SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004200- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:16:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. TITULO: **NOVEDOSOS DERIVADOS DE FTALAZINONA - PIRROLOPIRIMIDINACARBOXAMIDA**

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE: TAKEDA GMBH

DOMICILIO: **Konstanz, Alemania**

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004200- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:16:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capitulo II
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**	
	Solicitud Internacional No.	**PCT/EP2012/061084** **Fecha** **12 de Junio de 2012**
	Publicación Internacional No.	**WO 2012/171900 A1** **Fecha** **20 de Diciembre de 2012**
3	**TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)	
	NOVEDOSOS DERIVADOS DE FTALAZINONA - PIRROLOPIRIMIDINACARBOXAMIDA	
4	**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 487/04**	
5	**SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
TAKEDA GMBH			

6	**DATOS DEL SOLICITANTE**	
	DIRECCIÓN: Byk-Gulden-Str. 2,	**No. TELÉFONO:**
	CIUDAD: 78467 Konstanz,	**CORREO ELECTRONICO:**
	PAÍS DE RESIDENCIA: Alemania	**LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Alemania**
7	**INVENTOR (ES)** **VER HOJAS DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT**	

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8	**DATOS INVENTOR (ES)**

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los inventores se indican en una hoja a continuación.

9	☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10	**DECLARACIONES DE PRIORIDAD**	☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Europa	**EP**	**11170440.9**	**2011/06/17**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-001153 // 14-001305	Fecha 08/01/2014 08/01/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :

SILVANA MARIA LÓPEZ DIAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 336
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 15
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12..
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso y **Sustitución**
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Regla 4.17**
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

ANEXO INVENTORES

1.) **STENGEL, Thomas**
(Erfurter Ring 13 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, Alemania);

2.) **MAIER, Thomas**
(Panoramaweg 31 78333 Stockach, Alemania);

3.) **MANN, Alexander**
(Emilie-Schneider-Str. 2 78315 Radolfzell, Alemania);

4.) **STADLWIESER, Josef**
(Oedweg 4 6500 Landeck, Austria);

5.) **FLOCKERZI, Dieter**
(Ackerweg 26 78476 Allensbach, Alemania);

6.) **PAHL, Andreas**
(Langer Anger 33 69115 Heidelberg, Alemania);

7.) **BENEDIKTUS, Ewald**
(Mondstr. 18 88400 Biberach, Alemania);

8.) **HESSMANN, Manuela**
(An der Schlossgärtnerei 7 22926 Ahrensburg, Alemania);

9.) **KANACHER, Tobias**
(Neugartenstr. 36 88709 Hagnau, Alemania);

10.) **HUSSONG, Ragna**
(Schultheiss-Heschel-Ring 14 78652 Deißlingen, Alemania);

11.) **ZITT, Christof**
(Mainaustr. 209 D 78464 Konstanz, Alemania);

12.) **HOLST, Hans Christof**
(Max-Stromeyer-Str. 3a 78467 Konstanz, Alemania);

13.) **HUMMEL, Rolf-Peter**
(Altbohlstr. 32 78315 Radolfzell, Alemania);

14.) **VIERTELHAUS, Martin**
(Dilsberger Str. 6 68259 Mannheim, Alemania);

15.) **TENOR, Hermann**
(St.-Gebhard-Str. 38 78467 Konstanz, Alemania);

16.) **DUNKERN, Torsten**
(Humboldstr. 18 41363 Jüchen Gierath, Alemania);

17.) **HATZELMANN, Armin**
(Alter Wall 3 78467 Konstanz, Alemania);

18.) **HESSLINGER, Christian**
(Untere Haldenäcker 6 78357 Zoznegg, Alemania).

Descripción

NOVEDOSOS DERIVADOS DE FTALAZINONA - PIRROLOPIRIMIDINACARBOXAMIDA

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a novedosos derivados de ftalazinona -pirrolopirimidinacarboxamida, que se utilizan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

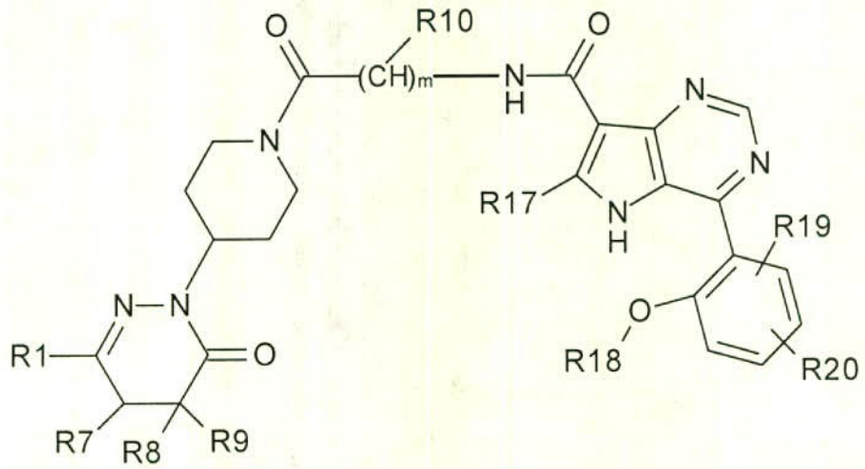
Antecedentes técnicos conocidos

En las solicitudes de patentes internacionales WO02/064584, WO02/085906, WO04/017974, WO04/018449, WO04/018451, WO04/018457, WO 05/075456 y WO05/075457 se describen derivados de ftalazinona o piridazinona con un sustituyente piperidinilo como inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4. Las solicitudes de patentes internacionales WO2009106531 y WO2011023693 describen compuestos de pirrolopirimidincarboxamida que representan inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5.

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que los compuestos derivados de piperidinil piridazinona- pirrolopirimidincarboxamida, los cuales se describen en mayor detalle a continuación, tienen perfiles particularmente ventajosos y sorprendentes.

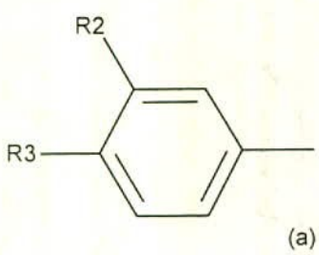
La invención se refiere a un compuesto de fórmula (1)



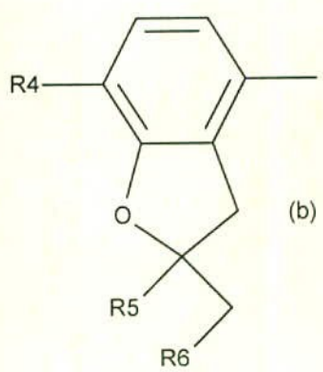
(1),

en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b)



(a)



(b)

en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R3 es alcoxi 1-4C, cicloalcoxi 3-5C, cicloalcoxi metoxi 3-5C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R4 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R5 es alquilo 1-4C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro, interrumpido en forma opcional por un átomo de oxígeno o azufre,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-4C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-6C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)$_2$, $-CH_2-S-$(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-6C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo,

$-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopyrrolidin-1-ilo,

R14 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-6C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo,

$-C(O)NH_2$ o $-CN$,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-4C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2$-cicloalquilo 3-6C,

R19 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor o 1-4C-fluoroalkilo,

R20 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

oR19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

El alquilo 1-6C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son n-hexilo, 2-metilhexilo, 3-metilpentilo,

2,2,-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

El alquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

El alquilo 1-3C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos son propilo, isopropilo, etilo y metilo.

El alquilo 1-2C es un grupo alquilo de cadena recta que tiene desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Algunos ejemplos son etilo y metilo.

El alcoxi 1-4C es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxi que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono que pueden mencionarse en este contexto son, por ejemplo, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

El alcoxi 1-2C es un grupo, el cual además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena recta que tiene desde 1 hasta 2 átomos de carbono. Algunos ejemplos son etoxi y metoxi.

El alquilendioxi 1-2C representa, por ejemplo, el grupo metilendioxi [-O-CH_2-O-] y etilendioxi [-O-CH_2-CH_2-O-].

El alcoxi 1-4C, el cual está completamente o en forma predominante sustituido por flúor, es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados por flúor. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a éstos, grupo trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, perfluoroetoxi, 1,1,1-trifluoro-2-fluoroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1,1-difluoro-2,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoro-2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1-fluoro-2,2-difluoroetoxi, 1-fluoro-2-fluoroetoxi, 1-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, n-perfluoropropoxi, y n-perfluorobutoxi, de los cuales el grupo 1,1-difluoro-2,2-difuoroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y fluorometoxi son los preferidos. El más preferido es el grupo difluorometoxi.

"En forma predominante" en este contexto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi 1-4C están reemplazados por átomos de flúor.

El alcoxi 1-2C, el cual está completamente o en forma predominante sustituido por flúor, es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 2 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados por flúor. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a éstos, perfluoroetoxi, 1,1-difluoro-2,2-difluoroetoxi, el grupo 1,2,2-tetrafluoro-etoxi,

1,1,1-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, de los cuales el preferido es el grupo difluorometoxi. "En forma predominante" en este contexto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi 1-2C están reemplazados por átomos de flúor.

El fluoroalquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-4C están reemplazados por flúor. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a éstos, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluoroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-fluoroetilo,

1,1,1-trifluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoro-2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, n-perfluoropropilo y n-perfluorobutilo. Con preferencia, el fluoroalquilo 1-4C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, en donde uno hasta tres de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-4C están reemplazados por flúor. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a éstos, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1-difluoro-2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2-fluoroetilo.

El fluoroalquilo 1-2C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 2 átomos de carbono, en

donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-2C están reemplazados por flúor. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a éstos, a trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluoroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-fluoroetilo,

1,1,1-trifluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoro-2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2-fluoroetilo. Con preferencia, el fluoroalquilo 1-2C es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 2 átomos de carbono, en donde uno hasta tres de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo 1-2C están reemplazados por flúor. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a éstos, un grupo trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, perfluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1-difluoro-2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2-fluoroetilo.

El cicloalcoxi 3-5C se refiere a ciclopropiloxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi.

El cicloalquilmetoxi 3-5C se refiere a ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi.

El cicloalquilo 5-7C es un grupo cicloalquilo que tiene 5 hasta 7 átomos de carbono y se refiere a ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, con preferencia ciclohexilo.

El cicloalquilo 3-6C es un grupo cicloalquilo que tiene 3 hasta 6 átomos de carbono y se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo o ciclohexilo. el cicloalquilo 3-5C se refiere con preferencia a ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, en donde el cicloalquilo 3-4C se prefiere más para referirse a ciclopropilo y ciclobutilo. El cicloalquilo más preferido es el ciclopropilo.

Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, con flúor, cloro o bromo como los preferidos y donde flúor y cloro son los más preferidos.

De acuerdo con la definición del grupo $-(CH)_m-R10$ es posible que este grupo derive tanto de alfa-aminoácidos tales como fenilalanina, tirosina, glicina, alanina, treonina o serina o de beta-aminoácidos tales como beta-alanina o beta-fenilalanina

Se debe entender que, si R12 representa un anillo fenilo sustituido, el sustituyente R13 puede estar unido en la posición 2, posición 3 o posición 4 del anillo de fenilo. Se debe entender en forma adicional que los sustituyentes R13 y R14 del anillo de fenilo puede estar unido en la posición 2 y 3, en la posición 2 y 4, en la posición 2 y 5, en la posición 2 y 6, en la posición 3 y 4, en la posición 3 y 5 y en la posición 3 y 6 del anillo de fenilo. Con preferencia, los sustituyentes R13 y R14 puede estar unido en la posición 3 y 4, posición 3 y 5 y en la posición 2 y 4 del anillo de fenilo.

Si, R12 representa un anillo de fenilo, que está sustituido por R13 o que está sustituido por R13 y 14, los

anillos fenilo sustituidos ejemplificativos, que pueden mencionarse, son 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 4-bifenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 4-trifluo-rometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cyano-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-carboxamida-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo o 3,4-dimetoxi-fenilo.

Se debe entender en forma adicional que los sustituyentes R19 y R20 pueden estar unidos en la posición 4 y 5 y en la posición 5 y 6 del anillo de fenilo, con preferencia R19 y R20 puede estar unido en la posición 4 y 5 del anillo de fenilo. En el caso que R19 y R20 formen un grupo alquilendioxi 1-2C, este grupo puede estar unido en la posición 4, 5 o en la posición 5, 6, con preferencia en la posición 5, 6, del anillo de fenilo. Este anillo de fenilo siempre tiene un grupo $-O-CH_2$-cicloalquilo 3-6C del cual el grupo $-O-CH_2$-ciclopropilo es el más preferido.

Algunos anillos fenilo ejemplificativos sustituidos por R19 y R20, que pueden enumerarse son 2-(ciclopropil-metoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenilo o 5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-ilo].

Las sales de los compuestos de fórmula (1) y sus estereoisómeros incluyen todas las sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos y sales con bases, especialmente todas las sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y sales con bases, en particular todas las sales de adición

con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y sales con bases usadas como costumbre en la farmacia.

Algunos ejemplos de sales de adición con ácidos incluyen aunque no se limitan a éstos, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, citratos, gluconatos incluyendo D-gluconatos y L-gluconatos, glucuronatos incluyendo D-glucuronatos y L-glucuronatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos incluyendo L-malatos y D-malatos, lactatos incluyendo L-lactatos y D-lactatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartaratos incluyendo L-tartaratos, D-tartaratos y meso-tartaratos, estearatos, bencensulfonatos (besilatos), toluenosulfonatos (tosilatos), metansulfonatos (mesilatos), lauril sulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, lactobionatos (sales de ácido 4-O-beta-D-galactopiranosil-D-glucónico), galactaratos, embonatos y ascorbatos.

Algunos ejemplos de sales con bases incluyen aunque no se limitan a éstos, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.

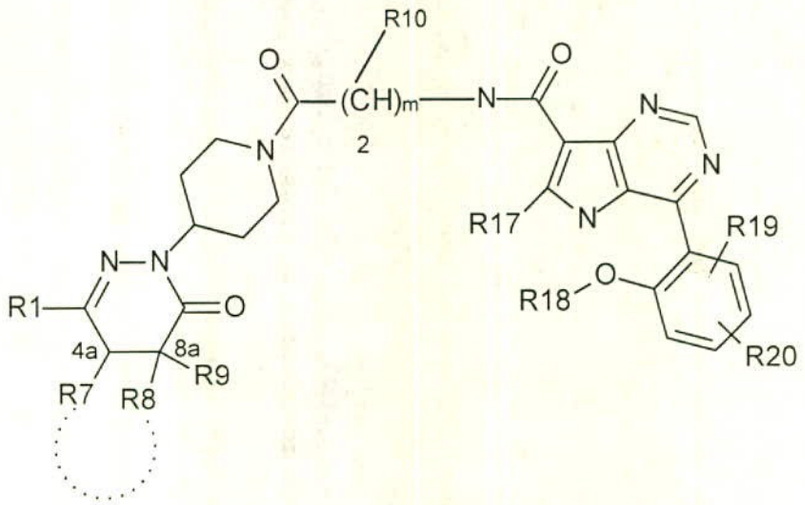
Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, sales solubles en agua.

Los compuestos de fórmula (1), sus estereoisómeros, las sales de los compuestos de fórmula (1) o su estereoisómero, pueden contener, por ej., cuando están aisladas en forma cristalina, cantidades variables de solventes. Se incluyen dentro del alcance de la invención, por lo tanto, todos los

solvatos de los compuestos de fórmula (I), sus estereoisómeros, las sales de los compuestos de fórmula (1) y estereoisómeros de los anteriores. Los hidratos son un ejemplo preferido de dichos.

