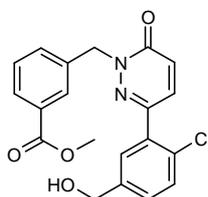
Compuesto intermedio 17: éster metílico del ácido 3-[6-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10 (sin cromatografía ultrarrápida) a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como una goma de color marrón (2,0 g; 75 %). CL/EM: (método A) 289,0 (M-82), tR. 2,5 min; 75,5 % (máx.).

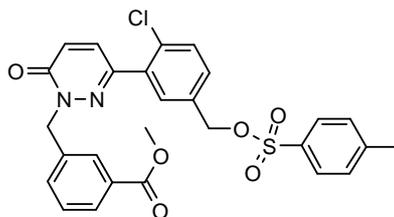
5 **Compuesto intermedio 18: éster metílico del ácido 3-{3-[2-cloro-5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico**

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-[3-(2-cloro-5-hidroximetil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



- 10 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[6-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico (2 g; 5,40 mmol), (3-bromo-4-cloro-fenil)-metanol (1,19 g; 5,40 mmol) y carbonato de potasio (2,2 g; 16,2 mmol) en dimetilformamida/agua (9:1) (50 ml) se degaseó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,31 g; 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. A continuación se filtró a través de celite, el relleno de celite se lavó con diclorometano/metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,9 g; 915). CL/EM: (método A) 385,0 (M+H), tR. 3,8 min; 67,0 % (máx.).

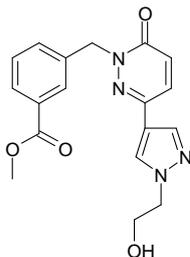
Etapa 2: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[2-cloro-5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



- 20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(2-cloro-5-hidroximetil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido de color marrón (2,5 g; 93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,97 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 4H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,68 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

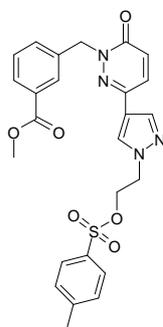
25 **Compuesto intermedio 19: éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{1-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico**

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}benzoico



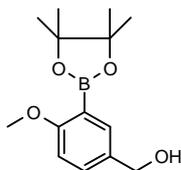
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 11 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etanol (adquirido en Ark Pharma) como un sólido de color amarillo pálido (2,5 g; 65 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,64 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,16 (t, J = 5,52 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 2H). CL/EM: (método A) 355,2 (M+H), tR. 2,89 min; 69,8 % (máx.).

Etapla 2: formación de éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{1-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etil]-1H-pirazol-4-il}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como una goma de color marrón (3 g; 70 %). CL/EM: (método A) 509,2 (M+H), tR. 4,38 min

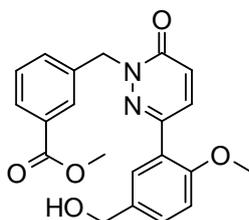
Compuesto intermedio 20: [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10 (sin cromatografía ultrarrápida) a partir de (3-bromo-4-metoxi-fenil)-metanol como una goma de color marrón (2,0 g; 35 %). El compuesto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

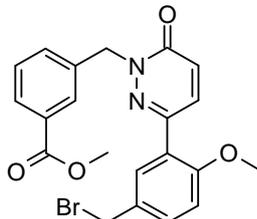
20 **Compuesto intermedio 21:** éster metílico del ácido 3-[3-(5-bromometil-2-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

Etapla 1: éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 11 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (2,1 g; 7,57 mmol) y [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol como un sólido de color amarillo (2,6 g; 92 %). CL/EM: (método A) 381,0 (M+H), tR. 3,5 min; 73,8 % (máx.).

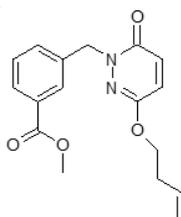
5 **Etapa 2:** éster metílico del ácido 3-[3-(5-bromometil-2-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 2 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(5-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido de color amarillo (1,5 g; 51 %). CL/EM: (método A) 443,0 (M+H), tR. 4,9 min; 69,5 % (máx.).

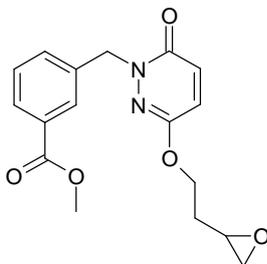
10 **Compuesto intermedio 22:** éster metílico del ácido 3-[3-(2-oxiranil-etoxi)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

Etapa 1: éster metílico del ácido 3-(3-but-3-eniloxi-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



15 Una solución de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (0,75 g; 2,69 mmol), but-3-en-1-ol (0,3 g; 4,04 mmol), acetato de paladio (30 mg; 0,13 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g; 4,04 mmol) en tolueno/acetonitrilo (8:2, 10 ml) en un tubo sellado se purgó con nitrógeno durante 20 min antes de la adición de 2-di-t-butilfosfino-1,1'-binaftilo racémico, TrixiePhos (0,10 g; 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 h, se enfrió a TA y se filtró a través de un relleno de celite. El celite se lavó con diclorometano/metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante columna de cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (650 mg; 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 5,84-5,77 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,11-5,02 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 2H). CL/EM: (método A) 315 (M+H), tR. 4,4 min; 91,5 % (máx.); 91,7 % (220 nm).

Etapa 2: éster metílico del ácido 3-[3-(2-oxiranil-etoxi)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

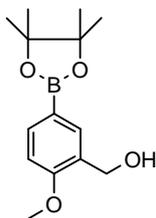


25 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (892 mg; 3,10 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-(3-but-3-eniloxi-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (650 mg; 2,06 mmol) en DCM seco (10 ml) mantenida a 0°C. La mezcla de reacción se atemperó a TA y se agitó durante 14 h. Se diluyó y lavó con bicarbonato sódico al 10 % (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y solución de salmuera (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante columna de cromatografía

30

ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color beis (550 mg; 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,91 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 1H). CL/EM: (método A) 331,0 (M+H), tR. 4,7 min; 71,2 % (máx.).

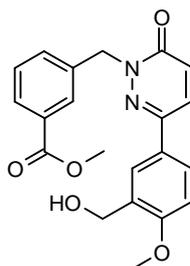
Compuesto intermedio 23: (2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 10 a partir de (5-bromo-2-metoxi-fenil)-metanol como un líquido de color marrón (5 g; 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

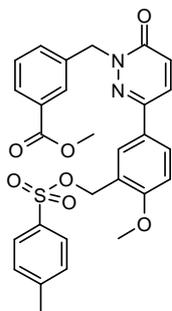
Compuesto intermedio 24: éster metílico del ácido 3-{3-[4-metoxi-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico

Etapla 1: éster metílico del ácido 3-{3-(3-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 2 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico y (2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol como un sólido de color beis (1,5 g; 37 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 5,4; 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,11 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H). CL/EM: (método A) 381,0 (M+H), tR. 3,7 min; 92,1 % (máx.); 96,8 % (254 nm).

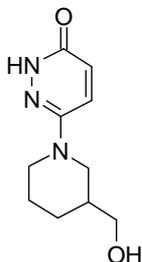
Etapla 2: éster metílico del ácido 3-{3-[4-metoxi-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 3 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-(3-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color marrón (1,5 g; 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,09-8,01 (m, 2H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,88 (d,

J = 10,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,28 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

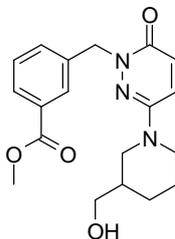
Compuesto intermedio 25: 6-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-2H-piridazin-3-ona



5 Una mezcla de [1-(6-cloro-piridazin-3-il)-piperidin-3-il]-metanol (adquirido en Activate Scientific; 25 g; 0,11 mol; 1,00 eq.) y acetato de potasio (33 g; 0,33 mol; 3,00 eq.) en ácido acético (75 ml) se calentó en el microondas durante 10 min a 200 °C (Nota: 3 g x 10 lotes). Tras finalizar la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (10 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (200 ml) y con una solución de salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto intermedio acetato de 6-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridazin-3-ilo. Se disolvió en THF (75 ml), MeOH (50,00 ml) y agua (25,00 ml), se añadió hidróxido sódico (13,2 g; 0,33 ml; 3,00 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con ácido cítrico (solución al 10 %) hasta pH = 2-3 y se extrajo con diclorometano (5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas lavaron con una solución de salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como una goma de color marrón (20 g; 87 %). CL/EM: (método A) 210,2 (M+H), tR. 2,5 min; 79,3 % (máx.).

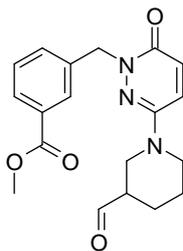
Compuesto intermedio 26: éster metílico del ácido 3-[3-(3-oxiranil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico

Eta 1: éster metílico del ácido 3-[3-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



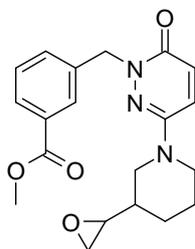
20 Una solución de 6-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-2H-piridazin-3-ona (20 g; 95,58 mmol; 1,00 eq.), carbonato de cesio (31,5 g; 95,6 mmol; 1,00 eq.) y éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (21,9 g; 95,6 mmol; 1,00 eq.) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (100 ml) se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató con agua con hielo (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml), una solución de salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:MeOH, 99:1) permitió obtener el compuesto del título como una goma de color amarillo (16 g; 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,90 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 10,5, Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49-6,50 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,73-3,54 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,69-2,40 (m, 1H), 2,16 (t, J = 8,12 Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H). CL/EM: (método A) 358,3 (M+H), tR. 3,4 min; 88,2 % (máx.). 88,6 % (254 nm).

Eta 2: éster metílico del ácido 3-[3-(3-formil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



A una solución en agitación de éster metílico del ácido 33-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico (16 g; 39,39 mmol; 1,00 eq.) en DCM (320 ml) se añadió lentamente 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona (25,8 g; 59,1 mmol; 1,50 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y se inactivó con una solución de tiosulfato sódico sat. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml), una solución de salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, 99:1) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (16 g; 36 %). CL/EM: (método A) 356,0 (M+H), tR. 3,5 min; 71,9 % (máx.); 80,2 % (254 nm).

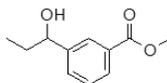
10 **Etapla 3:** éster metílico del ácido 3-[3-(3-oxiranil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico



Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (5,05 g; 22,4754 mmol; 1,50 eq.) a una suspensión de hidruro sódico (0,90 g; 22,48 mmol; 1,50 eq.) en DMSO (112,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de una solución de éster metílico del ácido 3-[3-(3-formil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico (7,50 g; 15 mmol; 1,00 eq.) en DMSO (37,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h y se inactivó con agua fría (250 ml). A continuación, se extrajo con acetato de etilo (5 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml), una solución de salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM: MeOH, 99:1) permitió obtener el compuesto del título como una goma de color marrón (2 g; 13 %). CL/EM: (método A) 370,0 (M+H), tR. 5,2 min; 36,0 % (máx.).