"Estereoisómero" como parte de la frase "o un estereoisómero del compuesto" o de la frase "o un estereoisómero de una sal del compuesto" pretende significar que los compuestos de fórmula (1) tienen centros quirales en las posiciones 4a y 8a, en el caso que R7 y R8 formen juntos un grupo alquileno 3C-5C. En el caso que R1 represente un derivado fenilo de fórmula (b) hay un centro quiral adicional en el anillo de tetrahidrofurano, si los sustituyentes R5 y $-CH_2-R6$ no son idénticos. Los compuestos de fórmula (1) son los preferidos en los cuales los átomos de hidrógeno en las posiciones 4a y 8a tienen configuración cis, se prefieren aún más los compuestos de fórmula (1) en los cuales la configuración absoluta es S en la posición 4a y R en la posición 8a (de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog).

La numeración del sistema anular, si R7 y R8 forman juntos un grupo alquileno 3C-5C se muestra en la fórmula que sigue (1*). El anillo punteado muestra el posible cierre del anillo de R7 y R8.



(1*)

Sin embargo, esos compuestos son los preferidos, en los cuales los sustituyentes R5 y $-CH_2-R6$ son idénticos o juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de hidrocarburo conectado por espiro de 5, 6 o 7 miembros.

En forma adicional, los compuestos de fórmula (1*) tienen un centro quiral adicional en la posición 2 y si, R10 representa un grupo $-CH(CH_3)-R11$, un centro quiral adicional se encuentra presente.

Todos los posibles estereoisómeros, es decir, diasterómeros puros y enantiómeros puros, así como también todas sus mezclas, en forma independiente de la proporción, incluyendo los racematos, se encuentran dentro del alcance de la invención (respectivamente dentro del alcance de la reivindicación particular).

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R3 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R5 es alquilo 1-2C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-4C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

17

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)$_2$, -CH_2-S-(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH_2 -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo,

-C(O)NH_2 o -CN,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es -CH_2-C(O)-R15,

en donde

R15 es hidroxilo, -N(R16)$_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-4C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es -CH_2-cicloalquilo 3-6C,

R19 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor o fluoroalquilo 1-4C,

R20 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

oR19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R3 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R5 es alquilo 1-2C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o $-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, $-N-(alquilo\ 1-2C)_2$, $-CH_2-S-(alquilo\ 1-2C)$, bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ $-CN$, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es hidrógeno o alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2-$el cicloalquilo 3-5C,

R19 es hidrógeno o alcoxi 1-4C,

R20 es hidrógeno o alcoxi 1-4C,

o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

Incluso en otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, $-N-(alquilo\ 1-2C)_2$, $-CH_2-S-$(alquilo 1-2C), bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es flúor, cloro, bromo, 1-2C alcoxi, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-2C, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es flúor, cloro, bromo o 1-2C alcoxi,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2-$el cicloalquilo 3-4C,

R19 es alcoxi 1-2C,

R20 es flúor, cloro o bromo,

o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

Incluso en otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1), en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C o 4C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, ciclohexilo, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, ciclohexilo, $-N-(CH_3)_2$, $-CH_2-S-CH_3$, bencilo, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es flúor, cloro, alcoxi 1-2C, metilo, terbutilo, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es flúor, cloro o metoxi,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o isopropilo,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2$-cicloalquilo 3C,

R19 es metoxi,

R20 es flúor,

o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno y R1, R10, R17, R18, R19 y R20 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, R18 es $-CH_2-$ ciclopropilo, R19 es alcoxi 1-4C o halógeno, R20 es alcoxi 1-4C o halógeno o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C y R10 y R17 son como se los definió con

anterioridad. Con preferencia, R2 representa alcoxi 1-2C, more con preferencia metoxi, R2 representa alcoxi 1-2C, con mayor preferencia metoxi, R16 representa $-CH_2$-ciclopropilo, R19 representa alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, o halógeno, con preferencia flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia flúor, R20 representa alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, o halógeno, con preferencia flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia flúor, o R19 y R20 con preferencia juntos forman un grupo metilendioxi y R10 y R17 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi , R18 es $-CH_2$-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo, R10 representa hidrógeno, alquilo 1-6C, cicloalquilo 5-7C o -CH(CH3)-R11, R11 es fenilo no sustituido o hidroxi y R17 es como se definió con anterioridad. Si, R10 es alquilo 1-6C, es con preferencia metilo, etilo, iso-propilo iso-butilo, sec-butilo o ter-butilo y si, R10 representa cicloalquilo 5-7C con preferencia es ciclohexilo.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del

compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es $-CH_2$-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo, R10 es $-CH_2$-R12, en donde R12 representa hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, con preferencia ciclohexilo, -N-(alquilo 1-2C)$_2$, con preferencia $-N(CH_3)_2$ o $-CH_2$-S-(alquilo 1-2C), con preferencia $-CH_2-S-CH_3$ o bencilo y R17 es como se definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es $-CH_2$-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo, R10 es $-CH_2$-R12, en donde R12 es un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros seleccionados de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo

o 1-metil-indol-3-ilo, o R12 es $-CH_2-C(O)-R15$, en donde R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-4C, con preferencia alquilo 1-3C, con mayor preferencia isopropilo y R17 es como se definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1,R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es metoxi y R3 es metoxi, R18 es $-CH_2-$ ciclopropilo, R19 metoxi o flúor, con preferencia flúor, R20 representa metoxi o flúor, con preferencia metoxi, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo, R10 es $-CH_2-R12$, en donde R12 representa fenilo no sustituido y R17 es como se definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 y R3 son metoxi, R18 es $-CH_2-$ciclopropilo, R19 representa

metoxi o flúor, con preferencia flúor, R20 representa metoxi o flúor, con preferencia metoxi, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo, R10 es $-CH_2-R12$, en donde R12 representa fenilo ya sea sustituido por R13 o sustituido por R13 y R14, en donde R13 y R14 así como también R17 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es metoxi y R3 es metoxi, R18 es $-CH_2-$ciclopropilo, R19 representa metoxi o flúor, con preferencia flúor, R20 representa metoxi o flúor, con preferencia metoxi, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo, R10 es $-CH_2-R12$, en donde R12 representa fenilo ya sea sustituido por R13 o sustituido por R13 y R14, y R17 es como se definió con anterioridad. Si, R12 representa fenilo sustituido por R13, R13 representa alcoxi 1-2C, alquilo 1-4C, el fluoroalquilo 1-2C, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ o -CN, con preferencia R13 representa alcoxi 1-2C, metilo, ter-butilo, trifluorometilo, flúor, cloro, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$, -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidinilo. Si, R12 representa fenilo sustituido por

R13 y R14, R13 y R14 independientemente de cada uno representan alcoxi 1-2C, flúor, cloro o bromo, con preferencia metoxi, flúor o cloro, con mayor preferencia R13 y R14 son ambos metoxi, flúor o cloro.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1, R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C-4C, con preferencia un grupo alquileno 4C, R9 es hidrógeno y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (b), en donde R4 es alcoxi 1-4C, con preferencia alcoxi 1-2C, more con preferencia, metoxi, R5 es alquilo 1-4C, con preferencia alquilo 1-2C, con mayor preferencia metilo, R6 es hidrógeno o R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro, con preferencia un anillo hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 are alquilo 1-2C, R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 are alquilo 1-2C, con preferencia metilo, R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, y R3 es alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, R10 es -CH_2-R12, en donde R12 o bien representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido por R13, en donde R13 es hidrógeno, con preferencia flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia flúor, R18 es -CH_2-ciclopropilo, R19 representa alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, o halógeno, con preferencia flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia flúor, R20 representa alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, o halógeno, con preferencia flúor, cloro o bromo, con mayor preferencia flúor, o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, que está con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo y R17 es como se definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 are alquilo 1-2C, con preferencia metilo, R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, y R3 es alcoxi 1-2C, con preferencia metoxi, R10 es -CH_2-R12, en donde R12 representa cicloalquilo 5-7C, con

preferencia ciclohexilo, alquilo 1-4C, con preferencia metilo o R12 es $-CH_2-C(O)-R15$, en donde R15 es $-N(R16)_2$ donde R16 es en forma independiente de los otros hidrógeno o alquilo 1-4C, con preferencia hidrógeno o metilo, R18 es $-CH_2$-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, que está con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo y R17 es como se definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 es hidrógeno, R8 es alquilo 1-2C, con preferencia metilo, R9 es alquilo 1-2C, con preferencia metilo y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (b), en donde R4 es alcoxi 1-4C, con preferencia alcoxi 1-2C, con mayor preferencia metoxi, R5 es alquilo 1-4C, con preferencia alquilo 1-2C, con mayor preferencia metilo, R6 es hidrógeno o R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro, con preferencia un anillo hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro, y R10, R17, R18, R19 y R20 son como se los definió con anterioridad.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 es hidrógeno, R8 es alquilo 1-2C, con

preferencia metilo, R9 es alquilo 1-2C, con preferencia metilo y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (b), en donde R4 es alcoxi 1-4C, con preferencia alcoxi 1-2C, con mayor preferencia metoxi, R5 es alquilo 1-4C, con preferencia alquilo 1-2C, con mayor preferencia metilo, R6 es hidrógeno y R10 representa hidrógeno, alquilo 1-4C, con preferencia hidrógeno o alquilo 1-2C, con mayor preferencia hidrógeno, o R10 es $-CH_2-R12$, en donde R12 es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin4-ilo, R18 es $-CH_2$-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, que está con preferencia unido en la posición 5-, 6- del anillo de fenilo y R17 es como se definió con anterioridad.

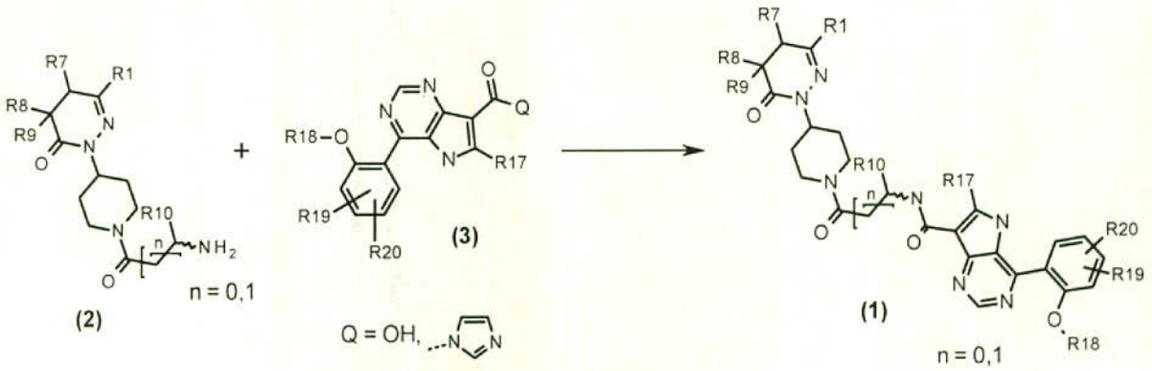
En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto, en donde m es 1 o 2, con preferencia m es 1, R7 es hidrógeno, R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro, con preferencia un anillo de hidrocarburo de 5 miembros ligado por espiro, y R1 representa un derivado fenilo de fórmula (a), en donde R2 es alcoxi 1-4C y R3 es alcoxi 1-4C, R18 es $-CH_2$-ciclopropilo, R19 es alcoxi 1-4C o halógeno, R20 es alcoxi 1-4C o halógeno o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C y R10 y R17 son como se los definió con anterioridad. Con preferencia, R2 representa alcoxi 1-2C, con mayor preferencia metoxi, R2 representa alcoxi 1-2C, con mayor preferencia metoxi, R18 representa -

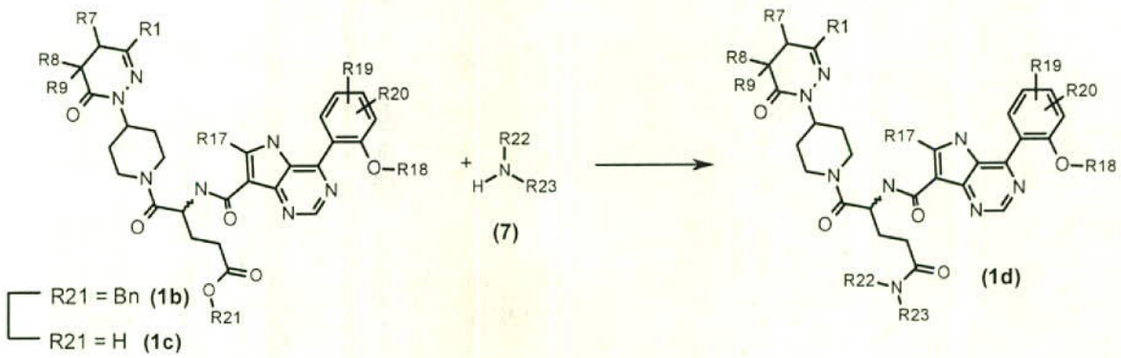
CH_2-ciclopropilo, R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi, R10 es hidrógeno o -CH2-R12, en donde R12 representa fenilo no sustituido, piridine-2-ilo, piridin-3-ilo o piridine-4-ilo, con preferencia fenilo no sustituido o piridine-3-ilo, y R17 es como se definió con anterioridad.

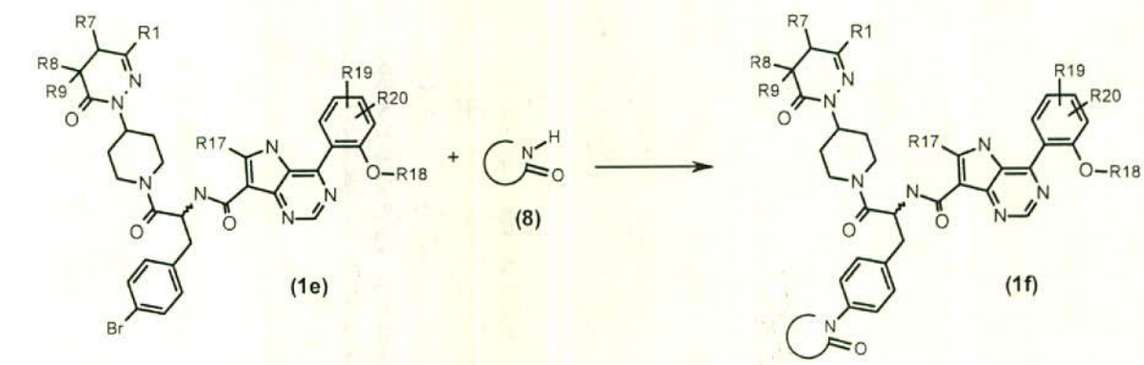
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción 1 a 3.

Como se muestra en el Esquema de Reacción 1 los compuestos de fórmula 1, en donde R1, R7, R8, R9, R10, R17, R18, R19 y R20 tienen los significados que se les asignó con anterioridad y pueden prepararse por acoplamiento de un compuesto ácido carboxílico de fórmula (3) con un compuesto amina primaria de fórmula (2) usando cualquier método de acoplamiento de unión de amida estándar, tales como por ejemplo el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU, COMU, T3P® o el uso de compuestos ácido activados tales como imidazolidas. Una revisión de los métodos apropiados de acoplamiento de la unión de amida pueden encontrarse, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852 y en A. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry - A European Journal, 15 (2009), 9404-9416 y en J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004), 30-31.

Esquema de Reacción 1:







Los compuestos de la fórmula (1b), (1c) y (1e) también sirven como materiales de partida para reacciones adicionales. El éster de bencilo de los compuestos (1b) puede descomponerse por hidrogenólisis que puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos estándar conocidos para la persona con experiencia en el arte, con preferencia con el uso de H_2 / Pd-C en un alcohol, tales como metanol o etanol como solvente a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno atmosférico para dar los correspondientes derivados de ácido carboxílico

de fórmula (1c). Los compuestos de la fórmula (1d) pueden prepararse por medio del acoplamiento de un compuesto ácido carboxílico de fórmula (1c) con un compuesto amina primaria o secundaria de fórmula (7) con el uso de cualquier método de acoplamiento con unión de amida estándar, tales como por ejemplo el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU o COMU. Una vía de síntesis alternativa para los compuestos de la fórmula (1d) se describe en el esquema2 y comprende la introducción de sustituyentes R22 y R23 en el intermediario (2) que puede hacerse reaccionar con (3) para obtener los compuestos finales de fórmula (1d) de acuerdo con el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (1f) pueden prepararse a través de acoplamiento catalizado con Paladio de los compuestos (1e) y amidas compuestos de la fórmula (8) con el uso de $Pd(dba)_2$ como fuente de paladio, Xantphos como ligando, Cs_2CO_3 como la base y 1,4-dioxano como el solvente a temperaturas elevadas (con preferencia a alrededor de 140 °C) y en forma adicional, bajo radiación de microondas.

La preparación de los compuestos con estructura de ácido carboxílico compuestos de la fórmula (3) se describe en WO2011/023693 y WO2009/106531 o puede prepararse en forma análoga con los métodos que se describen aquí. En el caso que Q represente un imidazolilo la preparación de estos compuestos resulta conocida para una persona con experiencia en el arte.

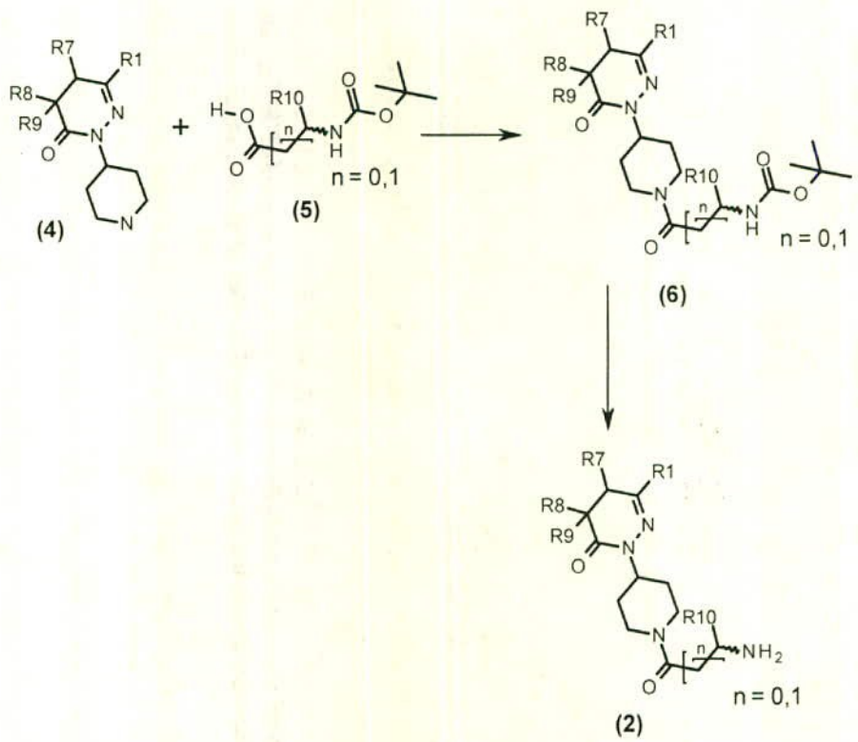
El Esquema de Reacción 2 ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula (2). En una primera etapa los

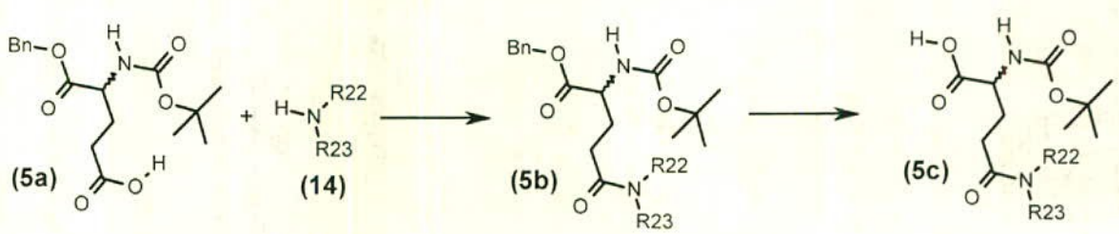
compuestos de la fórmula (4) se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula (5) con el uso de cualquier método de acoplamiento con unión de amida estándar, tales como por ejemplo el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU, COMU, T3P® ° el uso de compuestos ácido activados tales como imidazolidas. Una revisión de los métodos apropiados de acoplamiento de la unión de amida pueden encontrarse, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852 y en A. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry - A European Journal, 15 (2009), 9404-9416 y en J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004), 30-31. La amina primaria de fórmula (2) puede prepararse a partir de los correspondientes compuestos N-ter-butiloxicarbonilo protegidos de fórmula (6) por medio del uso de condiciones estándar para la eliminación del grupo ter-butiloxicarbonilo, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un solvente apropiado, tales como dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (5) se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse comenzando con precursores disponibles en el mercado de acuerdo con métodos estándar conocidos para la persona con experiencia en el arte. Los aminoácidos protegidos con N-Boc de fórmula (5c) pueden sintetizarse en una secuencia de dos etapas comenzando con una reacción de formación de uniones amida de (5a) con una amina primaria (14) con el uso de cualquier método de acoplamiento con unión de amida estándar, tales como por

ejemplo el uso de agentes de acoplamiento tales como HBTU, HATU, TOTU o COMU seguido de la descomposición del éster de bencilo por hidrogenólisis que puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos estándar conocidos para la persona con experiencia en el arte, con preferencia con el uso de H_2 / Pd-C en un alcohol, tales como metanol o etanol como solvente a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno atmosférico.

Esquema de Reacción 2:





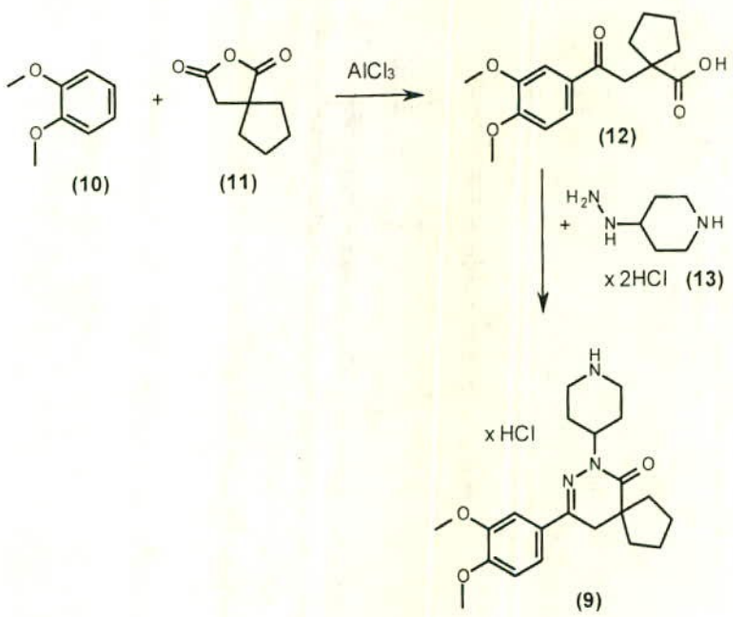
La síntesis del intermediario (9) se muestra en el esquema 3. La reacción de Friedels-Crafts del 1,2-dimetoxi

benceno (10) con el compuesto (11) en presencia de cloruro de aluminio produce α-ceto ácido (12) que puede hacerse reaccionar con 4-hidrazinilpiperidina (13) para dar el compuesto (9).

La preparación de los compuestos de la fórmula (4) se describe en WO2005075457 y WO2005075456 o estos compuestos puede prepararse en forma análoga con los métodos que se describen aquí.

Las reacciones de acoplamiento con amida para los compuestos de la fórmula (6) y compuestos de la fórmula (1) pueden conducir a mezclas de diasterómeros o enantiómeros en las condiciones de reacción usadas debido a la epimerización en el centro estereogénico C-R10.

Esquema de Reacción 3:



De acuerdo con la definición de n y R10 es posible que R10 o bien derive de alfa-aminoácidos tales como fenilalanina, tirosina, glicina, serina, alanina y treonina o

de beta-aminoácidos tales como beta-alanina o beta-fenilalanina.

Los materiales de partida apropiados de partida para la síntesis de R10 son N-(ter-butoxicarbonil)-3,5-difluoro-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-metil-L-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-ter-butil-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-carbamoil-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-carbamoil-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-O-etil-D-tirosina, ácido (2R)-3-(bifenilo-4-il)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoico, N-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-metil-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-metil-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3,4-difluoro-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-metoxi-O-metil-L-tirosina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-cloro-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-O-metil-D-tirosina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-cloro-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-2-cloro-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-L-fenilalanina, (betaR)-N-(ter-butoxicarbonil)-beta-metil-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-2-il-L-alanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-4-il-L-alanina, N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina, N-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-2,4-dicloro-D-fenilalanina, N-(ter-

butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-D-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-D-tirosina, N-(ter-butoxicarbonil)-L-tirosina, N-(ter-butoxicarbonil)-2-cloro-L-fenilalanina, N-(ter-butoxicarbonil)-O-metil-D-tirosina, N-(ter-butoxicarbonil)glicina, N-(ter-butoxicarbonil)-L-serina, N-(ter-butoxicarbonil)-L-alanina, N-(ter-butoxicarbonil)-D-alanina, N-(ter-butoxicarbonil)-D-treonina, ácido (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]butanoico y ácido (2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4-fenilobutanoico.

Resulta conocido para la persona con experiencia en el arte que, si hay una cantidad de centros reactivos sobre un compuesto inicial o intermediario, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos en forma temporaria por grupos protectores con el fin de permitir que una reacción proceda en forma específica en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de una cantidad grande de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed., o in P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de un modo conocido en sí mismo, por ej., eliminando por destilación el solvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido de un solvente apropiado o sometiéndolo a los métodos de purificación usuales, tales como cromatografía en columna en un material de soporte apropiado.

Tal como lo apreciarán las personas con experiencia en el arte, la invención no se limita a las realizaciones particulares que se describen aquí, pero cubre todas las modificaciones que están dentro del espíritu y el alcance de la invención como lo definen las reivindicaciones anexas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en gran detalle, sin restringirla. Los compuestos adicionales de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe en forma explícita, pueden prepararse de un modo análogo.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos, representan realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas:

CDI: 1,1'-Carbonilbis-1H-imidazol ; **TOTU**: tetrafluoroborato de *O*-[(Etoxicarbonil)cianometilenamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; **COMU**: hexafluorofosfato de (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino-carbenio; **HBTU**: hexafluorofosfato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; **HATU**: hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio; **TBTU**: tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; **HOAT**: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; **Boc**: t-butoxicarbonilo; **HOBt**: N-Hidroxibenzo-trizol; **DIPEA**: diisopropiletilamina; **DCM**: diclorometano; **EtOAc**: acetato de etilo; **MeOH**: metanol; **THF**: tetrahidrofurano; **DMF**: *N,N*-dimetilformamida; **DIPCDI**: N,N'-Diisopropilcarbodiimida; **TEA**: trietilamina; **XANTPHOS**: (9,9-Dimetil-9H-xantan-4,5-

diil)bis(difenilofosfina); **$Pd(dba)_2$**: Bis(dibenciloidenaceton)paladio(0); **Temp. Amb.**: temperatura ambiente; **h**: hora(s); **min**: minuto(s); **d**: día(s); **calc.**: calculado; **(v/v)**: (volumen/volumen); **(v/v/v)**: (volumen/volumen/volumen); **(v/v/v/v)**: (volumen/volumen/volumen /volumen); **ESI**: ionización por electro aspersión; **MS**: espectrometría de masa; **HRMS**: espectrometría de masa de alta resolución; **TLC**: cromatografía de fase delgada; **HPLC**: cromatografía líquida de alta resolución.

Salvo que se indique de otro modo la purificación de los compuestos se logra por flash cromatografía en columna, TLC preparativa y HPLC preparativa. Las purificaciones por HPLC se llevan a cabo con el uso de a Phenomenex Gemini 5 µm C18 (75 x 30 mm) o una columna Phenomenex Gemini 5 µm C6-Fenilo (75 x 30 mm) o una columna Phenomenex Gemini 5 µm C18 Axia (75 x 30 mm), un gradiente binario (solvente A: agua, solvente B: acetonitrilo), un caudal de flujo de 40 ml/min, ácido fórmico como buffer o un sistema buffer que consiste en ácido fórmico y formiato de amonio y detección UV a 240 nm.

Como se usa aquí el término "e.e." o "exceso enantiomérico" se refiere al porcentaje por el cual un enantiómero, E1 está en exceso en una mezcla de ambos enantiómeros (E1+E2), como se calcula por medio de la ecuación,

$$[(E1-E2)/(E1+E2)] \times 100\% = e.e.$$

El exceso enantiomérico (e.e.) se determinó por HPLC con el uso de una columna Chiralcel OD-RH (150 x 4,6 mm) [fase

móvil: 100mM KPF6 pH=2 / acetonitrilo (70/30)], un caudal de flujo de 0,6 ml / min y detección UV a 220 & 316 nm.

Todos los espectros de masa se obtienen con el uso de una técnica de ESI. Los datos de HRMS de los ejemplos 1 a 125 se informan como MH^+.

Productos finales

Los nombres químicos se han generado con el uso del software ACD/NAME Library DLL: NAMIPLIB.dll;

Versión: 11,1,0,22379.

1. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,5-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (110 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,20 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,5-difluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (172 mg; compuesto B14) **y** COMU (146 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1] gel de sílice de fase

amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{49}N_7O_8F_2$]: calc.: 890,3683

experimental: 890,3681

2. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (139 mg; compuesto B12)) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (2 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B13) y COMU (177 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$]: calc.: 886,4298

experimental: 886,4297

3. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (71 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (2 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (106 mg; compuesto B13) y COMU (94 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,4028 experimental: 868,4025

4. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

carboxílico (138 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B13) **y** COMU (177 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 882,4185 experimental: 882,4176

5. N-[(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (142 mg; compuesto B12) **y** DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-ter-butilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (224 mg; compuesto B11) **y** COMU (180 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la

mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{53}H_{62}N_7O_7F$]: calc.: 928,4768

experimental: 928,4763

6. N-[(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (71 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,13 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-ter-butilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (115 mg; compuesto B11) **y** COMU (95 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{52}H_{59}N_7O_8$]:calc.: 910,4498 experimental: 910,4492

7. N-[(2R)-3-(4-carbamoylfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (138 mg; compuesto B71)and DIPEA (0,26 ml) en DCM (3 ml) se agregó 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzamida (220 mg; compuesto B9) **y** COMU (184 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa y a continuación por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{52}N_8O_9$]:calc.: 897,3930 experimental: 897,3924

8. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-

(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (144 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (219 mg; compuesto B10) **y** COMU (183 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{51}H_{58}N_7O_8F$]: calc.: 916,4404

experimental: 916,4396

9. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (71 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-

4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (113 mg; compuesto B10) **y** COMU (95 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_9$]:calc.: 898,4134 experimental: 898,4123

10. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (143 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (219 mg; compuesto B10) **y** COMU (183 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se

purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{51}H_{57}N_7O_9$]:calc.: 912,4291 experimental: 912,4283

11. N-[(2R)-3-(4-carbamoylfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (144 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,26 ml) en DCM (3 ml) se agregó 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzamida (220 mg; compuesto B9) y COMU (184 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a Temp. Amb. COMU adicional (40 mg) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h con el fin de completar la reacción. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{54}N_8O_9$]:calc.: 911,4087 experimental: 911,4082

12. N-[(2R)-3-(bifenilo-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (140 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(bifenilo-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B8) **y** COMU (179 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{55}H_{57}N_7O_8$]:calc.: 944,4341 experimental: 944,4368

13. N-[(2R)-3-(bifenilo-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

(134 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(bifenilo-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (226 mg; compuesto B8) **y** HBTU (158 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/ MeOH, 98/2 (v/v)] y dos veces por cromatografía flash en columna con el uso de gel de sílice [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{54}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 930,4185 experimental: 930,4171

14. N-[(2R)-3-(4-cianofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (135 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,24 ml) en DCM (3 ml) se agregó 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzonitril (200 mg; compuesto B3) **y** COMU (173 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{52}N_8O_8$]:calc.: 893,3981 experimental: 893,3963

15. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (129 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (200 mg; compuesto B5) **y** COMU (166 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. COMU adicional (80 mg) se agregó con el fin de completar la reacción. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de

bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 882,4185 experimental: 882,4175

16. N-[(2R)-3-(4-cianofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (130 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,24 ml) en DCM (3 ml) se agregó 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzonitril (200 mg; compuesto B3) **y** COMU (173 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de

acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{50}N_8O_8$]:calc.: 879,3824 experimental: 879,3811

17. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (129 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (200 mg; compuesto B4) y COMU (166 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 882,4185 experimental: 882,4176

18. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,4-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (124 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,22 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (200 mg; compuesto B7) y COMU (159 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{51}N_7O_8F_2$]: calc.: 904,3840

experimental: 904,3819

19. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,4-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (119 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,22 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-

dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (200 mg; compuesto B7) y COMU (159 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{49}N_7O_8F_2$]: calc.: 890,3683

experimental: 890,3680

20. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (200 mg; compuesto B4) y COMU (166 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión

reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,4028 experimental: 868,4014

21. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,23 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (200 mg; compuesto B5) **y** COMU (166 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH,

98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,4028 experimental: 868,4021

22. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (556 mg; compuesto B59), ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (371 mg; compuesto B12) y HATU (434 mg) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (0,49 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (15 ml) se agregaron, se separan las fases con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{55}FN_7O_7$]: calc.: 872,4142

experimental: 872,4147

23. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (390 mg; compuesto B59), ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (250 mg; compuesto B17) y HATU (319 mg) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (0,36 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (15 ml) se agregaron, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/Ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 1/1 a 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{53}FN_7O_7$]: calc.: 858,3985

experimental: 858,3996

24. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (278 mg; compuesto B59), ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenilo]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (179 mg; compuesto B18) **y** HATU (228 mg) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (0,31 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (15 ml) se agregaron, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/Ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 1/1 hasta 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{53}FN_7O_7$]: calc.: 858,3985

experimental: 858,3979

25. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (246 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,46 ml) en DCM (5 ml) se agregó HBTU (291 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb., y a continuación (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-

amino-3-(3,4-dimetoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (403 mg; compuesto B6) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente para elución: DCM/MeOH, 98/2 hasta 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_{10}$]: calc.: 914,4083

experimental: 914,4095

26. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (519 mg; compuesto B52), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (368 mg; compuesto B72) y COMU (493 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA

(162 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. Se agregó COMU adicional (214 mg) y después de agitar durante 1,5 h otro lote de COMU (428 mg) se agregó y la mezcla se agitó durante 12 h a Temp. Amb., con el fin de completar la reacción. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x5 ml) y se filtró con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/94/6 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (4/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,4028 experimental: 868,4017

27. N-[(2R)-3-(4-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (1,51 g; compuesto B20) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (967 mg; compuesto B71) **y** COMU (1,29 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (1,86 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa saturada a la mitad de

bicarbonato de sodio (100 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó primero por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9 /1 (v/v)] segundo por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: DCM / MeOH, 1 / 0 hasta 9 /1 (v/v)] tercero por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20cm con 2 mm de espesor, eluyente: DCM/MeOH/NEt_3, 87/10/3 (v/v/v) y a continuación con eluyente: DCM/EtOAc/MeOH, 80/12/8 (v/v/v)] y finalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}ClN_7O_8$]: calc.: 888,3482

experimental: 888,3494

28. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (1,05 g; compuesto B71) **y** DIPEA (1,94 g) en DCM (40 ml) se agregó COMU (1,39 g) después de agitar durante 5 minutos (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-

dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,7 g; compuesto B26) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: DCM/MeOH, 100/0 hasta 98/2 hasta 97,3 (v/v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 100/0 hasta 98/2 hasta 97/3 (v/v/v)]. El producto aislado se disolvió en metanol tratado con carbón activado y se filtró a través de un taco de Celite. El solvente se eliminó al vacío y después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}FN_7O_8$]: calc.: 872,3778

experimental: 872,3777

29. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (490 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,91 ml) en DCM (20 ml) se agregó HBTU (579 mg) después de agitar durante 5 minutos (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-

metoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (812 mg; compuesto B25) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{54}N_7O_9$]:calc.: 884,3976 experimental: 884,3995

30. N-[(2R)-3-(3-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (1,38 g; compuesto B19) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (879 mg; compuesto B71) **y** COMU (1,17 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (1,69 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min a Temp. Amb. A

continuación una solución acuosa saturada a la mitad de bicarbonato de sodio (100 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó primero por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v)] segundo por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: DCM / MeOH, 1/0 hasta 9/1(v/v)] y finalmente por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20cm con 2 mm de espesor, eluyente DCM / MeOH / NEt_3, 87/10/3 (v/v/v). Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}ClN_7O_8$]: calc.: 888,3482

experimental: 888,3491

31. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (519 mg; compuesto B52) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (353 mg; compuesto B71) y COMU (493 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (162 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. COMU adicional

(214 mg) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 h a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x5 ml) y se filtró con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/94/6 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (5/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 854,3872 experimental: 854,3872

32. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propanoil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (280 mg; compuesto B1), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (165 mg; compuesto B72) y HATU (190 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,31 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. Un adicional de (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propanoil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona,

como clorhidrato (140 mg) y HATU (95 mg) se agregaron y la mezcla se agitó durante 20 min a Temp. Amb., con el fin de completar la reacción. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 ml) se agregó, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{53}F_3N_7O_8$]: calc.: 936,3902

experimental: 936,3901

33. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propanoil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (280 mg; compuesto B1), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (165 mg; compuesto B71) **y** HATU (180 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,31 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 ml) se agregó, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la

fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 97/3 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{51}F_3N_7O_8$]: calc.: 922,3746

experimental: 922,3766

34. N-[(2R)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (265 mg; compuesto B23) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (195 mg; compuesto B72) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,46 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. Un adicional de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (106 mg; compuesto B23) y COMU (289 mg) se agregaron con el fin de completar la reacción. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2,5 ml) se agregó, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo

presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera corrida: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v); segunda corrida: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 94/6 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}ClN_7O_8$]: calc.: 902,3639

experimental: 902,3654

35. N-[(2R)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (265 mg; compuesto B23), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (159 mg; compuesto B71) **y** COMU (289 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,46 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2,5 ml) se agregó, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v)].

HRMS [$C_{48}H_{51}ClN_7O_8$]: calc.: 888,3482

experimental: 888,3483

36. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (333 mg; compuesto B58), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (212 mg; compuesto B71) **y** HBTU (250 mg) en DCM (5 ml) se agregó DIPEA (0,42 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) se agregó a la mezcla de reacción, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó primero por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{52}N_7O_8$]:calc.: 854,3872 experimental: 854,3870

37. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-

oxo-3-fenilobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (114 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,20 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (164 mg; compuesto B40) y COMU (145 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)] y por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$]: calc.: 886,4298

experimental: 886,4290

38. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-

dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (260 mg; compuesto B21)ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72) **y** HATU (175 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min a Temp. Amb. Un adicional de HATU (alrededor de 170 mg) se agregó y después de agitar durante 30 min HATU adicional (alrededor de 170 mg), (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (260 mg) y DIPEA (alrededor de 0,18 ml) se agregaron con el fin de completar la reacción. Después de agitar durante 30 min a Temp. Amb. Una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 ml) se agregó a la mezcla de reacción, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 100 / 0 hasta 93 / 7 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{53}N_8O_8$]:calc.: 869,3981 experimental: 869,3983

39. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-

oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (260 mg; compuesto B21), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) **y** COMU (236 mg) en DCM (3 ml) se agregó DIPEA (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 ml) se agregó, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó primero por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 100 / 0 hasta 92,5 / 7,5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{51}N_8O_8$]:calc.: 855,3824 experimental: 855,3822

40. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona,

como clorhidrato (545 mg; compuesto B64), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (386 mg; compuesto B72) **y** COMU (493 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,71 ml) y la mezcla se agitó durante a Temp. Amb. Después de 1 h y después de 3 h COMU adicional (493 mg, respectivamente) se agregó con el fin de completar la reacción. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml) se agregaron y las fases se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{53}N_8O_8$]:calc.: 869,3981 experimental: 869,4003

41. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (545 mg; compuesto B64), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (371 mg; compuesto B71) y COMU

(493 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,71 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml) se agregaron y las fases se separaron con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 hasta 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{51}N_8O_8$]:calc.: 855,3824 experimental: 855,3822

42. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (368 mg; compuesto B22) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (260 mg; compuesto B72) **y** HBTU (295 mg) en DCM (12 ml) se agregó DIPEA (0,48 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación DCM (25 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) se agregaron, las fases se separaron con el uso de un separador

de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc / MeOH, 92 / 8 (v/v); 2) Ciclohexano a EtOAc / MeOH, 95 / 5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{53}N_8O_8$]:calc.: 869,3981 experimental: 869,3984

43. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (260 mg; compuesto B22), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HBTU (209 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,34 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación DCM (15 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) se agregaron, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de

fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v). Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{51}N_8O_8$]:calc.: 855,3824 experimental: 855,3827

44. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aR,8aS)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (550 mg; compuesto B67, , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (349 mg; compuesto B71) **y** HATU (429 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,48 ml) y la mezcla se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (8 ml) y DCM (20 ml) se agregaron, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 100/0 hasta 95 / 5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 854,3872 experimental: 854,3862

45. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (330 mg; 78% de pureza, compuesto B70), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HATU (202 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,26 ml) y la mezcla se agitó durante alrededor de 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (25 ml) se agregaron, las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, gradiente para elución EtOAc / MeOH, 100/0 hasta 95 / 5 (v/v); 2) EtOAc / MeOH, 100/0 hasta 97 / 3 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (30 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 854,3872 experimental: 854,3862

46. N-[(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-

(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (143 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-terbutilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (224 mg; compuesto B11) **y** COMU (183 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{53}H_{61}N_7O_8$]:calc.: 924,4654 experimental: 924,4656

47. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (101 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,19 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-

dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (154 mg; compuesto B15) **y** COMU (135 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{50}N_7O_8F$]: calc.: 872,3778

experimental: 872,3772

48. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(2,4-diclorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (102 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,19 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (170 mg; compuesto B16) **y** COMU (136 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El

residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{49}N_7O_8Cl_2$]: calc.: 922,3092

experimental: 922,3086

49. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (116 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,22 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-amino-3-[4-(trifluorometil)fenilo]propanoil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (193 mg; compuesto B24) **y** COMU (155 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de

acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{50}N_7O_8F_3$]: calc.: 922,3746

experimental: 922,3749

50. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (113 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,21 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (170 mg; compuesto B40) y COMU (151 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM / MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,4028 experimental: 868,4026

51. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (138 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (200 mg; compuesto B40) y COMU (177 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 882,4185 experimental: 882,4181

52. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (300 mg; compuesto B54) **y** {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona (212 mg; compuesto B53) y DIPEA (204 mg) en DCM (15 ml) se agitó durante 10 min a Temp. Amb., luego durante aproximadamente 15 h en condiciones de reflujo y a continuación durante alrededor de 2 d a Temp. Amb. A continuación DCM se agregó (35 ml) y la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3x10 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se trató con DCM y se filtró a través de un taco de gel de sílice (eluyente: EtOAc). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, primer ciclo eluyente: Ciclohexano / EtOAc / MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/90/10 (v/v/v), segundo ciclo eluyente: Ciclohexano / EtOAc / MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1(v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_9$]:calc.: 870,3821 experimental: 870,3823

53. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-

(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (267 mg; compuesto B55) y {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona (202 mg; compuesto B53) **y** DIPEA (162 mg) en DCM (10 ml) se agitó durante 7,5 h en condiciones de reflujo y a continuación durante alrededor de 18 h a Temp. Amb. A continuación DCM se agregó (10 ml) y la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3x5 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó cuatro veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, primer ciclo eluyente: EtOAc / MeOH, 9/1; gradiente para elución segunda corrida: EtOAc / MeOH, 1/0 hasta 98/2 hasta 95/5 (v/v/v); tercer ciclo eluyente: EtOAc / MeOH, 9/1, cuarto ciclo eluyente: DCM / MeOH, 95 / 5]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (15 ml, 4/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_9$]:calc.: 870,3821 experimental: 870,3817

54. N-[(2S)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (277 mg; compuesto B74), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71), HBTU (380 mg) y DIPEA (259 mg) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) se agregó y la fase orgánica se separó por medio del uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución para la primera corrida: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 hasta 0/9/1(v/v/v); gel de sílice, gradiente para elución para la segunda corrida: Ciclohexano/EtOAc/DCM/MeOH, 1/0/0/0 hasta 0/9/1/0 hasta 0/8/1/1 (v/v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (10 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{50}N_7O_8Cl$]: calc.: 888,3482

experimental: 888,3473

55. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridazin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de (4aS,7aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridazin-1-ona, como

clorhidrato (171 mg; compuesto B90) **y** DIPEA (123 mg) en DCM (10 ml) se agregó {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona (212 mg; compuesto B53) **y** la mezcla de reacción se agitó durante 48 h at 45 °C y durante 72 h a Temp. Amb. A continuación el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 1/0 hasta 9/1(v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (6 ml, 4/1(v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{49}N_7O_8$]:calc.: 840,3715 experimental: 840,3712

56. N-[(2S)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (277 mg; compuesto B74) ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72), HBTU (380 mg) y DIPEA (259 mg) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) se agregó y la fase orgánica se separó por medio del uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo

presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución para la primera corrida: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 hasta 0/1/0 hasta 0/9/1(v/v/v); gel de sílice, gradiente para elución para la segunda corrida: Ciclohexano/EtOAc/DCM/MeOH, 1/0/0/0 hasta 0/9/1/0 hasta 0/8/1/1 (v/v/v/v); gel de sílice, gradiente para elución para el tercer ciclo: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 hasta 2/8/0 hasta 0/1/0 hasta 0/9,5/0,5 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (15 ml, 2/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{52}N_7O_8Cl$]: calc.: 902,3639

experimental: 902,3640

57. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (116,5 mg; compuesto B12) **y** DIPEA (0,2 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (173 mg; compuesto B4) **y** COMU (143 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y el

solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente para elución: DCM / MeOH, 97/3 hasta 98/2 (v/v)] y finalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$]: calc.: 886,4298

experimental: 886,4296

58. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (107 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,19 ml) en DCM (3 ml) se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (171 mg; compuesto B25) y COMU (138 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_9$]:calc.: 898,4134 experimental: 898,4129

59. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,30 g; compuesto B71) (4aS,8aR)-2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (2,80 g; compuesto B80) y HBTU (2,71 g) en DCM (50 ml) se agregó DIPEA (4,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (30 ml) se agregó, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución del primer ciclo: EtOAc/MeOH, 98/2 hasta 90/10 (v/v), eluyente del segundo ciclo: EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v)]. El solvente orgánico de la totalidad de las fracciones que contienen el compuesto del título se eliminó al vacío y el residuo resultante se trató con éter dietílico (20 ml), se eliminó por filtración y se lavó con éter etílico y finalmente se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{41}H_{45}N_7O_8$]:calc.: 764,3402 experimental: 764,3398

60. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,47 g; compuesto B71) , TOTU (2,30 g), HOAT (952 mg) y DIPEA (3,6 ml) en DMF (50 ml) se agitó durante 30 min a Temp. Amb., y a continuación se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato (3,21 g; compuesto B78). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb., a continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_9$]:calc.: 794,3508 experimental: 794,3517

61. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,41 g; compuesto B71) , (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-

aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (3,02 g; compuesto B82), HBTU (2,85 g) y DIPEA (15,91 ml) en DCM (120 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (50 ml), y a continuación la fase orgánica separada se extrajo con solución medio saturada de ácido cítrico (75ml) y a continuación con salmuera y una solución medio saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se trató con carbón activado (8 g) y DCM (100ml) y se filtró a través de un taco de Celite. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: DCM/Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0/0 hasta 1/1/0/0 hasta 0/1/0/0 hasta 1/0/0/0 hasta 0/0/9/1 (v/v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_8$]:calc.: 778,3559 experimental: 778,3556

62. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (212 mg; compuesto B71), (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (266 mg; compuesto B62) y HBTU (250 mg) en DCM (5 ml) se

agregó DIPEA (0,42 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 ml) se agregó, la fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 3/1(v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_8$]:calc.: 778,3559 experimental: 778,3561

63. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,47 g; compuesto B71) (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (3,31 g; compuesto B2) y HBTU (2,92 g) en DCM (50 ml) se agregó DIPEA (4,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) se agregó a la mezcla, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo

resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v)]. Las fracciones que contenían producto se recolectaron, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se trató con éter etílico. La suspensión se eliminó por filtración y la torta del filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{43}H_{49}N_7O_9$]:calc.: 808,3665 experimental: 808,3662

64. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (147 mg; compuesto B72) , (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminobutanoil]-piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (147 mg; compuesto B51) y HBTU (167 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,28 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. Un adicional de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (75 mg; compuesto B72) y HBTU (85 mg) se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante 48h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 ml) se agregó a la mezcla y la fase orgánica se separó con el uso de un separador de

fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 97/3 hasta 95/5 (v/v)] y por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{44}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 806,3872 experimental: 806,3871

65. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (799 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (1,48 ml) en DCM (30 ml) se agregó HBTU (943 mg) y la suspensión se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,29 g; compuesto B85) se agregó **y** la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso, la mezcla se extrajo dos veces con DCM y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente para elución:

DCM/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v)]. El producto aislado se disolvió en acetonitrilo y se trató con carbón activado y se filtró a través de un taco de Celite. La purificación por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v)] y a continuación liofilización a partir de acetonitrilo/agua dio el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{54}N_7O_8$]:calc.: 868,4028 experimental: 868,4026

66. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (153 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,27 ml) en DCM (3 ml) se agregó 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (205 mg; compuesto B87) y COMU (196 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 842,3872 experimental: 842,3874

67. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (273 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,51 ml) en DCM (5 ml) se agregó 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (380 mg; compuesto B87) **y** HBTU (322 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 2) gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{49}N_7O_8$]:calc.: 828,3715 experimental: 828,3713

68. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (250 mg; compuesto B17) **y** DIPEA (0,13 ml) en DCM (2 ml) se agregó 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (98,5 mg; compuesto B87) **y** COMU (94,2 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{50}FN_7O_7$]: calc.: 832,3829

experimental: 832,3817

69. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (155 mg; compuesto B12) **y** DIPEA (0,27 ml) en DCM (3 ml) se agregó 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (205 mg; compuesto B87) **y** COMU (196 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la

mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{52}FN_7O_7$]: calc.: 846,3985

experimental: 846,3978

70. N-[(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-di-metoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (253 mg; compuesto B93), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (165 mg; compuesto B72) **y** HATU (190 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,31 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a Temp. Amb. Un adicional de HATU (85 mg) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min con el fin de completar la reacción. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/ MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/ agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS $[C_{49}H_{60}N_7O_8]$:calc.: 874,4498 experimental: 874,4507

71. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-di-metoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (194 mg; compuesto B95), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (141 mg; compuesto B71) y HBTU (167 mg) en DCM (4 ml) se agregó DIPEA (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min a Temp. Amb. Un adicional de HBTU (75 mg) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min con el fin de completar la reacción. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 97/3 hasta 95/5 (v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS $[C_{45}H_{53}N_7O_8]$:calc.: 820,4028 experimental: 820,4032

72. N-[(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (175 mg; compuesto B97) **y** {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)-metanona (129 mg; compuesto B53) **y** DIPEA (124 mg) en DCM (10 ml) se agitó durante 2 d a Temp. Amb., y durante 20 h a 45 °C. La mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3x5 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: EtOAc/n-hexano, 70/30 hasta 100/0 (v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (20 ml, 8/2 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 846,4185 experimental: 846,4183

73. N-[(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (356 mg; compuesto B99) **y** {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)-metanona (262 mg; compuesto B53) **y** DIPEA (252 mg) en DCM (15 ml) se agitó todo junto durante alrededor de 2 d a Temp. Amb., y durante 2 d a 45 °C. La mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3x20 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (8/2 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 846,4185 experimental: 846,4179

74. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (253 mg; compuesto B101), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-

pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (195 mg; compuesto B72) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (289 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. COMU adicional (482 mg) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h con el fin de completar la reacción. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2,5 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/ EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/50/50 hasta 0/90/10 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{52}N_7O_8S$]: calc.: 874,3593

experimental: 874,3599

75. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (253 mg; compuesto B101), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (159 mg; compuesto B71) y COMU (289 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (289 mg) y la mezcla

se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2,5 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/50/50 hasta 0/90/10 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (18 ml, 10/7,5 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{50}N_7O_8S$]: calc.: 860,3436

experimental: 860,3446

76. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-[1-(3-aminopropanoil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (158 mg; compuesto B102), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (117 mg; compuesto B71) y HBTU (225 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 ml) y DCM (5 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en

columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/95/5 (v/v/v). Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (15 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_8$]:calc.: 778,35589 experimental: 778,3559

77. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (238 mg; compuesto B105) , ácido 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (158 mg; compuesto B71) **y** COMU (211 mg) en DCM (3 ml) se agregó DIPEA (0,29 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, gradiente para elución: DCM/MeOH, 98/2 hasta 97/3 (v/v)]. Después de la

liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,40284 experimental: 868,4023

78. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (216 mg; compuesto B107), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (151 mg; compuesto B71) **y** COMU (201 mg) en DCM (3 ml) se agregó DIPEA (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 97/3 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 842,38719 experimental: 842,3873

79. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla agitada de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (167 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,31 ml) en DCM (3 ml) se agregó HATU (215 mg). Después de agitar durante 30 min a Temp. Amb. una solución de (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona, como clorhidrato (285 mg; compuesto B128) en DCM (4 ml) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{58}N_8O_9$]:calc.: 903,43995 experimental: 903,4398

83. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla agitada de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (87,5 mg; compuesto B72) y DIPEA (0,16 ml) en DCM (3 ml) se agregó COMU (112 mg) y (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona, como clorhidrato (144 mg; compuesto B128). Después de agitar durante 5 h a Temp. Amb., un lote adicional de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (33 mg; compuesto B72) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación COMU adicional (50 mg) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación durante 12 h con el fin de completar la reacción. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v) y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{60}N_8O_9$]:calc.: 917,45560 experimental: 917,4557

84. 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-

dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla agitada de ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (77 mg; compuesto B12) y DIPEA (0,13 ml) en DCM (2 ml) se agregó HBTU (83 mg) y (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona, como clorhidrato (122 mg; compuesto B128). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{61}N_8O_8F$]: calc.: 921,46691 experimental: 921,4670

85. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (263 mg; compuesto B109), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

(177 mg; compuesto B71) y HBTU (209 mg) en DCM (5 ml) se agregó DIPEA (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 98/2 hasta 94/6 (v/v). Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{49}N_8O_8S$]: calc.: 861,3389

experimental: 861,3388

86. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (263 mg; compuesto B111), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y HATU (209 mg) en DCM (5 ml) se agregó DIPEA (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación un adicional de HATU (95 mg) se agregó y la mezcla se agitó durante otros 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada

de bicarbonato de sodio acuoso (3 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v). Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{49}N_8O_8S$]: calc.: 861,3389

experimental: 861,3408

87. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (263 mg; compuesto B111), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72) y HATU (209 mg) en DCM (5 ml) se agregó DIPEA (0,35 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación un adicional de HATU (200 mg) y DIPEA (0,18 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo

resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v). Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{51}N_8O_8S$]: calc.: 875,3545

experimental: 875,3545

88. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (3,81 g; compuesto B112), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,65 g; compuesto B71) y HBTU (3,13 g) en DCM (80 ml) se agregó DIPEA (5,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación HBTU adicional (1,5 g) y DIPEA (2,6 ml) se agregaron y la mezcla se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (40 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino,

gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{50}N_9O_8$]:calc.: 844,3777 experimental: 844,3790 **89. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida**

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (203 mg; compuesto B114) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (141 mg; compuesto B71) y HBTU (167 mg) en DCM (3 ml) se agregó DIPEA (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación HBTU adicional (160 mg) se agregó y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases, se lavó con agua (10 ml) y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: DCM/MeOH, 99/1 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20cm con 0,5 mm de espesor, eluyente: DCM/MeOH/ NH_3 (solución acuosa al 28%), 89/10/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{50}N_9O_8$]:calc.: 844,3777 experimental: 844,3781 **90. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida**

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato (249 mg; compuesto B116), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (141 mg; compuesto B71) y HBTU (167 mg) en DCM (3 ml) se agregó DIPEA (0,28 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación HBTU adicional (160 mg) se agregó y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases, se lavaron con agua (10 ml) y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: DCM/MeOH, 99/1 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20cm con 0,5 mm de espesor, eluyente: DCM/MeOH/NH_3 (solución acuosa al 28%), 89/10/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{50}N_9O_8$]:calc.: 844,3777 experimental: 844,3794

91. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (318 mg; compuesto B119), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (200 mg; compuesto B71), EDC (109 mg) y HOBt (88 mg) en DMF (5 ml) se agitó durante 76 h a Temp. Amb., bajo atmósfera de argón. A continuación se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, el solvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: DCM/EtOH, 98/2 hasta 95/5 (v/v)]. El producto obtenido se trató con acetona / éter diisopropílico (1 ml / 10 ml) para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{52}N_8O_8$]:calc.: 893,3981 experimental: 893,3979

92. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4ª,5,6,7,8,8ª-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una solución de (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (611 mg; compuesto B118) y ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (387 mg; compuesto B71) en DMF (10 ml) se agregó EDC (210 mg) y HOBt (168 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación se agregó agua (120 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, el solvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: DCM/EtOH, 100/0 hasta 90/10 (v/v)]. El producto obtenido se trató con acetona / éter diisopropílico (1 ml / 10 ml) para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{50}H_{52}N_8O_8$]:calc.: 893,3981 experimental: 893,3971

93. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (188 mg; compuesto B122) , ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (116 mg; compuesto B71) y HBTU (136 mg) en DCM (2

ml) se agregó DIPEA (0,23 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación HBTU adicional (60 mg) se agregó y la mezcla se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases, se lavaron con agua (10 ml) y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: AcOEt/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20cm con 0,5 mm de espesor, eluyente: DCM/MeOH/ NH_3 (solución acuosa al 28%), 89/9/2 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{51}H_{55}N_8O_8$]:calc.: 907,4137 experimental: 907,4141

94. N-[(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidro-piridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (149 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,28 ml) en DCM (3 ml) se agregó 2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-piridazin-3(2H)-ona (210 mg; compuesto B157) y COMU (198 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de

sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{55}N_7O_8$]:calc.: 834,41849 experimental: 834,4181

95. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-metilpentanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-di-metoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (291 mg; compuesto B125), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (212 mg; compuesto B71) y HBTU (250 mg) en DCM (3 ml) se agregó DIPEA (0,42 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación HBTU adicional (240 mg) y DIPEA (0,21 ml) se agregaron y la mezcla se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: AcOEt/MeOH, 100/0 hasta

95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 820,4028 experimental: 820,4026

96. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (1,14 g; compuesto B71), TOTU (2,11 g), HOAT (1,10 g) y DIPEA (2,08 ml) en DCM/DMF (30 ml, 1/2 (v/v)) se agitó durante 40 min a Temp. Amb., y a continuación (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(dimetil-amino)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato (1,93 g; compuesto B144) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a Temp. Amb. La mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (50 ml), la fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución para la primera columna: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 92/8 (v/v); gradiente para elución para la segunda columna: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS $[C_{44}H_{52}N_8O_8]$:calc.: 821,39808 experimental: 821,3966

97. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (148 mg; compuesto B71), TOTU (179 mg), HOAT (86 mg) y DIPEA (0,21 ml) en DMF (8 ml) se agitó durante 75 min a Temp. Amb., y a continuación (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(dimetilamino)-propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato (252 mg; compuesto B159) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a Temp. Amb. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 (v/v) y a continuación por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20cm con 0,5 mm de espesor, eluyente: EtOAc/MeOH/NEt_3, 90/6/4 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de una mezcla de solvente de acetonitrilo (20 ml) / MeOH (5ml) / agua (25 ml) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS $[C_{44}H_{52}N_8O_8]$:calc.: 821,39808 experimental: 821,3982

98. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-

4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (117 mg; compuesto B71), (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-(metilsulfanil)butanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (214 mg, compuesto B160), DIPEA (0,28 ml) y HBTU (225 mg) en DCM (10 ml) se agitó a Temp. Amb., durante 1h. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (5 ml). Las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1,5 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{44}H_{51}N_7O_8S$]: calc.: 838,35926 experimental: 838,3585

99. N-[(2R)-3-(4-bromofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-bromofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (1,89 g; compuesto B126) y DIPEA (2,07 ml) en DCM (30 ml) se agregó ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (1,12 g; compuesto B71) y COMU (1,49 g) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98:2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{50}N_7O_8Br$]: calc.: 934,29565 experimental: 934,2959

100. Bencil (4R)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (0,93 g; compuesto B71) y DIPEA (1,73 ml) en DCM (30 ml) se agregó bencil (4R)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato (1,56 g; compuesto B155) y COMU (1,24 g) y la mezcla se agitó durante 3,5 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 8/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 0/100] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{51}H_{55}N_7O_{10}$]: calc.: 926,40832 experimental: 926,4087

101. ácido (4R)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico

A una solución de bencil (4R)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato (921 mg; compuesto 100) en etanol (40 ml) se agregó Pd/C (10%) (100 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se eliminó por filtración, se lavó con DCM/MeOH (1:1, (v/v)) y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{44}H_{49}N_7O_{10}$]: calc.: 836,36137 experimental: 836,3613

102. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (167 mg; compuesto 103), pirrolidina (14 mg), COMU (171 mg) en DCM (6 ml) se agregó DIPEA (103 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 hasta 0/90/10 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 88/7/5 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 70/15/15 (v/v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 75/10/15 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{56}N_8O_9$]:calc.: 889,42430 experimental: 889,4238

103. ácido (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico

A una solución de bencil (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato (compuesto 104, 1,15 g) en metanol (40 ml) se agregó Pd/C (10%) (100 mg) y la mezcla se agitó durante 1,5 h bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se eliminó por filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{44}H_{49}N_7O_{10}$]: calc.: 836,36137 experimental: 836,3609

104. Bencil (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato

A una suspensión de bencil (4S)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato (2,20 g; compuesto B133), ácido 4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (1,31 g; compuesto

B71) y COMU (3,19 g) en DCM (50 ml) se agregó DIPEA (2,53 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 0/100 (v/v)]; segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH 97/3 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{51}H_{55}N_7O_{10}$]: calc.: 926,40832 experimental: 926,4082

105. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido (4R)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (105 mg, compuesto 101), pirrolidina (9 mg), COMU (107 mg) en DCM (5 ml) se agregó DIPEA (65 mg) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) y DCM (10 ml),

las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH/DCM, 100/0/0/0 hasta 0/90/0/10 hasta 0/70/20/10 (v/v/v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH/DCM, 100/0/0/0 hasta 20/80/0/0 hasta 0/87/8/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (10 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{56}N_8O_9$]:calc.: 889,42430 experimental: 889,4236

106. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (167 mg, compuesto 103), propan-2-amina (12 mg), COMU (171 mg) en DCM (6 ml) se agregó DIPEA (103 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) y DCM (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre

sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/ DCM, 1/0/0 hasta 0/9/1(v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 88/7/5 (v/v/v) a EtOAc/MeOH/DCM, 70/15/15 (v/v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 75/10/15 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{56}N_8O_9$]:calc.: 877,42430 experimental: 877,4240

107. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido (4R)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico (105 mg, compuesto 101), propan-2-amina (7 mg), COMU (107 mg) en DCM (6 ml) se agregó DIPEA (65 mg) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) y DCM (10 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y

el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc /MeOH/DCM, 100/0/0/0 hasta 90/0/0/10(v/v/v/v) a 0/70/20/10 (v/v/v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH/DCM, 100/0/0/0 hasta 20/80/0/0(v/v/v/v) a 0/87/8/5 (v/v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (10 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{56}N_8O_9$]:calc.: 877,42430 experimental: 877,4242

108. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxi-fenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (255 mg; compuesto B134), ácido 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y COMU (428 mg) en DCM (12 ml) se agregó DIPEA (0,34 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución:

Ciclohexano a EtOAc a EtOAc /MeOH, 90/10 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{48}N_7O_8F$]: calc.: 846,36211 experimental: 846,3623

109. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (260 mg, compuesto 136), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (177 mg; compuesto B71) y COMU (428 mg) en DCM (12 ml) se agregó DIPEA (0,34 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{50}N_8O_8$]:calc.: 855,38243 experimental: 855,3812

110. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (280 mg, compuesto 153), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (201 mg; compuesto B71) y COMU (487 mg) en DCM (12 ml) se agregó DIPEA (0,39 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (25 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{46}H_{49}N_7O_8$]:calc.: 828,37154 experimental: 828,3711

111. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-

dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (208 mg, compuesto B151), 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzo-dioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico ácido (177 mg; compuesto B71) y COMU (428 mg) en DCM (12 ml) se agregó DIPEA (0,34 ml) y la mezcla se agitó durante 100 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a AcOEt / MeOH, 90/10 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (25 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{40}H_{45}N_7O_8$]:calc.: 752,34024 experimental: 752,3403

112. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(2-oxoazetidin-1-il)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una suspensión de N-[(2R)-3-(4-bromofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida (110 mg; compuesto 99), azetidin-2-ona (25 mg), Xantphos (34 mg), $Pd(dba)_2$ (34 mg) y Cs_2CO_3 (77mg) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se colocó en un

tubo para microondas y se sometió a radiación con microondas a 140 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 90/10 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{51}H_{54}N_8O_9$]:calc.: 923,40865 experimental: 923,4088

113. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una suspensión de N-[(2R)-3-(4-bromofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida (110 mg; compuesto 99), pirrolidin-2-ona (30 mg), Xantphos (34 mg), $Pd(dba)_2$ (34 mg) y Cs_2CO_3 (77mg) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se colocó en un tubo para microondas y se sometió a radiación con microondas a 140 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc / MeOH, 9/1 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido. Después de la

liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{52}H_{56}N_8O_9$]:calc.: 937,42430 experimental: 937,4238

114. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (151 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,28 ml) en DCM (3 ml) se agregó COMU (201 mg) y 2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (228 mg; compuesto B139). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{52}N_8O_8$]:calc.: 869,39808 experimental: 869,3970

115. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-

il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (186 mg; compuesto B141), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) y HBTU (266 mg) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (0,12 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (25 ml, 2/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,40284 experimental: 868,4021

116. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dietil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (164 mg; compuesto

B142), ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (111 mg; compuesto B71) y COMU (270 mg) en DCM (7,5 ml) se agregó DIPEA (0,16 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a AcOEt/MeOH, 95/5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (30 ml, 4/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo cómo un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 856,40284 experimental: 856,4025

117. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una mezcla de 2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato (180 mg; compuesto B149) y DIPEA (0,25 ml) en DCM (3 ml) se agregó ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (146 mg; compuesto B71) y HBTU (157 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución

saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_8$]:calc.: 778,35589 experimental: 778,3558

118. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Se suspendieron ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (184 mg; compuesto B72), HATU (228 mg) y DIPEA (0,35 ml) en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. Una solución de (4R)-4-amino-5-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-5-oxopentanamida, como clorhidrato (269 mg; compuesto B164) en DCM (10 ml) se agregó a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación durante 12 h. Un lote adicional de DIPEA (0,25 ml) y HATU (200 mg) se agregó y la mezcla se agitó durante otras 3 d a Temp. Amb., con el fin de completar la reacción. A continuación la mezcla se extrajo en forma consecutiva por el uso de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, agua y salmuera. La fase orgánica se separó con el uso de un

separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

119. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (247 mg; compuesto B71), TOTU (230 mg), HOAT (95 mg) y DIPEA (0,4 ml) en DMF (3,5 ml) se agitó durante 30 min a Temp. Amb., y a continuación (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-metilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato (330 mg; compuesto B168) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{44}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 806,38719 experimental: 806,3864

120. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-

metil-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (257 mg; compuesto B72), TOTU (230 mg), HOAT (95 mg) y DIPEA (0,4 ml) en DMF (3,5 ml) se agitó durante 30 min a Temp. Amb., y a continuación se agregó (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-metil-butanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato (330 mg; compuesto B168). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc / MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 820,4028 experimental: 820,4020

121. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

Una solución de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (65 mg; compuesto B71), TOTU (61 mg), HOAT (25 mg) y DIPEA (48 mg) en DMF (2,5 ml) se agitó durante 45 min a Temp. Amb., y a continuación (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3,3-

dimetilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona (89 mg; compuesto B169) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb., y a continuación durante 1,5 h a 50°C. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 95/5 (v/v)] y a continuación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{45}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 820,4028 experimental: 820,4030

122. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (157 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,29 ml) en DCM (3 ml) se agregó 7-[1-(amino-acetil)piperidin-4-il]-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona (191 mg; compuesto B172) y HBTU (186 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con solución medio acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 99/1 (v/v); segunda columna: gel de sílice,

eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [$C_{41}H_{45}N_7O_8$]:calc.: 764,34024 experimental: 764,3404

123. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (124 mg; compuesto B71) **y** DIPEA (0,12 ml) en DCM (10 ml) se agregó 7-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona (182 mg; compuesto B173) y HBTU (266 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x5 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_8$]:calc.: 854,38719 experimental: 854,3871

124. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-

diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]-pirimidina-7-carboxílico ácido (129 mg; compuesto B72) **y** DIPEA (0,12 ml) en DCM (10 ml) se agregó 7-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro [4,5]dec-8-en-6-ona (182 mg; compuesto B173) y HBTU (266 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x5 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/95/5 (v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo/agua (20 ml, 1/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:calc.: 868,40284 experimental: 868,4030

125. 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

(106 mg; compuesto B71) y DIPEA (0,20 ml) en DCM (3 ml) se agregó HBTU (125 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a Temp. Amb. A continuación 7-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona (156 mg; compuesto B175) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con solución medio acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

HRMS [$C_{47}H_{50}N_8O_8$]:calc.: 855,38243 experimental: 855,3816

Intermediarios de síntesis

B1. (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propanoil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}carbamato (1,10 g; compuesto B61) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de

reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se concentró hasta la sequedad al vacío para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{37}F_3N_4O_4$ (586,64) experimental: $[MH^+]$ = 587,3

B2. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2R,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]carbamato (4,3 g; compuesto B50) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (50 ml, 4,0 M) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 45 min a 0°C y a continuación durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{25}H_{36}N_4O_5$ (472,59) experimental: $[MH^+]$ = 473,2

B3. 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzonitrilo

Una solución de ter-Butil [(2R)-3-(4-cianofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,41 g; compuesto B47) y ácido trifluoroacético (14 ml) en DCM (14 ml) se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio

acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{37}N_5O_4$ (543,66) experimental: $[MH^+]$ = 544,2

B4. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,05 g; compuesto B30) en 1,4 dioxano (6 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,66 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 d a Temp. Amb. A continuación se agregó éter dietílico y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La suspensión se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta del filtro se secó al vacío a 45°C para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,68) experimental: $[MH^+]$ = 533,2

B5. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,47 g; compuesto B31) en 1,4 dioxano (10 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,32 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 d a Temp. Amb. A continuación se agregó éter dietílico y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La suspensión se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta del filtro se secó al vacío a 45°C para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,68) experimental: [MH^+] = 533,3

B6. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2S)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,7 g; compuesto B33) en 1,4 dioxano (10 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,50 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a Temp. Amb. A continuación éter dietílico (200 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 25 min. La suspensión se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta del filtro se secó al vacío a 55°C para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{42}N_4O_6$ (578,70) experimental: $[MH^+]$ = 579,3

B7. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-3-(3,4-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,43 g; compuesto B32) en 1,4 dioxano (10 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,30 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d a Temp. Amb., y a continuación durante 3 h a 80 °C. A continuación se agregó éter dietílico y la mezcla se agitó durante 25 min. La suspensión se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta del filtro se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554,63) experimental: $[MH^+]$ = 555,2

B8. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(bifenilo-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-3-(bifenilo-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,44 g; compuesto B28) y ácido trifluoroacético (14 ml) en DCM (14 ml) se agitó durante 2,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio

acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{42}N_4O_4$ (594,75) experimental: $[MH^+]$ = 595,2

B9. 4-[(2R)-2-amino-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil]benzamida

Una solución de ter-Butil [(2R)-3-(4-carbamoylfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,72 g; compuesto B46) y ácido trifluoroacético (17 ml) en DCM (17 ml) se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{39}N_5O_5$ (561,67) experimental: $[MH^+]$ = 562,2

B10. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-etoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,68 g; compuesto B44) y ácido trifluoroacético (16,8 ml) en DCM (16,8 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{42}N_4O_5$ (562,70) experimental: $[MH^+]$ = 563,2

B11. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-ter-butilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (945 mg; compuesto B45) y ácido trifluoroacético (9,4 ml) en DCM (9,4 ml) se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El

residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{46}N_4O_4$ (574,75) experimental: $[MH^+]$ = 575,2

B12. ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

El compuesto B12 puede prepararse en forma análoga con los métodos que se describen en WO2011/023693.

MS: calc.: $C_{19}H_{18}FN_3O_4$ (371,37) experimental: $[MH^+]$ = 372,1

B13. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(3-metilfenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,63 g; el compuesto B43) y ácido trifluoroacético (16,3 ml) en DCM (16,3 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) experimental: $[MH^+]$ = 533,2

B14. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3,5-difluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-3-(3,5-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (438 mg; el compuesto B42) y ácido trifluoroacético (4,4 ml) en DCM (4,4 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554,63) experimental: $[MH^+]$ = 555,2

B15. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (643 mg; el compuesto B49) y ácido trifluoroacético (6,4 ml) en DCM (6,4 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezclase extrajo dos veces con

DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536,64) experimental: $[MH^+]$ = 537,2

B16. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-3-(2,4-diclorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,46 g; el compuesto B48) y ácido trifluoroacético (14 ml) en DCM (14 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_4$ (587,54) experimental: $[MH^+]$ = 587,2

B17. ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

La síntesis del compuesto B17 se describe en la solicitud de PCT WO2009106531.

MS: calc.: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357,34) experimental: $[MH^+]$ = 358,0

B18. ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenilo]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

La síntesis del compuesto B18 se describe en la solicitud de PCT WO2009106531.

MS: calc.: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357,34) experimental: $[MH^+]$ = 358,1

B19. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(3-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó en forma análoga como se describió para el ejemplo B20 con el uso de ter-Butil [(2R)-3-(3-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (2,15 g; el compuesto B37) y en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (8,31 ml, 2,0 M; 2 x1 ml, 10 M) en THF (40 ml).

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,1) experimental: $[MH^+]$ = 554,2

B20. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2R)-3-(4-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (2,17 g; el compuesto B36) en THF (40 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (8,31 ml,

2,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min a Temp. Amb., y a continuación durante 2 h a 65 °C y nuevamente durante 12 h a Temp. Amb. Dado que el control de la reacción por LC-MS indica la presencia de material de partida ter-Butil [(2R)-3-(4-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (ca 30 %) la mezcla de reacción la mezcla de reacción se agitó durante otras 9 h a 65 °C y después de la incorporación adicional de una solución concentrada de cloruro de hidrógeno (2x1ml, 10,0 M) y agitando durante 2x45 min a temperatura ambiente la reacción se completó. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida, DCM (100 ml) y agua (50 ml) se agregaron y la mezcla se alcalinizó hasta un pH 14 por la incorporación de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5M). La mezcla se extrajo con DCM (5x100 ml), las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación de todos los volátiles al vacío el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,1) experimental: $[MH^+]$ = 554,3

B21. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]carbamato (1,30 g; el compuesto B63) se disolvió en una solución de cloruro de

hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se concentró hasta la sequedad al vacío para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,64) experimental: $[MH^+]$ = 520,2

B22. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato (1,53 g; el compuesto B66) en THF (15 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (10 ml, 2,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb., a continuación durante alrededor de 7 h a 55°C y a continuación durante 2 d a Temp. Amb. A continuación en solución acuosa de hidróxido de sodio (5M) se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó (pH 14). La mezcla se extrajo con DCM (200 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,65) experimental: $[MH^+]$ = 520,3

B23. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,21 g; el compuesto B38) en THF (15 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4,63 ml, 2,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min a Temp. Amb., y a continuación durante 3 d a 50-60 °C. A continuación la mezclase concentró hasta la sequedad al vacío y se co-evaporó con DCM para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,1) experimental: $[MH^+]$ = 554,2

B24. (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-amino-3-[4-(trifluorometil)fenilo]propanoil}piperidin-4-il)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}carbamato (1,36 g; el compuesto B41) y ácido trifluoroacético (13,6 ml) en DCM (13,6 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{37}F_3N_4O_4$ (586,64) experimental: $[MH^+]$ = 587,2

B25. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-metoxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,34 g; el compuesto B35) en 1,4 dioxano (10 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. Un adicional de solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 ml, 4,0 M) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb., con el fin de completar la reacción. A continuación éter dietílico (90 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 10 min. La suspensión se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta del filtro se secó al vacío a 50°C durante 2 h para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_5$ (548,67) experimental: $[MH^+]$ = 549,2