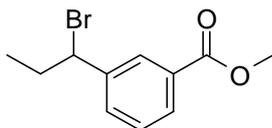
Compuesto intermedio 27: éster metílico del ácido 3-[1-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-propil]-benzoico

Etapla 1: éster metílico del ácido 3-(1-hidroxi-propil)-benzoico



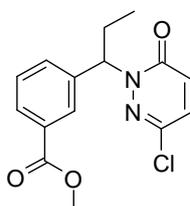
Se añadió borohidruro sódico (1,49 g; 38,5 mmol; 1,30 eq.) a una solución en agitación de éster metílico del ácido 3-propionil-benzoico (5,70 g; 29,65 mmol; 1,00 eq.) en metanol seco (114 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó de nuevo a TA y se agitó durante 16 h. Se inactivó con agua (50 ml). El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:éter de pet., 20:80) permitió obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (3,0 g; 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,93 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,64-1,57 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapla 2: éster metílico del ácido 3-(1-bromo-propil)-benzoico



5 Se añadió tribromuro de fósforo (1,32 ml; 13,9 mmol; 0,90 eq.) a una solución en agitación de éster metílico del ácido 3-(1-hidroxi-propil)-benzoico (3,0 g; 15,44 mmol; 1,00 eq.) en DCM seco (30 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, a continuación se vertió en una solución fría de NaHCO₃ sat. (100 ml), se atemperó a TA y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón (2,62 g; 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,76 (dd, J₁ = 7,8, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

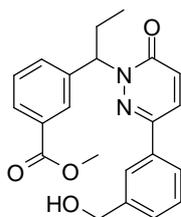
10 **Etapla 3:** éster metílico del ácido 3-[1-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-propil]-benzoico



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 26, a partir de 6cloro-piridazin-3-ol (1,34 g; 10,19 mmol; 1,00 eq.) y éster metílico del ácido 3-(1-bromo-propil)-benzoico (2,62 g; 10,2 mmol; 1,00 eq.) como una goma de color marrón (2,50 g; 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,93 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL/EM: (método A) 307,0 (M+H), tR. 4,5 min; 97,0 % (máx.); 98,0 % (254 nm).

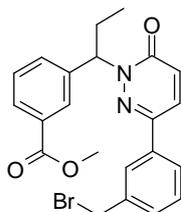
Compuesto intermedio 28: éster metílico del ácido 3-{1-[3-(3-bromometil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-propil}-benzoico

20 **Etapla 1:** éster metílico del ácido 3-{1-[3-(3-hidroximetil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-propil}-benzoico:



25 A una solución brevemente degaseada de éster metílico del ácido 3-[1-(3-cloro-6-oxo-6H-piridazin-1-il)-propil]-benzoico (2,50 g; 7,91 mmol; 1,00 eq.) en una mezcla de 1,2-dimetoxi-etano (25 ml) y agua (5 ml) se añadió ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (1,44 g; 9,49 mmol; 1,20 eq.), carbonato sódico (2,57 g; 23,7 mmol; 3,00 eq.) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,83 g; 3,95 mmol; 0,50 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 h en un tubo sellado. Después, se enfrió a TA y se filtró a través de un relleno de celite. El celite se lavó con MeOH/CHCl₃ (1:1, 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y (2 x 50 ml) una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró para obtener el compuesto del título como una goma de color marrón (3,2 g; 82 %). CL/EM: (método A) 379,0 (M+H), tR. 4,1 min; 77,0 % (máx.); 88,0 % (254 nm).

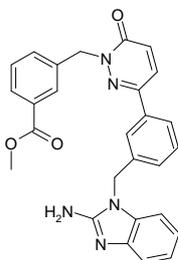
30 **Etapla 2:** éster metílico del ácido 3-{1-[3-(3-bromometil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-propil}-benzoico



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 27 a partir de éster metílico del ácido 3-{1-[3-(3-hidroximetil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-propil}-benzoico (3,20 g; 6,5 mmol; 1,00 eq.) como un sólido blanquecino (1,90 g; 64 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1H), 8,04 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,08 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 0,86 (t, J = 7,20 Hz, 3H). CL/EM: (método A) 441,0 (M+H), tR. 5,3 min; 97,0 % (máx.); 98,0 % (254 nm).

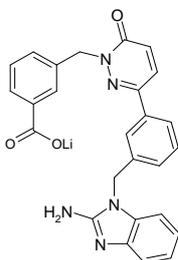
Ejemplo 1: 8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

Etapla 1: 3-((3-(3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H-il)metil)benzoato de metilo



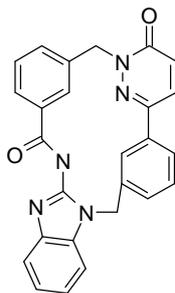
Una solución de 3-((3-(3-(bromometil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H-il)metil)benzoato de metilo (0,5 g; 1,2 mmol), carbonato de potasio (0,5 g; 3,6 mmol) y 2-amino-bencimidazol (0,05 g; 0,3 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 75 °C durante 12 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice del sólido resultante permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón (200 mg; 35 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (td, J = 7,64; 1,52 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 4H), 6,92 (dt, J = 7,66; 1,08 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,62 (sa, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). CL/EM: (método A) 466,2 (M+H), tR. 3,6 min; 88,0 % (máx.).

Etapla 2: 3-((3-(3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H-il)metil)benzoato de litio



Una solución de 3-((3-(3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H-il)metil)benzoato de metilo (195 mg; 0,4 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (34 mg; 0,8 mmol) en THF:agua (10 ml, 1:2) se agitó a TA durante 12 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida y se obtuvo la mezcla azeotrópica del residuo con tolueno para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (150 mg; 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99-7,92 (m, 3H), 7,74 (t, J = 8,36 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,12 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (s a, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,26 (s, 2H). CL/EM: (método A) 452,2 (M+H), tR. 3,1 min; 85,6 % (máx.).

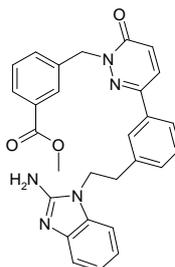
Etapla 3: formación de 8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 Se añadió N-metil morfolina (0,34 ml; 13,4 mmol) a una solución de 3-((3-(3-((2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de litio (150 mg; 0,33 mmol) en DMF (33 ml) mantenida a 0 °C. A continuación se añadió 1-hidroxi benzotriazol (49 mg; 0,36 mmol) y HBTU (144 mg; 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se inactivó con agua y, después, el solvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (22mg; 26 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,65 (s a, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,01-7,85 (m, 3H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 4H). CL/EM: (método A) 434,2 (M+H), tR. 4,1 min; 95,7 % (máx.); 95,7 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,3 min; 94,8 % (máx.); 95,7 % (254 nm).

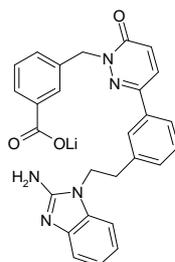
Ejemplo 2: 6,14,16,23,32- pentaazahexaciclo[24.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}.0^{17,22}]dotriaconta-1(30),2(32),3,8,10,12(31),15,17(22),18,20,26,28-dodecaeno-5,13-diona

15 **Etapa 1:** éster metílico del ácido 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



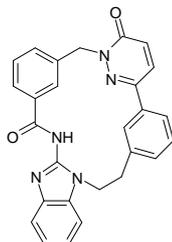
20 Se añadió 2-amino bencimidazol (0,385 g; 2,89 mmol) sobre una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 138 mg; 3,47 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. Se añadió una solución de éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfonilo)etil]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico (1,5 g; 2,89 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. El DMF se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación de este producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el producto del título como un sólido de color amarillo (1,5 g; 41 %). CL/EM: (método A) 480,3 (M+H), tR. 3,75 min.

25 **Etapa 2:** formación de 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 como un sólido de color amarillo (1,4 g; 98 %). CL/EM: (método A) 466,2 (M+H), tR. 3,28 min.

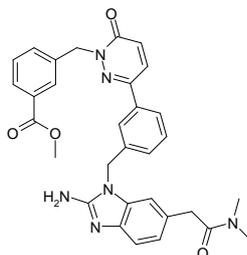
Etapa 3: formación de 6,14,16,23,32- pentaazahexaciclo[24.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}.0^{17,22}]dotriaconta-1(30),2(32),3,8,10,12(31),15,17(22),18,20,26,28-dodecaeno-5,13-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 como un sólido blanquecino (300 mg; 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,78 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H) 3,04 (s, 2H). CL/EM: (método A) 448,2 (M+H), tR. 4,52 min; 95,94 % (máx.); 93,93 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 4,53 min; 94,06 % (máx.); 94,0 % (254 nm).

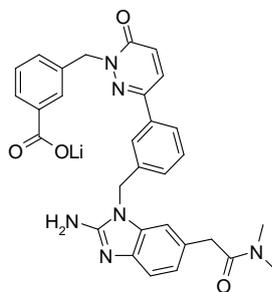
10 **Ejemplos 3a y 3b:** 2-{18,26-dioxo-8,15,17,25,29- pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-11-il}-N,N-dimetilacetamida y 2-{18,26-dioxo-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27- dodecaeno-12-il}-N,N-dimetilacetamida

15 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-6-dimetilcarbamoilmetil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo 6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico y éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-5-dimetilcarbamoilmetil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



20 Los compuestos del título se obtuvieron a partir de 3-((3-(3-(bromometil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo y 2-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N,N-dimetilacetamida como mezcla de regioisómeros siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1 como un sólido de color marrón (500 mg; 34 %). CL/EM: (método A) 551,2 (M+H), tR. 3,31; 3,39 min.

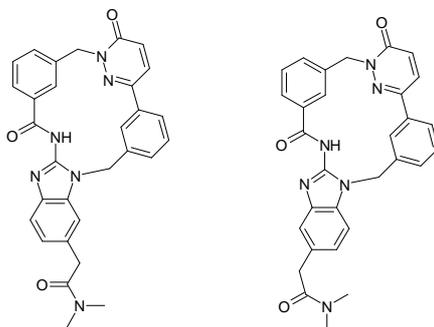
Etapa 2: formación de 3-{3-[3-(2-amino-6-dimetilcarbamoilmetil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio y 3-{3-[3-(2-amino-5-dimetilcarbamoilmetil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



25 Los compuestos del título se obtuvieron a partir de la mezcla de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-6-dimetilcarbamoilmetil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo 6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico y éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-5-dimetilcarbamoilmetil-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como mezcla de regioisómeros siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 como un sólido de color amarillo (500 mg, 98 %). CL/EM: (método A) 537,3 (M+H), tR. 2,81; 2,90 min.

30

Etapa 3: formación de 2-{18,26-dioxo-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-11-il)-N,N-dimetilacetamida y 2-{18,26-dioxo-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-12-il)-N,N-dimetilacetamida



5

Los compuestos del título se obtuvieron a partir de la mezcla de 3-{3-[3-(2-amino-6-dimetilcarbamoilmetilbenzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio y 3-{3-[3-(2-amino-5-dimetilcarbamoilmetilbenzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como mezcla de regioisómeros siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 como un sólido de color blanco (57 mg, 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12,59 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,99 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). CL/EM: (método A) 519,2 (M+H), tR. 3,56; 3,62 min, HPCL: (método A), tR. 3,54; 3,60 min; 51,8 %; 46,3 % (máx.); 53,5 %; 44,6 % (254 nm).

10

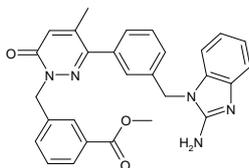
Los dos isómeros se separaron mediante HPLC PREP usando una columna Chiralpak (250 × 20 mm; 5 u) con MeOH:THF:DEA 80:20:0,1 como eluyente. Primer compuesto en eluir: 14,37 min (ej. 3a); segundo compuesto en eluir: 17,49 min (ej. 3b).

15

Ejemplo 4: 28-metil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

20

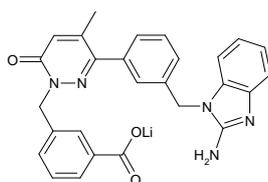
Etapa 1: éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



25

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(3-bromometil-fenil)-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico y 2-aminobencimidazol como un sólido de color marrón (300 mg; 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,84 (t, J = 6,76 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM: (método A) 480,2 (M+H), tR. 3,62 min; 90,12 % (máx.).

Etapa 2: formación de 3-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio

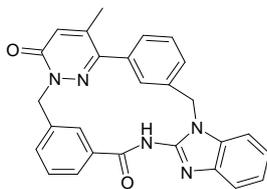


30

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 como un sólido de color amarillo (300 mg; 98 %). CL/EM: (método A) 466,2 (M+H), tR. 3,24 min.

ES 2 639 717 T3

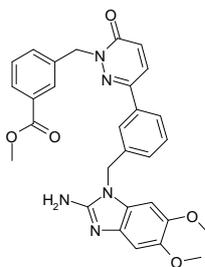
Etapa 3: formación de 28-metil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 2 a partir de 3-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido de color marrón (79 mg; 29 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,26 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,44 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,36 (s, 4H), 2,24 (s, 3H). CL/EM: (método A) 448,2 (M+H), tR. 3,94 min; 94,78 % (máx.); 95,53 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 4,15 min; 98,18 % (máx.); 98,47 % (254 nm).

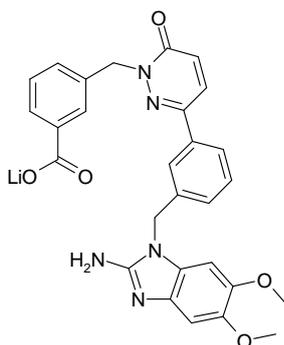
10 **Ejemplo 5:** 11,12-dimetoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-5,6-dimetoxi-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



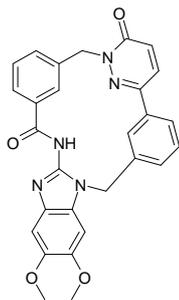
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 3-((3-(3-(bromometil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo y 5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-2-amina como un sólido de color marrón (500 mg; 44 %). CL/EM: (método A) 526,2 (M+H), tR. 3,54 min.

Etapa 2: formación de 3-{3-[3-(2-amino-5,6-dimetoxi-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-5,6-dimetoxi-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color marrón (500 mg; 98 %). CL/EM: (método A) 512,3 (M+H), tR. 3,05 min.

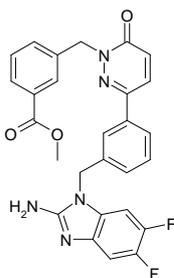
25 **Etapa 3:** Formación de 11,12-dimetoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[3-(2-amino-5,6-dimetoxi-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido de color amarillo (33 mg; 13 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,54 (s, 1H), 9,41 (s, 2H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). CL/EM: (método A) 494,0 (M+H), tR. 3,63 min; 95,04 % (máx.); 95,74 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 3,61 min; 94,62 % (máx.); 95,67 % (254 nm).

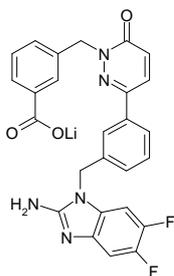
Ejemplo 6: 11,12-difluoro-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

10 **Etapa 1:** éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-5,6-difluoro-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



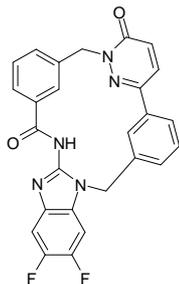
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 3-((3-(3-(bromometil)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo como un sólido de color marrón (400 mg; 24 %). CL/EM: (método A) 502,3 (M+H), tR. 4,13 min.

Etapa 2: formación de 3-{3-[3-(2-amino-5,6-difluoro-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-5,6-difluoro-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico (400 mg; 98 %). CL/EM: (método A) 488,3 (M+H), tR. 3,40 min.

Etapa 3: formación de 11,12-difluoro-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

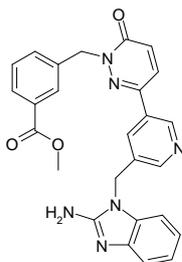


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de

5 3-{3-[3-(2-amino-5,6-difluoro-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (65 mg; 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,75 (s, 1H), 9,41 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 4H). CL/EM: (método A) 470,0 (M+H), tR. 4,61 min; 93,16 % (máx.); 91,23 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 4,53 min; 93,7 % (máx.); 93,2 % (254 nm).

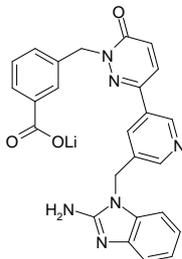
Ejemplo 7: 4,8,15,17,25,29-hexaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

10 **Etapla 1:** éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



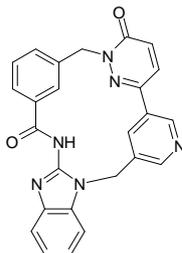
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 2 a partir de 2-aminobencimidazol y éster metílico del ácido 3-{6-oxo-3-[5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piridin-3-il]-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color beis (400 mg; 30 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,97 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,80 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). CL/EM: (método A) 467,2 (M+H), tR. 3,03 min; 80,03 % (máx.); 84,1 % (254 nm).

20 **Etapla 2:** formación de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color beis (400 mg; 98 %). CL/EM: (método A) 453,3 (M+H), tR. 2,63 min; 83,32 % (máx.); 69,3 % (254 nm).

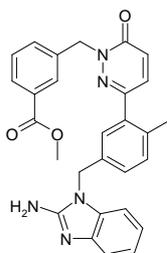
Etapla 3: formación de 4,8,15,17,25,29-hexaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-piridin-3-il]-6-oxo-6H-piridazin-1ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (129 mg; 25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,69 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,07 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 5,47 (s, 4H). CL/EM: (método A) 435,0 (M+H), tR. 4,48 min; 98,26 % (máx.); 98,94 % (254 nm) HPLC: (método A), tR. 3,00 min; 97,8 % (máx.); 97,8 % (254 nm).

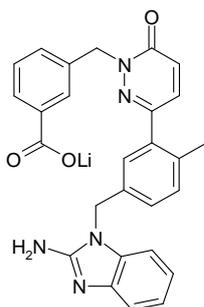
10 **Ejemplo 8: 3-metil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona**

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



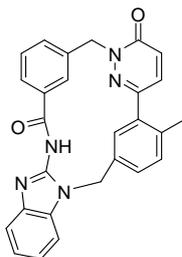
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido -[3-(5-bromometil-2-metil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico y 2-aminobencimidazol como un sólido de color amarillo (1,0 g; 47 %). CL/EM: (método A) 480,2 (M+H), tR. 3,79 min.

Etapa 2: formación de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color amarillo (100 mg; 98 %). CL/EM: (método A) 466,3 (M+H), tR. 3,32 min.

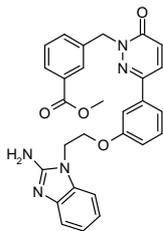
Etapa 3: formación de 3-metil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[5-(2-amino-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (19 mg; 13 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,52 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,60 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 5,38 (s, 4H), 2,42 (s, 3H). CL/EM: (método A) 448,0 (M+H), tR. 4,19 min; 94,2 % (máx.); 95,2 % (254 nm).

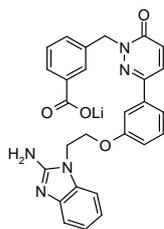
Ejemplo 9: 26-oxa-6,14,16,23,33-pentaazahexaciclo[25.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}]₀^{15,23}.0^{17,22}]tritriacont-1(31),2(33),3,8,10,12(32),15,17,19,21,27,29-dodecaeno-5,13-diona

- 10 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzimidazol-1-il)-etoxi]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



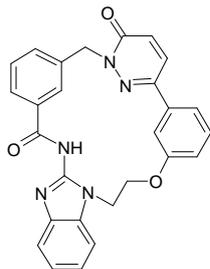
- 15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 2 a partir de 2-aminobenzimidazol y éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfonyloxi)-etoxi]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como un sólido de color marrón (1 g; 40 %). CL/EM: (método A) 496,2 (M+H), tR. 3,8 min.

Etapa 2: formación de 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzimidazol-1-il)-etoxi]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio



- 20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzimidazol-1-il)-etoxi]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como un sólido de color marrón (450 mg; 94/). CL/EM: (método A) 482,2 (M+H), tR. 3,3 min.

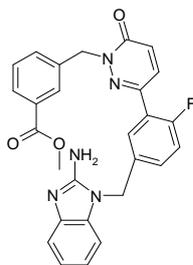
Etapa 3: formación de 26-oxa-6,14,16,23,33-pentaazahexaciclo[25.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}]₀^{17,22}]tritriacont-1(31),2(33),3,8,10,12(32),15,17,19,21,27,29-dodecaeno-5,13-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etoxi]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio como un sólido blanquecino (46 mg; 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,89 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,64-4,60 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H). CL/EM: (método A) 464,0 (M+H), tR. 4,4 min; 95,4 % (máx.); 96,8 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,4 min; 96,5 % (máx.); 96,6 % (254 nm).

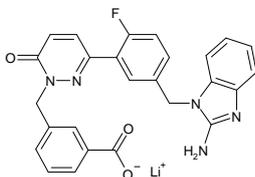
Ejemplo 10: 3-fluoro-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

10 **Etapa 1:** formación de 3-((3-(5-((2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo



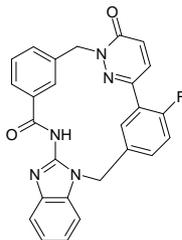
15 Una solución de 3-((3-(5-(bromometil)-2-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo (2 g; 4,65 mmol), carbonato de cesio (1,16 g; 3,6 mmol) y 3-amino-benzimidazol (475 mg; 3,6 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h. El DMF se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se trató con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice del producto sin procesar obtenido permitió obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (600 mg; 27 %). CL/EM: (método A) 484,0 (M+H), tR. 3,7 min.

20 **Etapa 2:** formación de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-6-oxo-6-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 3-((3-(5-((2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil)benzoato de metilo como un sólido blanquecino (600 mg; cuantitativo). CL/EM: (método A) 470,0 (M+H), tR. 3,2 min.

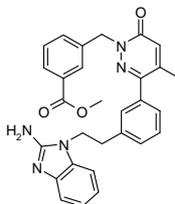
Etapa 3: formación de 3-fluoro-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}1^{19,23}0^{8,16}0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil]-6-oxo-6-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (38 mg; 10 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,63 (s, 1H), 9,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9,7 Hz, 1H) 5,39 (s, 4H). CL/EM: (método A) 452,2 (M+H), tR. 4,4 min; 97,5 % (máx.); 97,6 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,4 min; 98,1 % (máx.); 97,9 % (254 nm).