B26. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (4,31g; el compuesto B34) en 1,4 dioxano (30 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,2 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d a Temp. Amb. A continuación éter dietílico (250 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La suspensión se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. La torta del filtro se secó al vacío a 50°C durante 4 h para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536,64) experimental: $[MH^+]$ = 537,2

B27. ter-butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (653 mg; el compuesto B76), ácido (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]butanoico (325 mg) y HBTU (667 mg) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (1,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 30/70 hasta 0/100 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_6$ (556,71) experimental: $[MH^+]$ = 557,1

B28. ter-Butil [(2R)-3-(bifenilo-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de ácido (2R)-3-(bifenilo-4-il)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoico (113 mg) y DIPEA (1,92 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,2 g; el compuesto B76) y COMU (1,38 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{41}H_{50}N_4O_6$ (694,86) experimental: $[MH^+]$ = 695,0

B29. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (326 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-D-alanina (151 mg) y COMU (377 mg) en DCM (10

ml) se agregó DIPEA (0,56 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) experimental: $[MH^+]$ = 543,1

B30. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-metil-D-fenilalanina (994 mg) y DIPEA (2,30 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,45 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,68 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb., se agregó COMU adicional (360 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h con el fin de completar la reacción. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía

flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: [MH^+] = 633,1; [MH^+ - Boc] = 533,3

B31. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-metil-D-fenilalanina (960 mg) y DIPEA (2,25 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,40 g el compuesto B76) **y** COMU (1,62 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: [MH^+] = 633,1

B32. ter-Butil [(2R)-3-(3,4-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3,4-difluoro-D-fenilalanina (994 mg) y DIPEA (2,16 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,35 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,55 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654,74) experimental: $[MH^+]$ = 655,0; $[MNa^+]$ = 677,1; $[MH^+ - Boc]$ = 555,2

B33. ter-Butil [(2S)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-metoxi-O-metil-L-tirosina (960 mg) y DIPEA (1,93 ml) en DCM (23 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,20 g; el compuesto B76) y COMU (1,39 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de

magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 8/2 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{37}H_{50}N_4O_6$ (678,81) experimental: $[MH^+]$ = 679,0

B34. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-fenilalanina (3,0 g) y DIPEA (6,93 ml) en DCM (90 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (4,32 g; el compuesto B76) **y** COMU (4,99 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, eluyente: éter de petróleo / EtOAc / MeOH, 60/37/3 (v/v/v); 2) gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 8/2 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636,75) experimental: $[MH^+]$ = 637,0; $[MNa^+]$ = 659,2; $[MH^+ - Boc]$ = 537,2

B35. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-O-metil-D-tirosina (990 mg) y DIPEA (2,20 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,37 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,58 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 8/2 (v/v)]. El producto aislado se disolvió en acetona y se trató con carbón activado, se filtró a través de un taco de Celite y se lavó con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_7$ (648,79) experimental: $[MH^+]$ = 649,0; $[MH^+ - Boc]$ = 549,3

B36. ter-Butil [(2R)-3-(4-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-cloro-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,27 ml) en DCM (25 ml) se

agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,36 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,59 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (60 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: Ciclohexano/EtOAc, 1/0 hasta 0/1 hasta EtOAc/MeOH, 9/1 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,21) experimental: $[MH^+]$ = 654,0; $[MNa^+]$ = 676,1; $[MH^+ - Boc]$ = 553,2

B37. ter-Butil [(2R)-3-(3-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-cloro-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,27 ml) en DCM (25 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,36 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,59 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (60 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía

flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: Ciclohexano/EtOAc, 1/0 hasta 0/1 hasta EtOAc/MeOH, 9/1 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,21) experimental: $[MH^+]$ = 654,0; $[MNa^+]$ = 676,2; $[MH^+ - Boc]$ = 554,2

B38. ter-Butil [(2R)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato -

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-2-cloro-D-fenilalanina (567mg) y DIPEA (1,23 ml) en DCM (25 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (734 mg; el compuesto B76) y HBTU (820 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml + 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron con el uso de un separador de fases. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 0/100 hasta EtOAc/MeOH, 93/7 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,21) experimental: $[MH^+]$ = 654,1; $[MNa^+]$ = 676,2; $[MH^+ - Boc]$ = 554,3

B39. ter-Butil [(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]carbamato

A una mezcla de (betaR)-N-(ter-butoxicarbonil)-beta-metil-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,34 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,46 g; el compuesto B76) y COMU (1,68 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: $[MH^+]$ = 633,0; $[MNa^+]$ = 655,2; $[MH^+ - Boc]$ = 533,2

B40. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-amino-3-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]carbamato (1,80 g; el compuesto B39) y ácido trifluoroacético (17 ml) en DCM (17 ml) se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM (2 x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y

todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) experimental: $[MH^+]$ = 533,2

B41. ter-Butil {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (1,96 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,22 g; el compuesto B76) y COMU (1,41 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Éter de petróleo / EtOAc, 55/45 hasta 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686,76) experimental: $[MH^+]$ = 687,0; $[MNa^+]$ = 709,2; $[MH^+ - Boc]$ = 587,2

B42. ter-Butil [(2R)-3-(3,5-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-

hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3,5-difluoro-D-fenilalanina (500 mg) y DIPEA (1,08 ml) en DCM (15 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (677 mg; el compuesto B76) **y** COMU (782 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654,74) experimental: $[MH^+]$ = 655,0; $[MNa^+]$ = 677,1; $[MH^+ - Boc]$ = 555,2

B43. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-metil-L-fenilalanina (990 mg) y DIPEA (2,32 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,45 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,67 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de

sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: $[MH^+]$ = 633,0

B44. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-O-etil-D-tirosina (1,03 g) y DIPEA (2,18 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,36 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,57 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{37}H_{50}N_4O_7$ (662,82) experimental: $[MH^+]$ = 663,0

B45. ter-Butil [(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de sal de N-(ter-butoxicarbonil)-4-ter-butil-D-fenilalanina diciclohexilamonio (980 mg) y DIPEA (1,28 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (795 mg; el compuesto B76) y COMU (918 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{39}H_{54}N_4O_6$ (674,87) experimental: $[MH^+]$ = 675,1

B46. ter-Butil [(2R)-3-(4-carbamoylfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-carbamoil-D-fenilalanina (1,02 g) y DIPEA (2,17 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

(1,35 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,55 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / MeOH, 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{47}N_5O_7$ (661,79) experimental: $[MH^+]$ = 662,0

B47. ter-Butil [(2R)-3-(4-cianofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-ciano-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (2,25 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,40 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,62 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno / EtOAc, 85/15 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{45}N_5O_6$ (643,77) experimental: $[MH^+]$ = 644,0; $[MNa^+]$ = 666,1; $[MH^+ - Boc]$ = 544,2

B48. ter-Butil [(2R)-3-(2,4-diclorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-2,4-dicloro-D-fenilalanina (1,0 g) y DIPEA (1,96 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,22 g; el compuesto B76) **y** COMU (1,41 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{44}Cl_2N_4O_6$ (687,65) experimental: $[MH^+]$ = 688,0

B49. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-fenilalanina (500 mg) y DIPEA (1,15 ml) en DCM (15 ml) se

agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (720 mg; el compuesto B76) **y** COMU (830 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezclase extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636,75) experimental: $[MH^+]$ = 637,0; $[MNa^+]$ = 659,1; $[MH^+ - Boc]$ = 537,2

B50. ter-Butil [(2R,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (6,12 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-D-treonina (3,29 g) y HBTU (8,55 g) en DCM (80 ml) se agregó DIPEA (10,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (40 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice,

gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_7$ (572,71) experimental: $[MH^+]$ = 573,1

B51. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato (650 mg; el compuesto B27) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 45 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{25}H_{36}N_4O$ (456,59) experimental: $[MH^+]$ = 457,2

B52. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (106,6 ml, 4,0 M) se agregó a ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloropan-2-il]carbamato (17,59 g, el compuesto B60) y la mezcla se agitó durante 90 min a Temp. Amb. DCM (150 ml) se agregó, la suspensión se eliminó por filtración y el residuo se lavó con DCM (100 ml). El sólido se trató con agua (100

ml) y DCM (250 ml) y la mezcla agitada se ajustó hasta un pH 11-13 por la incorporación de una solución acuosa de hidróxido de sodio (6M). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/Ciclohexano/MeOH, 70/30/0 hasta 100/0/0 hasta 85/0/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) experimental: $[MH^+]$ = 519,2

B53. {4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}(1H-imidazol-1-il)metanona

Una mezcla de ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico (2,12 g; el compuesto B71) **y** CDI (2,43 g) en DCM (30 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 h. La suspensión se eliminó por filtración y la torta del filtro se lavó con DCM (3x5 ml). El sólido se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título.

MS: calc.: $C_{21}H_{17}N_5O_4$ (403,39) experimental: $[MH^+]$ = 403,9

B54. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,65 ml, 4,0 M) se agregó a ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (2,0 g; el compuesto B56) y la mezcla se agitó durante 90 min a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se co-evaporó con DCM (3x) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_5$ (534,65) experimental: [MH^+] = 535,2

B55. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (2,84 g, el compuesto B84) en THF (40 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (11,19 ml, 2M) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 7,5 h. A continuación agua (50 ml) y en solución acuosa de hidróxido de sodio (5M) se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó (pH 14). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_5$ (534,65) experimental: [MH^+] = 535,2

B56. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (2,04 g; el compuesto B76) , N-(ter-butoxicarbonil)-D-tirosina (1,41 g) y COMU (2,57 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (3,4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación DCM (70 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) se agregaron y la mezcla se filtró con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 hasta 0/1/0 hasta 0/9/1 (v/v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634,76) experimental: [MH^+] = 635,1; [MH^+ - Boc] = 519,3; [MNa^+] = 535,2

B57. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (612 mg; el compuesto B76), N-(ter-

butoxicarbonil)-L-fenilalanina (398 mg) y HBTU (626mg) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,1 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,78) experimental: $[MH^+]$ = 619,1; $[MH^+ - Boc]$ = 519,3; $[MNa^+]$ = 641,2

B58. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloropropan-2-il]carbamato (700 mg, el compuesto B57) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,66) experimental: $[MH^+]$ = 519,2

B59. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloropropan-2-il]carbamato (5,12 g, el compuesto B60) en 1,4 dioxano (10 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,35 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. Diclorometano (40 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se evaporaron y el residuo resultante se co-evaporó con DCM (3x 30 ml). El residuo se secó al vacío durante 90 min a Temp. Amb., para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) experimental: $[MH^+]$ = 519,29

B60. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloropropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (4,08 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (2,65 g) y COMU (4,71 g) en DCM (100 ml) se agregó DIPEA (6,8 ml) y la mezcla se agitó durante 75 min a Temp. Amb. Un adicional de DCM (50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) se agregaron y la mezcla se filtró con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [1) gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 1/0 hasta 1/1 hasta 1/4 (v/v); 2) gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 1/0

hasta 3/1 hasta 1/1 hasta 1/3 (v/v/)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,77) experimental: $[MH^+]$ = 619,1; $[MH^+ - Boc]$ = 519,3; $[MNa^+]$ = 641,3

B61. ter-Butil {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (612 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-D-fenilalanina (733 mg) y COMU (1,04 g) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,53 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 97/3 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686,76)

experimental: $[MH^+]$ = 687,1

B62. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-

1-oxopropan-2-il]carbamato (350 mg; el compuesto B29) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,56) experimental: [MH^+] = 443,2

B63. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,02 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-2-il-L-alanina (666 mg) y HBTU (1,04 g) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,7 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,75) experimental: [MH^+] = 620,2

B64. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato (1,06 g; el compuesto B65) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,65) experimental: $[MH^+]$ = 520,1

B65. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (612 mg; el compuesto B76) , N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-4-il-L-alanina (400 mg) y HBTU (626 mg) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución:

EtOAc/MeOH, 95/5 hasta 90/10 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,77) experimental: $[MH^+]$ = 620,2

B66. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,53 g; el compuesto B76) , N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina (1,0 g) y HBTU (1,57 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (1,94 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/Ciclohexano, 0/100 hasta 100/0 (v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,77) experimental: $[MH^+]$ = 620,2

B67. (4aR,8aS)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprópan-2-il]carbamato (1,19 g, el compuesto B69) en 1,4 dioxano (30 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,81 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb., durante 8 h a 65°C y a continuación nuevamente a Temp. Amb., durante 12 h. Un adicional de solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,6 ml, 4,0 M) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 65°C con el fin de completar la reacción. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con dioxano. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) experimental: $[MH^+]$ = 519,2

B68. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprópan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (791 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (515 mg) y COMU (874 mg) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (0,83 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/Ciclohexano/MeOH, 0/100/0 hasta 100/0/0 hasta 95/0/5

(v/v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 3/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,77) experimental: $[MH^+]$ = 620,2

B69. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (816 mg el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (531 mg) y COMU (900 mg) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (0,85 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/0/5 (v/v)]. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua (20 ml, 3/1 (v/v)) el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,78) experimental: $[MH^+]$ = 619,0

B70. (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprópan-2-il]carbamato (745 mg, el compuesto B68) en 1,4 dioxano (30 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h a Temp. Amb., a continuación durante 8 h a 65°C y a continuación nuevamente a Temp. Amb., durante 12 h. Un adicional de solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 65°C. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se trató con DCM y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La fase orgánica se separó y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 97,5/2,5 hasta 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título junto con material de partida (El control por LC-MS indicó alrededor de 77% del compuesto del título y alrededor de 20% material de partida). El compuesto se usó para la siguiente etapa de la reacción sin purificación adicional.

B71. ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

La síntesis de El compuesto B71 se describe en la solicitud de PCT WO2009106531.

MS: calc.: $C_{18}H_{15}N_3O_5$ (353,33) experimental: $[MH^+]$ = 354,0

B72. ácido 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxílico

El compuesto B72 puede prepararse en forma análoga con los métodos que se describen en WO2011/023693.

MS: calc.: $C_{19}H_{17}N_3O_5$ (367,36) experimental: $[MH^+]$ = 368,1

B73. (4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridazin-1-ona

El compuesto B73 puede prepararse en forma análoga con los métodos que se describen en WO2005075457.

MS: calc.: $C_{20}H_{27}N_3O_3$ (357,45) experimental: $[MH^+]$ = 358,2

Exceso enantiomérico: >97% e.e.

B74. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(2-clorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Ter-Butil [(2S)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (2,3 g; el compuesto B75) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb., y durante 30 min a 50°C. A continuación la mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (25 ml, 2M). La fase acuosa se separó, se alcalinizó y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente:

Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/92/8 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553,09) experimental: $[MH^+]$ = 553,2

B75. ter-Butil [(2S)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-2-cloro-L-fenilalanina (1,13 g) y DIPEA (1,94 g) en DCM (35 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,53g; el compuesto B76)) y HBTU (2,84 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 hasta 0/1/0 hasta 0/9/1 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653,22) experimental: $[MH^+]$ = 653,0; $[MH^+ - Boc]$ = 553,2; $[MNa^+]$ = 675,2

B76. (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

La síntesis de El compuesto B76 se describe en la solicitud de PCT WO2005075457.

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371,48) experimental: $[MH^+]$ = 372,3

Exceso enantiomérico: >97% e.e.

B77. (4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

El compuesto B77 se preparó en forma análoga con los métodos que se describen en WO2005075457.

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371,48) experimental: $[MH^+]$ = 372,3

Exceso enantiomérico: >98% e.e.