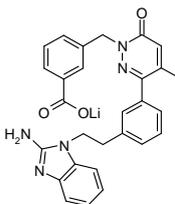
Ejemplo 11: 3-metil-6,14,16,23,32-pentaazahexaciclo[24.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}.0^{17,22}]dotriaconta-1(30),2(32),3,8,10,12(31),15,17,19,21,26,28-dodecaeno-5,13-diona

10 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-fenil}-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



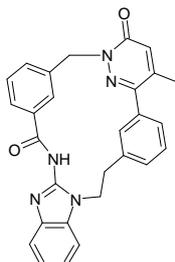
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 2 a partir de 2-aminobencimidazol y éster metílico del ácido 3-(4-metil-6-oxo-3-{3-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-fenil}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como una goma de color marrón (600 mg; 60 %). CL/EM: (método A) 494,0 (M+H), tR. 3,7 min; 68,0 % (máx.).

Etapa 2: formación de 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-fenil}-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-fenil}-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como un sólido de color marrón (300 mg; 50 %). CL/EM: (método A) 480,0 (M+H), tR. 3,3 min.

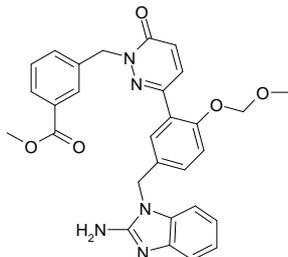
Etapa 3: formación de 3-metil-6,14,16,23,32-pentaazahexaciclo[24.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}.0^{17,22}]dotriaconta-1(30),2(32),3,8,10,12(31),15,17,19,21,26,28-dodecaeno-5,13-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-fenil}-4-metil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio como un sólido blanquecino (51 mg; 21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,83 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 2H), 6,86 (d, J = 1,16 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,61-4,57 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). CL/EM: (método C) 462,3 (M+H), tR. 9,3 min; 97,6 % (máx.); 95,9 % (254 nm). HPLC: (método C) tR. 9,1 min; 97,5 % (máx.); 96,2 % (254 nm).

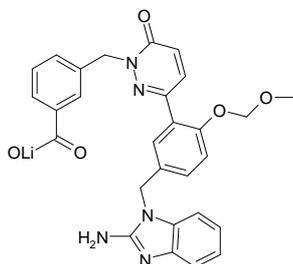
Ejemplo 12: 3-hidroxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

10 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoximetoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



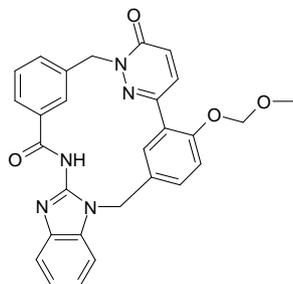
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 2 a partir de 2-aminobenzimidazol y éster metílico del ácido 3-{3-[2-metoximetoxi-5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como una goma de color marrón (500 mg; 27 %). CL/EM: (método A) 526,0 (M+H), tR. 3,68 min.

Etapa 2: formación de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoximetoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



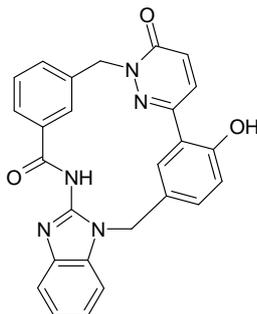
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoximetoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color amarillo (400 mg; 83 %). CL/EM: (método A) 512,0 (M+H), tR. 3,24 min.

Etapa 3: formación de 3-(metoximetoxi)-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoximetoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (50 mg; 13 %). CL/EM: (método A) 494,0 (M+H), tR. 4,23 min; 85,5 % (máx.).

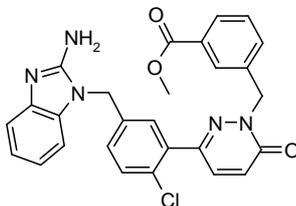
Etapa 4: formación de 3-hidroxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) lentamente a una solución de 3-(metoximetoxi)-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona (50 mg) en THF (7 ml) mantenida a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se dejó atemperar hasta TA y se agitó durante 1 h. Se añadió agua, el dioxano se eliminó a presión reducida y la fase resultante se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el
10 compuesto del título como un sólido de color beis (6 mg; 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,59 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,43 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,94 (s, 4H). CL/EM: (método A) 450,0 (M+H), tR. 3,65 min; 92,87 % (máx.); 93,11 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 3,65 min; 93,4 % (máx.); 94,5 % (254 nm).

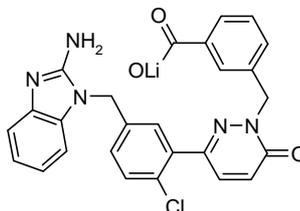
Ejemplo 13: 3-cloro-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona
15

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-cloro-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



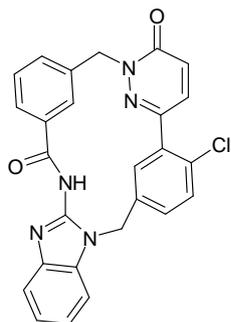
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 2 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[2-cloro-5-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como una goma de color marrón (1,3 g; 56 %). CL/EM: (método A) 500,0 (M+H), tR. 3,8 min; 22,0 % (máx.).

Etapa 2: formación de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-cloro-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-cloro-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico como un sólido de color beis (1,0 g; 79 %). CL/EM: (método A) 486,0 (M+H), tR. 3,8 min.

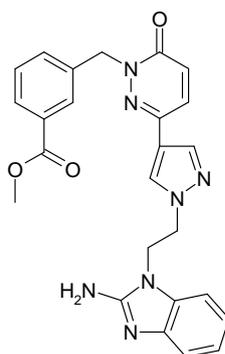
Etapa 3: formación de 3-cloro-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-cloro-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (38 mg; 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,55 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,91-7,83 (m, 3H), 7,59 (d, J = 8,12 Hz, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 5,60-5,21 (m, 4H). CL/EM: (método A) 468,0 (M+H), tR. 4,4 min; 96,8 % (máx.); 97,6 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,31 min; 92,6 % (máx.); 94,5 % (254 nm).

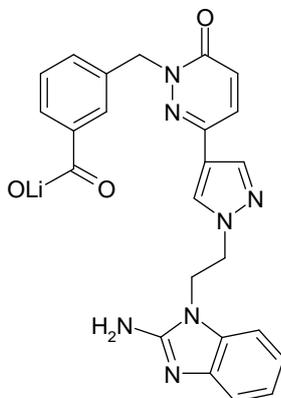
Ejemplo 14: 4,5,8,15,17,25,29-heptaazahexaciclo[23.3.1.12,5.119,23.08,16.09,14]hentriaconta-1(29),2(31),3,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-undecaeno-18,26-diona

10 **Etapa 1:** formación de éster metílico del ácido 3-(3-{1-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico



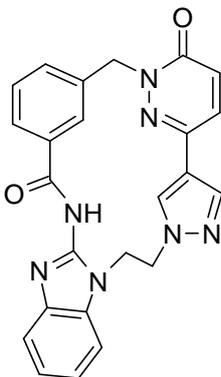
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 2 a partir de éster metílico del ácido 3-(6-oxo-3-{1-[2-(tolueno-4-sulfonilo-xi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como un sólido de color marrón (0,95 g; 37 %). CL/EM: (método A) 470,2 (M+H), tR. 3,17 min.

Etapa 2: formación de 3-(3-{1-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-(3-{1-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoico como un sólido de color marrón (0,4 g; 83 %). CL/EM: (método A) 456,2 (M+H), tR. 2,75 min.

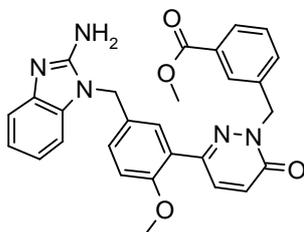
Etapa 3: formación de 4,5,8,15,17,25,29-heptaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,5}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-undecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-(3-(1-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-etil]-1H-pirazol-4-il]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de litio como un sólido blanquecino (7,8 mg; 8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,75 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 10,72; 7,28 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, J = 9,52 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,71 (s, 2H). CL/EM: (método A) 438,0 (M+H), tR. 3,22 min; 95,83 % (máx.); 95,99 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 3,29 min; 96,2 % (máx.); 95,7 % (254 nm).

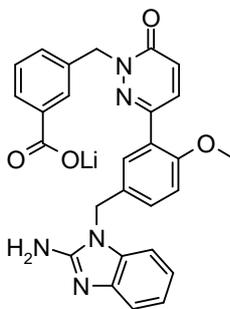
Ejemplo 15: 3-metoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



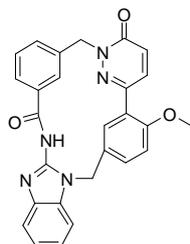
15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 10 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(5-bromometil-2-metoxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido de color marrón (1,0 g; 59 %). CL/EM: (método A) 496,2 (M+H), tR. 3,7 min.

Etapa 2: formación de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico como un sólido blanquecino (400 mg; 40 %). CL/EM: (método A) 482,0 (M+H), tR. 3,2 min.

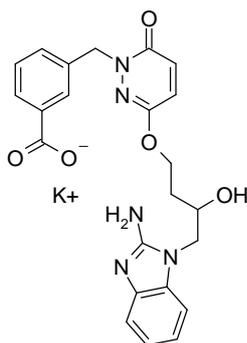
Etapa 3: formación de 3-metoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 3-{3-[5-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio como un sólido blanquecino (37 mg; 23 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,57 (s, 1H), 9,28 (d, J = 7,08 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,70-5,10 (m, 4H), 3,86 (s, 3H). CL/EM: (método A) 464,0 (M+H), tR. 4,1 min; 98,8 % (máx.); 99,2 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,2 min; 97,1 % (máx.); 97,3 % (254 nm).

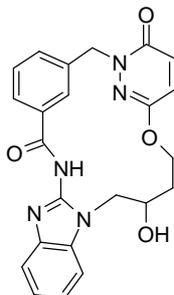
Ejemplo 18: 20-hidroxi-23-oxa-1,9,11,18,28- pentaazapentaciclo[22.3.1.1^{3,7}.0^{10,18}.0^{12,17}]nonacosa-3,5,7(29),10,12(17),13,15,24(28),25-nonaeno-8,27-diona

Etapa 1: formación de acetato 3-{3-[4-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-3-hidroxi-butoxi]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico de potasio



15 Se añadieron los sedimentos de hidróxido de potasio a una solución en agitación de éster metílico del ácido 3-[3-(2-oxiranil-etoxi)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico (0,45 g; 1,36 mmol) y 2-aminobencimidazol (0,18 g; 1,36 mmol) en metanol/agua (7:3; 10 ml). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se eliminó el agua residual mediante codestilación con tolueno a partir del sólido resultante. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color beis (600 mg, 98 %). CL/EM: (método A) 450,0 (M+H).

Etapa 2: formación de 20-hidroxi-23-oxa-1,9,11,18,28- pentaazapentaciclo[22.3.1.1^{3,7}.0^{10,18}.0^{12,17}]nonacosa-3,5,7(29),10,12(17),13,15,24(28),25-nonaeno-8,27-diona

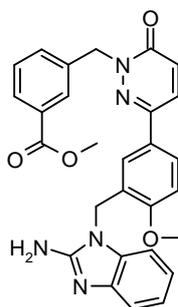


25 Se añadió lentamente una solución de acetato 3-{3-[4-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-3-hidroxi-butoxi]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico de potasio (200 mg; 0,44 mmol) en DMF (20 ml) a una solución de HATU (0,51 g; 1,33 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,18 g; 1,33 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,05 g; 0,44 mmol) y N,N-

diisopropiletilamina (0,6 ml; 3,5 mmol) en DMF seco (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 h, se concentró a presión reducida y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido cítrico acuoso (10 % p/v), seguido de NaHCO₃, agua y salmuera, se concentró, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (13 mg; 7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,71 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,44 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 13,96 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 4,92 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 13,92 Hz, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H). CL/EM: (método A) 432,0 (M+H), tR. 2,9 min; 94,7 % (máx.); 94,8 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 3,1 min; 96,8 % (máx.); 96,5 % (254 nm).

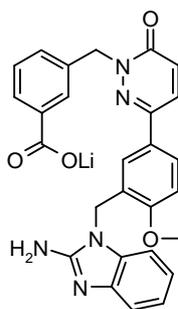
Ejemplo 19: 5-metoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona

Etapa 1: formación de éster metílico del ácido 3-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-4-metoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoico



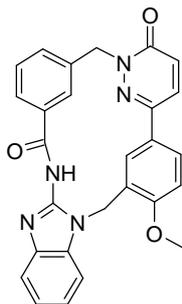
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1 como un sólido de color marrón (1 g; 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92-7,92 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,6; 2,2Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,02-6,80 (m, 3H), 6,79 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,58 (sa, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). CL/EM: (método A) 496,0 (M+H), tR. 3,7 min.

Etapa 2: formación de 3-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-4-metoxi-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-benzoato de litio



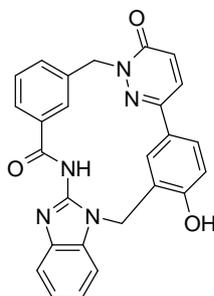
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 2 como un sólido de color marrón pálido (800 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,51 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,47-7,47 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,75 (sa, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). CL/EM: (método A) 482,0 (M+H).

Etapa 3: formación de 5-metoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 3 del ejemplo 1 como un sólido blanquecino (200 mg; 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,75 (s, 1H), 9,38 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 6,24; 2,36 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,38 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,83 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96,87 %; (254 nm) 96,29 %; tR (min) 4,48; EM: (ESI+) 464,2.

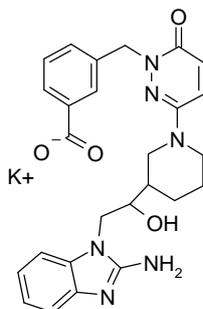
Ejemplo 20: 5-hidroxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona



10 A una solución en agitación de 5-metoxi-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19(30),20,22,27-dodecaeno-18,26-diona (0,1 g; 0,21 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se añadió borotribromuro (0,64 ml; 0,64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice para obtener el compuesto del título como un sólido de color blando (20 mg; 22 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,74 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,42-9,38 (m, 2H), 8,01-7,86 (m, 3H), 7,65-7,20 (m, 6H), 6,94-6,83 (m, 2H), 6,01-5,93 (m, 1H), 5,48-5,31 (m, 2H), 5,01-4,96 (m, 1H). CL/EM: (método A) 450,2 (M+H), tR. 3,8 min; 93,3 % (máx.); 93,3 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 3,7 min; 94,1 % (máx.); 93,0 % (254 nm).

20 **Ejemplos 32a y 32b: 25-hidroxi-1,6,14,16,23,32-hexaazahexaciclo[24.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}.0^{17,22}]dotriaconta-2(32),3,8(31),9,11,15,17(22),18,20-nonaeno-5,13-diona cis y trans**

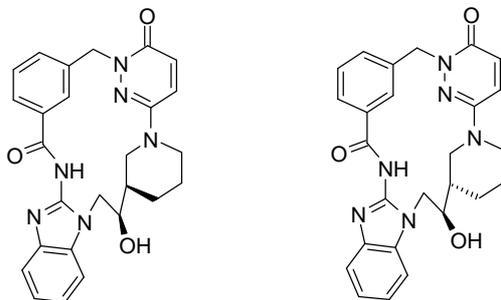
Etapas 1: formación de 3-(3-{3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-1-hidroxi-etil]-piperidin-1-il}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de potasio



25 El compuesto del título se obtuvo siguiente el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 18 a partir de éster metílico del ácido 3-[3-(3-oxiranil-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico (2,00 g; 1,95 mmol; 1,00 eq.) y

1H-benzoimidazol-2-ilamina (259 mg; 1,95 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color marrón. (1,2 g; 78 %). CL/EM: (método A) 489,2 (M+H), tR. 2,8 + 3,0 min; 25,9 + 37,4 % (máx.); 29,0 + 41,0 % (254 nm).

Etapa 2: formación de 25-hidroxi-1,6,14,16,23,32-hexaazahexaciclo[24.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,23}.0^{17,22}]dotriaconta-2(32),3,8(31),9,11,15,17(22),18,20-nonaeno-5,13-diona cis y trans cis y trans



5

Se añadió gota a gota una solución de 3-(3-(3-[2-(2-amino-benzoimidazol-1-il)-1-hidroxi-etil]-piperidin-1-il)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-benzoato de potasio MF (60 ml) durante un periodo de 5 h a una solución en agitación de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,06 g; 7,61 mmol; 5,00 eq.), HATU (2,90 g; 7,61 mmol; 5,00 eq.), N,N-diisopropiletilamina (2,69 ml; 15,2 mmol; 10,00 eq.) y DMAP (0,19 g; 1,52 mmol; 1,00 eq.), en DMF (1140 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA y se concentró a presión reducida. El resto sólido se lavó con agua (3 x 50 ml) y se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (MeOH:DCM, gradiente del 2 al 4 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino. (180 mg; 16 %, mezcla de isómeros cis y trans). CL/EM: (método A) 471,0 (M+H), tR. 3,2 + 3,4 min; 27,0 + 38,0 % (máx.); 31,0 + + 40,0 % (254 nm). A continuación, los dos isómeros se separaron mediante HPLC prep. (método: Kromosil c18 (19 x 250) mm; 10 micrómetros; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua B: Metanol; caudal: 12 ml/min):

10

15

Primer isómero eluido: goma de color marrón, (8 mg, 6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,69 (s, 1H), 8,85 (sa, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,52-5,30 (m, 1H), 5,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,74-4,48 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,11 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,50-1,38 (m, 1H). CL/EM: (método A) 471,0 (M+H), tR. 4,8 min; 93,3 % (máx.); 93,5 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 4,7 min; 92,7 % (máx.); 93,9 % (254 nm).

20

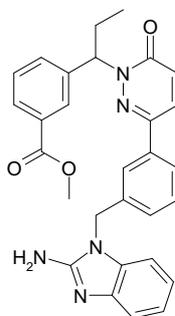
25

Segundo isómero eluido: sólido blanco (16 mg, 12 %) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,70 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,49-5,21 (m, 1H), 5,15-5,01 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,64-4,21 (m, 1H), 4,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 1,81-1,81 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,41-1,25 (m, 1H). CL/EM: (método A) 471,0 (M+H), tR. 4,8 min; 91,8 % (máx.); 91,8 % (254 nm). HPLC: (método A), tR. 4,7 min; 91,0 % (máx.); 91,8 % (254 nm).

Ejemplos 36a y 36b: R y S 24-etil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19,21,23(30),27-dodecaeno-18,26-diona

Etapa 1: formación de 3-(1-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-

30



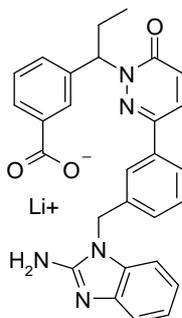
35

Una solución de éster metílico del ácido 3-(1-[3-(3-bromometil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-propil)-benzoico (1,90 g; 4,1761 mmol; 1,00 eq.), carbonato de cesio (4,12 g; 12,5284 mmol; 3,00 eq.) y 1H-benzoimidazol-2-ilamina (0,56 g; 4,1761 mmol; 1,00 eq.) en DMF (13,3 ml) se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 h. La masa de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), se

ES 2 639 717 T3

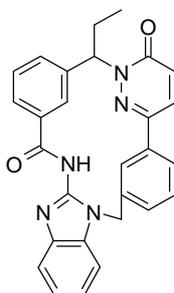
secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (MeOH:DCM, 5:95) permitió obtener el compuesto del título como una espuma blanquecina. (600 mg; 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15-7,92 (m, 2H), 7,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,02 (t, J = 6,68 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 0,8 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL/EM: (método A) 494,2 (M+H), tR. 4,0 min; 94,2 % (máx.); 94,5 % (254 nm).

Etapa 2: formación de 3-(1-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-il}-propil)-benzoato de litio



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 3 a partir de éster metílico del ácido 3-(1-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-il}-propil)-benzoico (600 mg; 1,15 mmol; 1,00 eq.) como un sólido de color blanco (500 mg; 84 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,14 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,73-7,39 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,98 (t, J = 8,56 Hz, 1H), 5,45-5,32 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 0,77 (t, J = 7,20 Hz, 3H). CL/EM: (método A) 480,2 (M+H), tR. 3,5 min; 93,7 % (máx.); 92,6 % (254 nm).

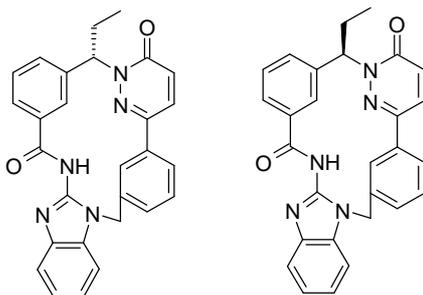
Etapa 3: formación de 24-etil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19,21,23(30),27-dodecaeno-18,26-diona



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 32 a partir de 3-(1-{3-[3-(2-amino-benzoimidazol-1-ilmetil)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-il}-propil)-benzoato de litio (0,50 g; 0,97 mmol; 1,00 eq.) como un sólido blanquecino (150 mg; 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,66 (s, 1H), 9,45 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 8,07-7,99 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 6,96 Hz, 1H), 5,50-5,38 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 0,9 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL/EM: (método A) 462,3 (M+H), tR. 4,6 min; 95,6 % (máx.); 97,7 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,5 min; 98,5 % (máx.); 98,2 % (254 nm).

Etapa 4: Separación quiral de 24-etil-8,15,17,25,29-pentaazahexaciclo[23.3.1.1^{2,6}.1^{19,23}.0^{8,16}.0^{9,14}]hentriaconta-1(29),2(31),3,5,9(14),10,12,15,19,21,23(30),27-dodecaeno-18,26-diona

ES 2 639 717 T3



Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC prep. quiral (método: Fase móvil: DEA al 0,1 % en hexano:etanol 60:40; columna Chiralpak IC (250 × 4,6) mm, 5 µm. CAUDAL: 1 ml/min):

5 Primer isómero eluido: sólido blanquecino (8 mg, 16 %) CL/EM: (método A) 462,0 (M+H), tR. 4,6 min; 99,8 % (máx.); 99,7 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,5 min; 99,4 % (máx.); 99,6 % (254 nm).

Segundo isómero eluido: sólido blanquecino (8 mg, 16 %) CL/EM: (método A) 462,0 (M+H), tR. 4,6 min; 99,4 % (máx.); 99,6 % (254 nm). HPLC: (método A) tR. 4,5 min; 99,2 % (máx.); 99,8 % (254 nm).

Los ejemplos descritos en la tabla 1 se prepararon siguiendo protocolos similares.