B78. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato

Una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]carbamato (3,91 g; el compuesto B79) en DCM (25 ml) se agregó ácido trifluoroacético (7,8 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0°C y a continuación durante 2h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_5$ (458,56) experimental: $[MH^+]$ = 459,2

B79. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (8,16 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-L-serina (4,1 g) y HBTU (8,34 g) en DCM (200 ml) se agregó DIPEA (14 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_7$ (558,68) experimental: $[MH^+]$ = 559,1

B80. (4aS,8aR)-2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil (2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato (4,0 g; el compuesto B81) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (45 ml, 4,0 M) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 h a 0°C y a continuación durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428,54) experimental: $[MH^+]$ = 429,3

B81. ter-Butil (2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (6,12 g; el compuesto B76)), N-(ter-butoxicarbonil)glicina (2,63 g) y HBTU (8,55 g) en DCM (80 ml) se agregó DIPEA (10,5 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528,65) experimental: $[MH^+]$ = 529,0

B82. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (5,82 g, el compuesto B83) en THF (50 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (80,5 ml, 2M) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h y a Temp. Amb., durante 12 h. A continuación en solución acuosa de hidróxido de sodio (10M) se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó (pH 14). La mezcla se extrajo con DCM

(3 x 300ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,56) experimental: $[MH^+]$ = 443,2

B83. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

Una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (5,0 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-L-alanina (2,44 g) HBTU (5,35 g) y DIPEA (10,5 ml) en DCM (40 ml) se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezclase trató con DCM (25 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución para la primera corrida: Ciclohexano/EtOAc, 1/0 hasta 0/1 (v/v), gradiente para elución para la segunda corrida: Ciclohexano/EtOAc, 1/0 hasta 7/3 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) experimental: $[MH^+]$ = 543,0

B84. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (2,04 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-L-tirosina (1,41 g) y COMU (2,57 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (3,4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación DCM (70 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) se agregaron y la mezcla se filtró con el uso de un separador de fases. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 1/0/0 hasta 0/1/0 hasta 0/9/1 (v/v/v)] para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634,76) experimental: $[MH^+]$ = 635,1; $[MNa^+]$ = 535,2

B85. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilobutan-2-il]carbamato (2,6 g; el compuesto B86) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,8 ml, 4,0 M) se agregó a Temp. Amb., y la mezcla de reacción se agitó durante 18h. A continuación éter dietílico (120 ml) se agregó, la suspensión

resultante se eliminó por filtración y se lavó con éter dietílico. El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 2 h para dar el compuesto del título.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) experimental: $[MH^+]$ = 533,3

B86. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilobutan-2-il]carbamato

A una mezcla de ácido (2R)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4-fenilobutanoico (1,1 g) y DIPEA (2,6 ml) en DCM (30 ml) se agregó (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,61g; el compuesto B76) **y** COMU (1,86 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: Éter de petróleo/EtOAc/MeOH, 60/37/3 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: $[MH^+]$ = 633,1

B87. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprópan-2-il]carbamato (3,6 g; el compuesto B88) y ácido trifluoroacético (3,6 ml) en DCM (36 ml) se agitó durante 48 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezclase extrajo dos veces con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,61) experimental: [MH^+] = 493,2; [MH^+ - Boc] = 593,0

B88. ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprópan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (2,03 g) y DIPEA (5,0 ml) en DCM (75 ml) se agregó 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (2,64 g; el compuesto B89) **y** COMU (3,6 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente:

Tolueno/EtOAc, 85/15 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592,72) experimental: $[MH^+]$ = 593,0

B89. 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

La síntesis de El compuesto B89 se describe en la solicitud de PCT WO2005075457.

MS: calc.: $C_{19}H_{27}N_3O_3$ (345,44) experimental: $[MH^+]$ = 346,2

B90. (4aS,7aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridazin-1-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridazin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprop an-2-il]carbamato (267 mg; el compuesto B91) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se co-evaporó con DCM para producir el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{36}N_4O_4$ (504,62) experimental: $[MH^+]$ = 505,1

B91. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridazin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprop an-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (292 mg), (4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-2-(piperidin-4-il)-2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-ciclopenta[d]piridazin-1-ona (358 mg; el compuesto B73) **y** DIPEA (0,43 ml) en DCM (5 ml) se agregó lentamente una solución de $T_3P^®$ (1,27 g, solución al 50% en DCM) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 40 °C en un tubo sellado. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (9 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: EtOAc/MeOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{44}N_4O_6$ (604,74) experimental: $[MH^+]$ = 605,0

B92. ter-Butil [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4ª,5,6,7,8,8ª-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (900 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-3-ciclohexil-L-alanina (600 mg) y COMU (1,04 g) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,53 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El

residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 98/2 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{52}N_4O_6$ (624,81) experimental: $[MH^+]$ = 625,1

B93. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4ª,5,6,7,8,8ª-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4ª,5,6,7,8,8ª-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,1 g; el compuesto B92) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{44}N_4O_4$ (524,69) experimental: $[MH^+]$ = 523,3

B94. ter-Butil [(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (653 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-L-isoleucina (370 mg) y HBTU (667 mg) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (1,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se

extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 30/70 hasta 0/100 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584,76) experimental: $[MH^+]$ = 585,1

B95. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato (650 mg; el compuesto B94) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 45 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484,64) experimental: $[MH^+]$ = 485,3

B96. ter-Butil [(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,31 g; el compuesto B76), ácido (2R)-[(ter-butoxicarbonil)-amino](ciclohexil)etanoico (1,03 g) y

HBTU (1,82 g) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,63 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (3x10 ml) y DCM (50 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 80/20 hasta 0/100 (v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610,78) experimental: $[MH^+]$ = 611,1

B97. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

ter-Butil [(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato (1,93 g; el compuesto B96) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,8 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se co-evaporó (3x) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510,67) experimental: $[MH^+]$ = 511,2

B98. ter-Butil [(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (2,04 g; el compuesto B76), ácido (2S)-[(ter-butoxicarbonil)-amino](ciclohexil)etanoico (1,61 g) y HBTU (2,37 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (2,55 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (3x10 ml), la fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: EtOAc/n-hexano, 30/70 hasta 100/100 hasta 70/30 to100/0 (v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610,78) experimental: $[MH^+]$ = 611,0

B99. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-2-ciclohexilacetil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]carbamato (3,0 g; el compuesto B98) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (18,4 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó

durante alrededor de 20 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se co-evaporó (3x) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510,67) experimental: $[MH^+]$ = 511,2

B100. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (734 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-3-tiofen-2-il-L-alanina (513 mg) y HBTU (820 mg) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (1,23 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) y DCM (2x20 ml), la fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/90/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6S$ (624,81) experimental: $[MH^+]$ = 625,0; $[MNa^+]$ = 647,2; $[MH^+ - Boc]$ = 525,2

B101. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]carbamato (1,16 g; el compuesto B100) se disolvió en THF (15 ml) y en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (4,68 ml, 2,0 M) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 2 d a 55 °C. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se co-evaporó para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4S$ (524,69) experimental: $[MH^+]$ = 525,2

B102. (4aS,8aR)-2-[1-(3-aminopropanoil)piperidin-4-il]-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil (3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)carbamato (1,38 g; el compuesto B103) se disolvió en THF (20 ml) y en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (6,34 ml, 2,0 M) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 d a 55 °C y a continuación durante 2 d a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se co-evaporó para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,56) experimental: $[MH^+]$ = 443,3

B103. ter-Butil (3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (979 mg; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-beta-alanina (454 mg) y HBTU (1,0 g) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (1,63 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) y DCM (50 ml), la fase orgánica se separó y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/93/7 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) experimental: [MH^+] = 543,1; [MNa^+] = 565,2; [MH^+ - Boc] = 443,3

B104. ter-Butil [(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]carbamato

A una mezcla de ácido (3R)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4-fenilobutanoico (0,5 g) y DIPEA (1,17 ml) en DCM (30 ml) se agregó COMU (0,84 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (730 mg; el compuesto B76) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El

residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: éter de petróleo/ EtOAc, 1/1 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: $[MH^+]$ = 633,1

B105. (4aS,8aR)-2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]carbamato (0,75 g; el compuesto B104) y ácido trifluoroacético (7,5 ml) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) experimental: $[MH^+]$ = 532,2

B106. ter-Butil [(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]carbamato

A una mezcla de ácido (3R)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]-4-fenilobutanoico (0,5 g) y DIPEA (1,17 ml) en DCM (30 ml) se

agregó COMU (0,84 g) y 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (0,62 g; el compuesto B89) y la mezcla se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: Éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{46}N_4O_6$ (606,75) experimental: $[MH^+]$ = 607,1

B107. 2-{1-[(3R)-3-amino-4-fenilobutanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]carbamato (0,74 g; el compuesto B106) y ácido trifluoroacético (7,5 ml) en DCM (7,5 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{38}N_4O_4$ (506,64) experimental: $[MH^+]$ = 507,2

B108. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-(1,3-tiazol-4-il)-D-alanina (1 g), COMU (1,73 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,5 g; el compuesto B76) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (2,56 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625,79) experimental: $[MH^+]$ = 626,1

B109. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato (313 mg; el

compuesto B108) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 20 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{35}N_5O_4S$ (525,68) experimental: $[MH^+]$ = 526,2

B110. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-(1,3-tiazol-4-il)-L-alanina (545 mg), COMU (942 mg) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (816 mg; el compuesto B76) en DCM (15 ml) se agregó DIPEA (1,4 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa saturada a la mitad de bicarbonato de sodio (10 ml) se agregó y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/MeOH, 97/3 hasta 90/10 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625,79) experimental: $[MH^+]$ = 626,1

B111. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1,3-tiazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]carbamato (1,0 g; el compuesto B110) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido que se usó directamente para la siguiente etapa de la reacción sin purificación adicional.

B112. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato (4,88 g; el compuesto B113) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (45 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 min a 0°C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,63) experimental: $[MH^+]$ = 509,3

B113. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina (3,0 g), HBTU (4,9 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (4,8 g; el compuesto B76) en DCM (100 ml) se agregó DIPEA (8,2 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa saturada a la mitad de bicarbonato de sodio (30 ml) se agregó y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: EtOAc/MeOH, 100/0 hasta 95/5 (v/v) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608,74) experimental: $[MH^+]$ = 609,2

B114. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato

Etapa 1:

A una solución de N-(ter-butoxicarbonil)-D-histidina (962 mg) en DMF (35 ml) se agregó TBTU (4,0 g), HOBt x H_2O (1,68 g) y 4-metilmorfolina (1,37 ml) y la mezcla se agitó durante

5 min a Temp. Amb. A continuación (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,54 g; el compuesto B76) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 10/1 (v/v) + solución acuosa al 2% de hidróxido de amonio) para dar ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato como un sólido.

Etapa 2:

Una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,08 g; etapa 1) y ácido trifluoroacético (20 ml) en DCM (20 ml) se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,62) experimental: $[MH^+]$ = 509,3

B115. 9-(3,4-dimetoxifenilo)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona, como clorhidrato

Etapa 1:

Tricloruro de aluminio (7,8 g) se suspendió en DCM (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de 1,2-dimetoxibenceno (5 ml) en DCM (10 ml) se agregó lentamente a 0°C y posteriormente una solución de 2-oxaspiro[4,4]nonano-1,3-diona (2,0 g) en DCM (20 ml) se agregó lentamente a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo resultante se trató con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para dar ácido 1-[2-(3,4-dimetoxifenilo)-2 oxoetil] ciclopentanocarboxílico como un sólido.

Etapa 2:

Una mezcla de ácido 1-[2-(3,4-dimetoxifenilo)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxílico (1 g; etapa 1), diclorhidrato de 4-hidrazinilpiperidina (0,77 g) y trietilamina (3 ml) en etanol (15 ml) se sometió a radiación con microondas a 160 °C durante 5 h. A continuación se agregó agua a la mezcla de reacción a Temp. Amb., y la mezcla se extrajo con DCM (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371,48) experimental: $[MH^+]$ = 372,4

B116. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-

4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato

Etapa 1:

A una solución de N-(ter-butoxicarbonil)-L-histidina (962 mg) en DMF (35 ml) se agregó TBTU (4,0 g), HOBt x H_2O (1,68 g) y 4-metilmorfolina (1,37 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min a Temp. Amb. A continuación (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,54 g; el compuesto B76) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 10/1 (v/v) + solución acuosa al 2% de hidróxido de amonio) para dar ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato como un sólido.

Etapa 2:

Una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,05 g; etapa 1) y ácido trifluoroacético (5 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 3 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,62) experimental: $[MH^+]$ = 509,3

B117. ter-Butil [(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina (652 mg) y DIPEA (1,6 ml) en DCM (20 ml) se agregó HBTU (1,03 g) y 9-(3,4-dimetoxifenilo)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaspiro[4,5]-dec-8-en-6-ona, como clorhidrato (1,0 g; el compuesto B115) y la mezcla se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación solución medio acuosa saturada de bicarbonato de sodio se agregó y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 99/1 (v/v); segunda columna: gel de sílice, eluyente: tolueno/EtOAc, 70/30 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,75) experimental: $[MH^+]$ = 620,1

B118. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,46 g; el compuesto B120) se disolvió en una solución de cloruro de

hidrógeno en 1,4-dioxano (20 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se neutralizó y la solución se extrajo con DCM (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: DCM/EtOH, 100/0 hasta 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

B119. (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,2 g; el compuesto B121) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (80 ml) se agregó lentamente hasta que la solución se neutralizó y la solución se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: DCM/EtOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

B120. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,0 g; el compuesto B76) **y** trietilamina (0,34 ml) en DMF (20 ml) se agregó N-(ter-butoxicarbonil)-L-triptófano (746 mg) y HOBt (375 mg). Después de agitar durante 10 min EDC (470 mg) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se extrajo con DCM (500 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: DCM/EtOH, 100/0 hasta 90/10 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

B121. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato

Una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-D-triptófano (746 mg), (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,0 g; el compuesto B76), EDC (470 mg) y HOBt (375 mg) en DMF (20 ml) se agitó durante 12 h a Temp. Amb., bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se agregó agua (40 ml)

y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, el solvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM/EtOH, 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

B122. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,53 g; el compuesto B123) en DCM (15 ml) se agregó ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío; el residuo resultante se trató con éter dietílico y se eliminó por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 95/5 (v/v) + solución acuosa al 1% de hidróxido de amonio) para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{41}N_5O_4$ (571,72) experimental: $[MH^+]$ = 572,3

B123. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato

Etapa 1:

A una solución de 1-metil-D-triptofano (2,0 g) en etanol (29 ml) se agregó trietilamina (1,53 ml) y dicarbonato de di-ter-butilo (2,4 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a Temp. Amb. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se trató con DCM y se extrajo con solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La fase acuosa se lavó con DCM y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar N-(ter-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofano como un sólido.

Etapa 2:

N-(ter-butoxicarbonil)-1-metil-D-triptofano (1,5 g; etapa 1) se disolvió en DCM (37 ml) a 0°C y a continuación DIPCDI (683 mg), HOBt x H2O (837 mg) y 4-metilmorfolina (837 mg) se agregaron. Después de agitar durante 5 min (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (2,02 g; el compuesto B76) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM + solución acuosa al 1% de hidróxido de amonio] para dar el compuesto del título como un sólido.

B124. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-D-leucina (580 mg), HBTU (1,04 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona,

como clorhidrato (1,02 g; el compuesto B76) en DCM (25 ml) se agregó DIPEA (1,75 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa saturada a la mitad de bicarbonato de sodio