Tabla 1: descripción analítica

Compuesto ejemplo	Descripción
16	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,66 (s, 1H), 9,35; 9,27 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,12 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,76 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 5,47 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 95,09 %; (254 nm) 94,5 %; tR (min) 3,1; EM: (ESI+) 435,2.
17	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,84 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 1,03 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,21 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 95,15 %; tR (min) 5,39; EM: (ESI+) 464.
21	Sólido de color marrón: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,84 (m, 2H), 9,42 (m, 2H), 8,47 (s, 0,5H), 8,04 (m, 3,5H), 7,92 (d, J = 7,00 Hz; 0,5H), 7,84 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,80 Hz; 0,5H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,28 Hz; 1H), 7,42 (m, 2H), (7,00; 6,98) (s, 1H), 5,46 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 92,13 %; (254 nm) 94,31 %; tR (min) 3,64; EM: (ESI+) 478.
22	Sólido de color amarillo: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,60 Hz; 1H), 7,50 (d, J = 7,56 Hz; 1H), 7,38 (t, J = 8,56 Hz; 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,53 Hz, 1H), 5,46 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,02 %; (254 nm) 97,22 %; tR (min) 3,06; EM: (ESI+) 498,2.
23	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,66 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 7,99 (M, 6H), 7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,68 Hz, 0,5H), 7,64 (d, J = 7,40 Hz; 0,5H), 7,56 (d, J = 6,92 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,20; 0,5 H), 7,11 (d, J = 8,16 Hz; 0,5 H), 6,99 (d, J = 9,64 Hz; 1H), 5,40 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,94 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 99,8 %; (254 nm) 99,64 %; tR (min) 2,96; EM: (ESI+) 477,2.
24	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,66 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,60 Hz; 1H), 7,54 (d, J = 7,44 Hz; 1H), 7,46 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,96 Hz; 1H), 7,21 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,68 Hz; 1H), 6,42 (m, 1H), 5,45 (m, 2H), 1,83 (d, J = 6,92 Hz; 3H). HPLC (máx. absor.) 98,66 %; (254 nm) 98,43 %; tR (min) 4,29; EM: (ESI+) 448.
25	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,59 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 7,99 (m, 5H), 7,68, 7,64 (d, J = 7,0; 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,28 Hz; 1H), 7,41 (, 3H), 7,15; 7,12 (d, J = 8,20; 7,04 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,92 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,86 (t, J = 7,24 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 1,81, 1,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 95,8 %; (254 nm) 96,47 %; tR (min) 3,44; EM: (ESI+) 519.
26	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,61 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,36 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,27 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,66 %; (254 nm) 98,83 %; tR (min) 3,47; EM: (ESI+) 452.

ES 2 639 717 T3

Compuesto ejemplo	Descripción
27	Sólido de color marrón: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,63 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,52 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,44 Hz, 0,5H), 7,17 (d, J = 7,64 Hz, 0,5H), 6,99 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 90,47 %; (254 nm) 90,32 %; tR (min) 3,11; EM: (ESI+) 533,3.
28	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,61 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,64 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,64 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,36, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,52 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,2 %; (254 nm) 98,64 %; tR (min) 3,14; EM: (ESI+) 466.
29	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,55 (s, 1H), 9,41 (s, 2H), 8,01 (t, J = 8,40 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,80 Hz, 0,5H), 7,82 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,52 Hz, 0,5H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,24 Hz, 0,5H), 7,41 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,24 Hz, 0,5H), 7,34 (m, 0,5H), 7,08 (m, 0,5 H), 6,98 (d, J = 9,68 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,60 Hz, 0,5H), 6,81 (d, J = 8,60 Hz, 0,5H), 5,37 (m, 4H), (3,88, 3,75) (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97,82 %; (254 nm) 97,91 %; tR (min) 4,64; EM: (ESI+) 464.
30	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,66 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,44 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 97,89 %; (254 nm) 97,45 %; tR (min) 3,2; EM: (ESI+) 446.
31	Goma de color marrón: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,46 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,41 (m, 2H), 8,03 (d, J = 9,80 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 0,5H), 6,98 (s, 0,5H), 6,68 (s, 0,5H), 6,66 (s, 0,5H), 5,32 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 93,45 %; (254 nm) 93,00 %; tR (min) 3,39; EM: (ESI+) 450,2.
33	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,68 (s, 1H), 9,27 (d, J = 6,08 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,98 (dd, J1 = 7,78 Hz, J2 = 1,20 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,33 (s, 0,5H), 7,10 (s, 0,5H), 6,90 (m, 2H), 5,31 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), (3,86, 3,77) (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,28 %; (254 nm) 99,39 %; tR (min) 3,31; EM: (ESI+) 468.
34	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 8,96 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,40 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,94 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,26 (m, 2H), 4,81 (dd, J = 10,88, 4,12 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 13,44 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,02 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 97,16 %; (254 nm) 97,59 %; tR (min) 2,79; EM: (ESI+) 414,2.
35	Sólido de color amarillo: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,55 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93 (dd, J1 = 7,76 Hz, J2 = 1,32 Hz, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,80 Hz, 0,5H), 6,79 (d, J = 8,68 Hz, 0,5H), 5,31 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), (3,79; 3,76) (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 94,18 %; (254 nm) 92,08 %; tR (min) 2,99; EM: (ESI+) 462.
37	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,79 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,72 Hz, 1H), (7,93; 7,90) (s, 1H), 7,68 (dd, J1 = 8,54 Hz, J2 = 2,20 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,60 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 9,68 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,62 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,80 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 96,83 %; (254 nm) 96,59 %; tR (min) 4,49; EM: (ESI+) 477,8.
38	Sólido de color marrón: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,79 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,85; 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 6,20 Hz, 2H), 7,49 (dd, J1 = 8,44 Hz, J2 = 2,24 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,52 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,99; 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,36 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,60 (t, J = 8,08 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 7,84 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,8 %; (254 nm) 98,67 %; tR (min) 3,79; EM: (ESI+) 464.
39	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,71 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,80 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,64 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,12 Hz, 1H), 5,39 (s, 4H), 2,11 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,97 %; (254 nm) 98,97 %; tR (min) 4,37; EM: (ESI+) 448.
40	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,76 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 5,32 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 13,96 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,93 (d, J = 9,76 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,95 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 99,37 %; (254 nm) 98,94 %; tR (min) 2,71; EM: (ESI+) 492.

Compuesto ejemplo	Descripción
41	Sólido blanquecino: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 12,62 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,72 Hz, 1H), 7,81 (dd, J1 = 8,34 Hz, J2 = 2,16 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,04 Hz, 1H), (6,97; 6,95) (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,31 (m, 4H), 3,05 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97,84 %; (254 nm) 97,94 %; tR (min) 4,11; EM: (ESI+) 519.

Ejemplo 43: Ensayos enzimáticos para IRAK1 e IRAK4

Ensayo enzimático para IRAK1:

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

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

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

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

Ensayo enzimático para IRAK4:

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

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

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

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

- 25 Los resultados se muestran en p. 10ff.

Ejemplo 44: Ensayo celular

IL-6 inducida por TLR7 en PBMC humanos

- 30 Los ensayos con PBMC humanos se usan como uno de los ensayos funcionales para controlar la actividad de los inhibidores de molécula pequeña IRAK1 e IRAK4 sobre la secreción de IL-6 inducida por TLR7 en células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMC). Las PBMC humanas se preparan a partir de las capas leucoplaquetarias (sangre completa enriquecida en leucocitos y plaquetas) obtenidas de voluntarios sanos utilizadas recién obtenidas o congeladas y se colocan en placas con medios del ensayo (RPMI + P/S/L-glu al 2 % + HI-FBS al 10 %) y se tratan previamente con compuestos en DMSO/medios (intervalo de concentraciones de 25 µM a .4 nM) o controles (DMSO al 0,25 %) durante 30 minutos a 37 °C en medios del ensayo. Tras el tratamiento previo con los inhibidores de IRAK1 e IRAK4, las PBMC se estimulan con ligando específico de TLR7 (2 µM) durante toda la noche (16-18 horas) a 37 °C. Tras la incubación, el sobrenadante se transfiere a placas AlphaPlate-384 PE de 384 pocillos (**6005350**) y se cuantifica la IL-6 usando un kit AlphaLISA para IL-6 de Perkin Elmer (AL223C). Las placas se leen en un lector de placas Envision® con Alpha Technology®.

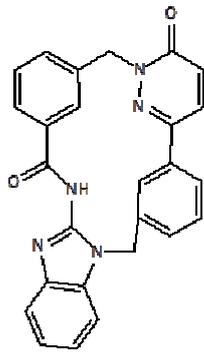
A continuación se recogen los resultados obtenidos.

N.º de compuesto

Estructura

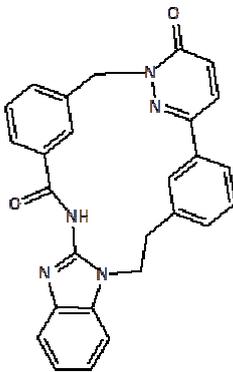
IC₅₀ PBMC

1



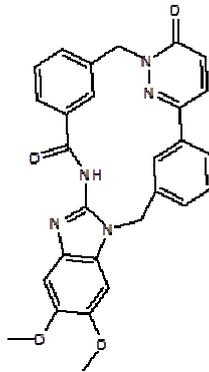
**

2

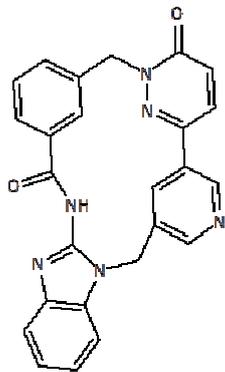


**

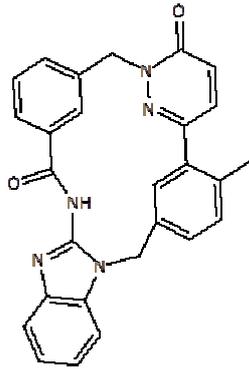
5



7

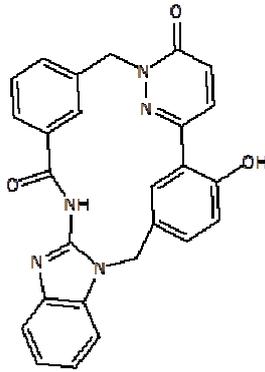


8



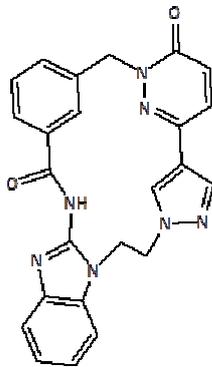
**

12



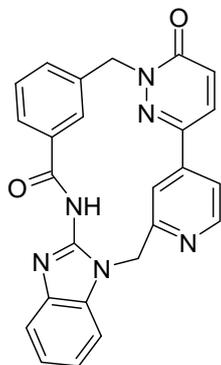
*

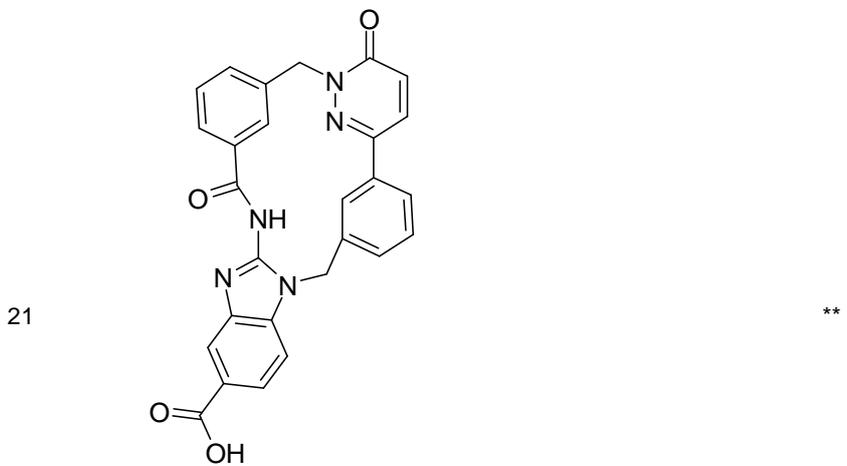
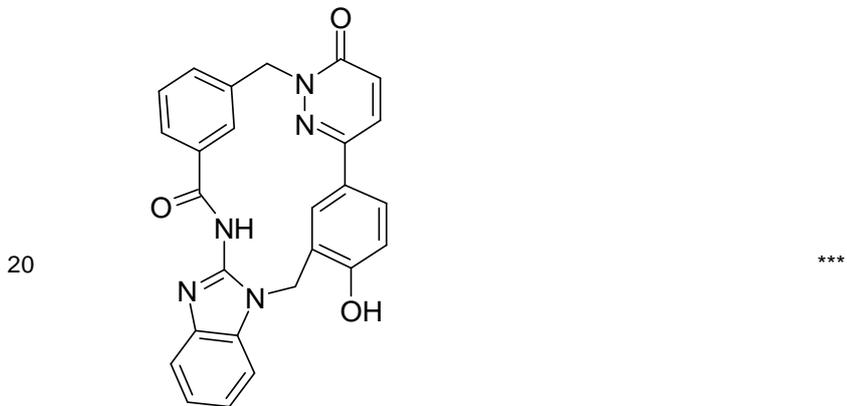
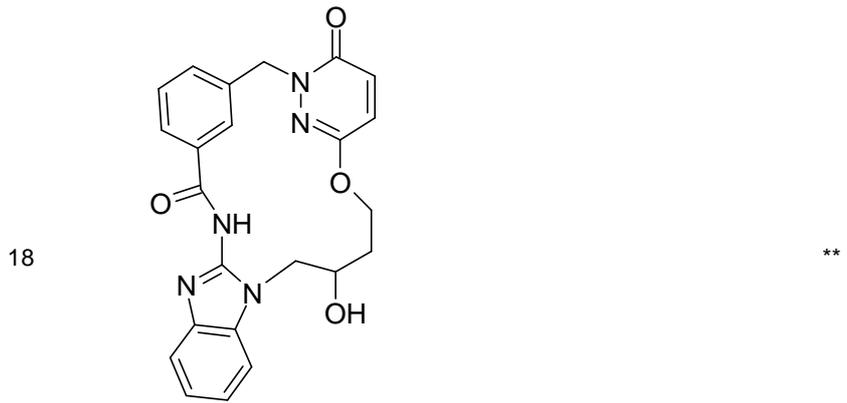
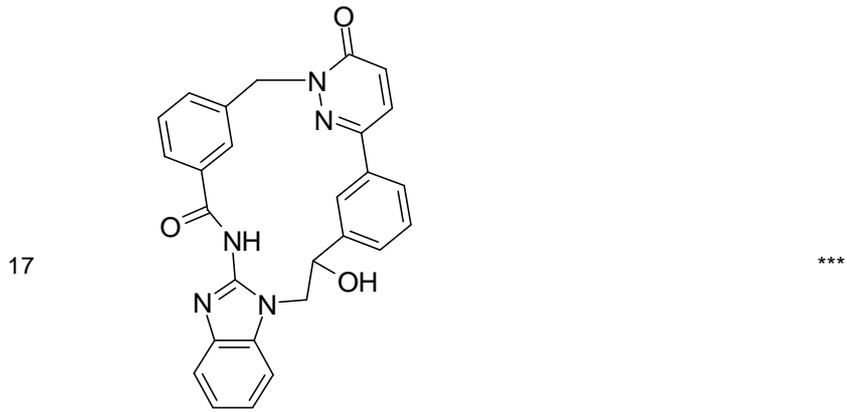
14



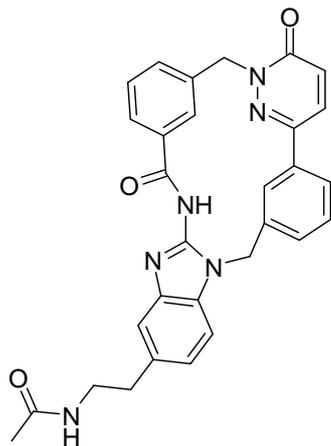
**

16

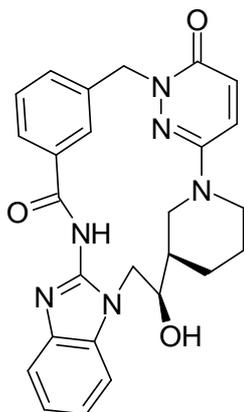




25

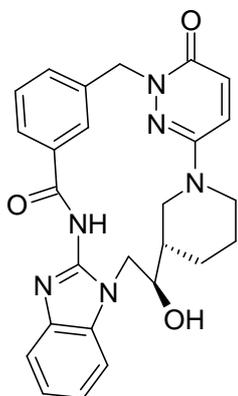


32a



**

32b



**

Ejemplo 45: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

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

Formulación 2: cápsulas

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

Formulación 3: líquido

ES 2 639 717 T3

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

Formulación 4: comprimidos

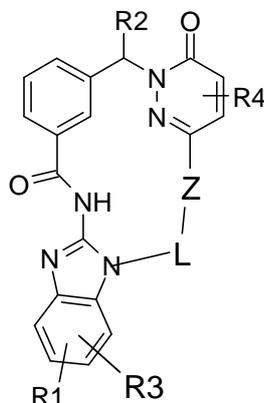
10 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la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

Formulación 5: inyección

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 donde
- R1, R3 indican cada uno, independientemente entre sí, H, (CH₂)_pCON(R5)₂, OA, Hal, COOH, COOA, (CH₂)_pNHCOA, (CH₂)_pHet1, (CH₂)_pNR2R5 u OH;
- R2 indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C, donde uno o dos átomos de H del grupo alquilo pueden estar sustituidos por OR6, NR5R6, NHCOR5, CONR5R6;
- 10 R4 indica H o metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, trifluorometilo;
- R5 indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C;
- 15 R6 indica H o alquilo lineal o ramificado con 1, 2 o 3 átomos de C;
- Z está ausente o indica Ar-diilo o Het-diilo;
- L indica (CH₂)_n donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O y/o un grupo CH=CH, y/o donde uno o dos átomos de H pueden estar sustituidos por OR2, NR2R5 o Het1;
- 20 Ar-diilo indica 1,2-, 1,3- o 1,4-fenileno opcionalmente sustituido por de 1 a 5 grupos seleccionados independientemente entre Hal, CN, -CF₃, -OCF₃, OH, O-A, SO₂-A, COOH, COOA, -CO-A, O-fenilo, SO₂-fenilo, SO₂-CF₃, Het2 y/o A;
- Het-diilo indica un heterociclo insaturado, saturado o aromático de 5 o 6 átomos con 1 a 2 átomos de N, O y/o S, que pueden no estar sustituidos o estar mono, di o trisustituidos por Hal, CN, -CF₃, -OCF₃, O-A, SO₂-A, COOH, COOA, -CO-A, O-fenilo, SO₂-fenilo, SO₂-CF₃, Het2 y/o A;
- 25 A indica un alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que 1 a 5 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o en el que uno o dos grupos CH₂ adyacentes pueden estar sustituidos por O;
- Het1 indica morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;
- Het2 indica morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;
- 30 Hal indica F, Cl, Br, I;
- n indica 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

p indica 0, 1 o 2;

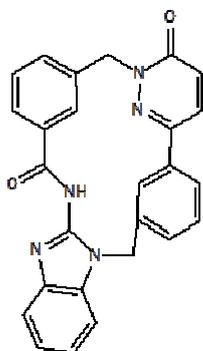
y los tautómeros, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que R4 es H o metilo.
- 5 3. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2 en el que Het-diilo indica piridin-diilo, pirimidin-diilo, piridazin-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, piperidin-diilo o pirrolidin-diilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono o disustituido por A.
4. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 o 3 en el que Z es 1,3-fenileno, el cual no está sustituido o está monosustituido por A, Hal, OH u OA,
- 10 5. Un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1 seleccionado entre el siguiente grupo:

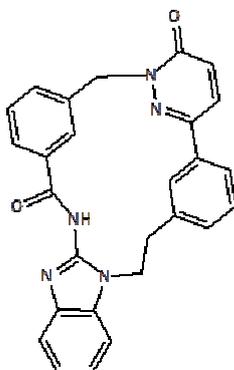
N.º de compuesto

Estructura

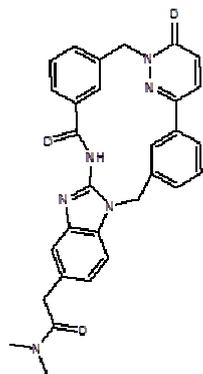
1



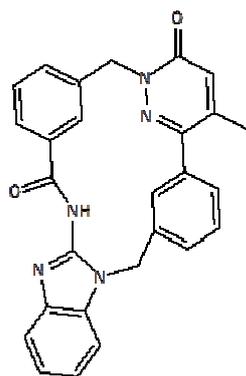
2



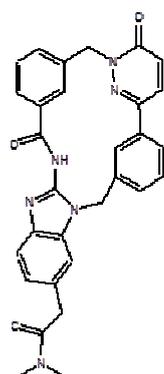
3a



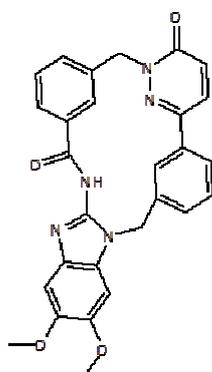
4



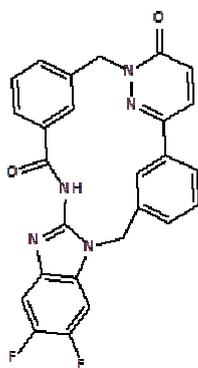
3b



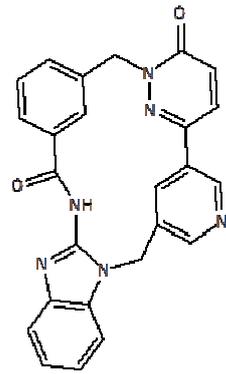
5



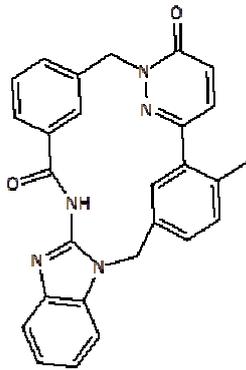
6



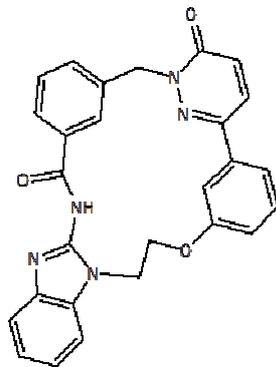
7



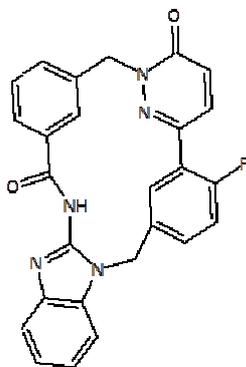
8



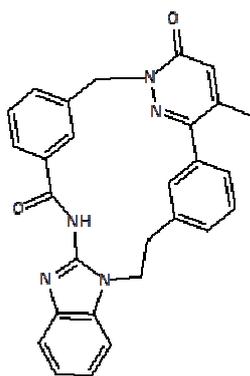
9



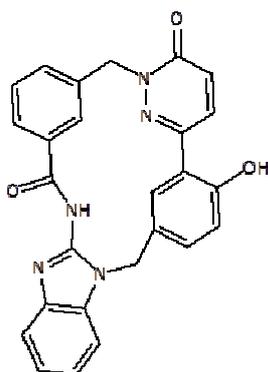
10



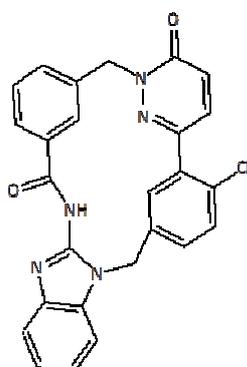
11



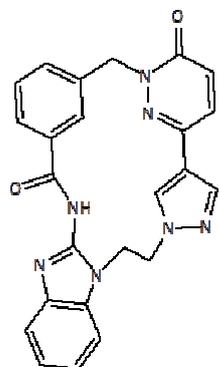
12



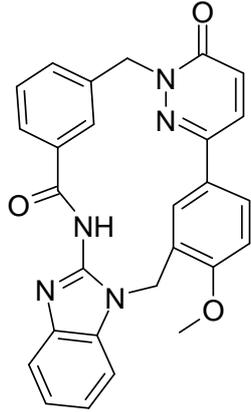
13



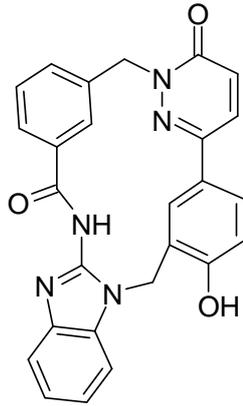
14



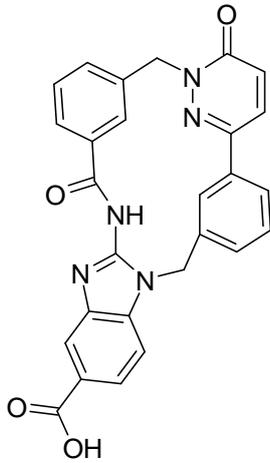
19



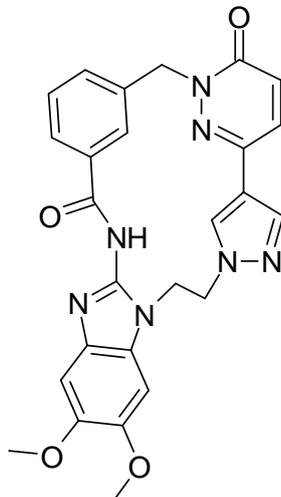
20



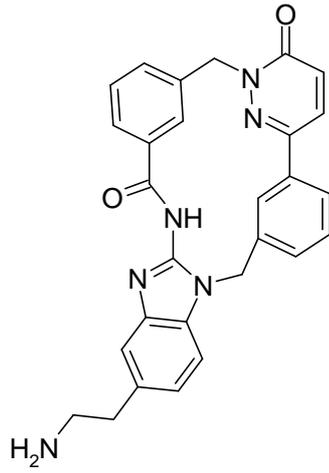
21



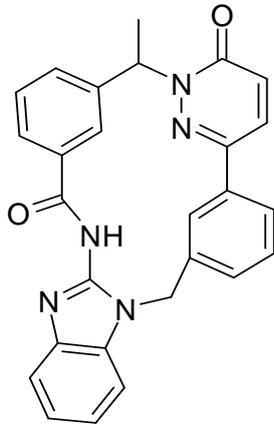
22



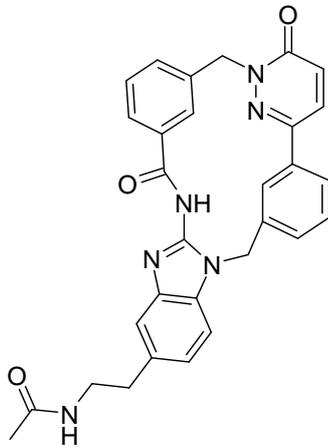
23



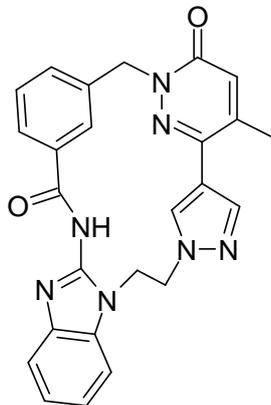
24



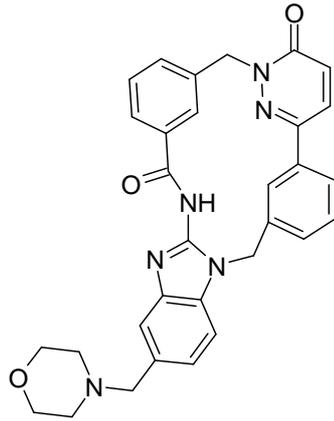
25



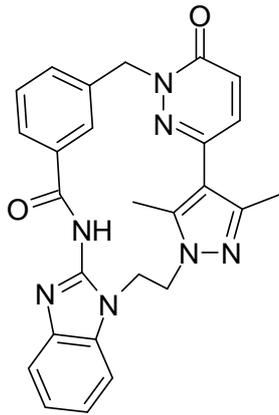
26



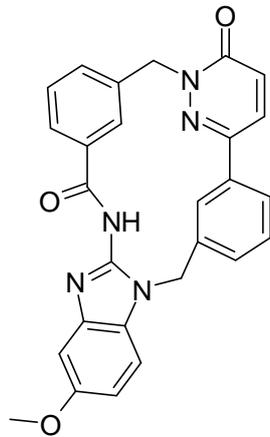
27



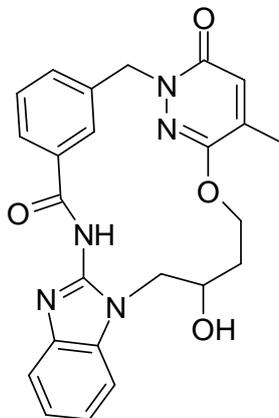
28



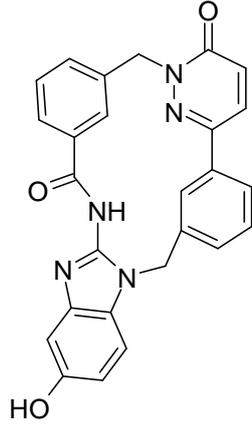
29



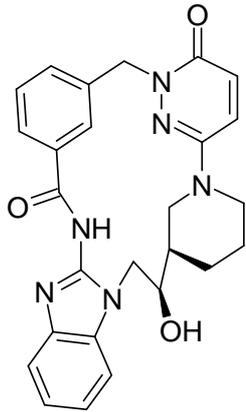
30



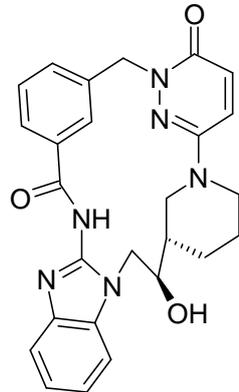
31



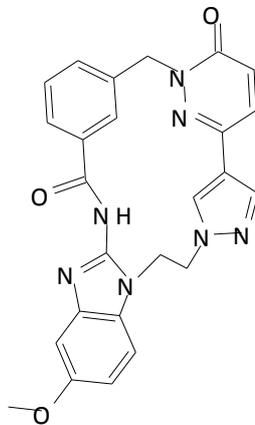
32a



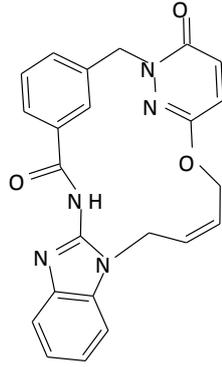
32b



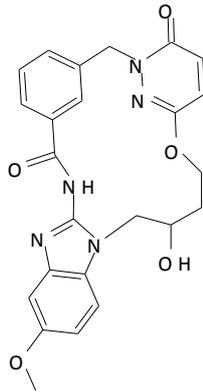
33



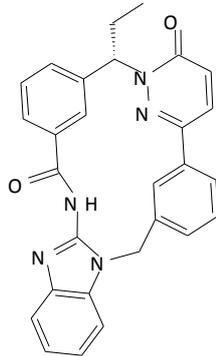
34



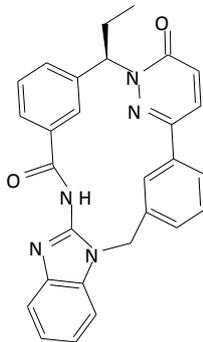
35



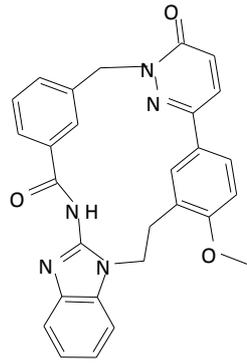
36a



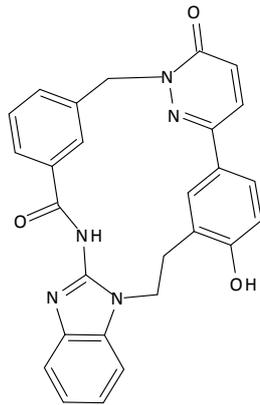
36b



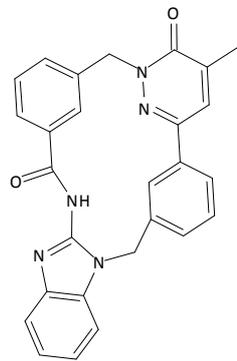
37



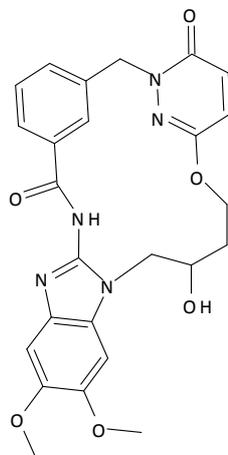
38



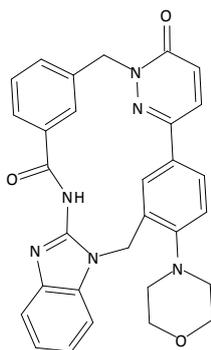
39



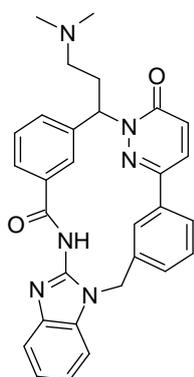
40



41



42



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

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

11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades asociadas con la sobreexpresión de IRAK.

12. Un kit compuesto por envases independientes de:

5 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y/o tautómeros, solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y

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

10 13. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13 que comprende adicionalmente al menos un medicamento adicional utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 que comprende adicionalmente al menos un agente inmunomodulador adicional.

16. Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante macrociclación de un compuesto de fórmula (II) donde R1, R2, R3, R4, Z y L son como se define en la reivindicación 1 y A1 es H, Li, Na o K:

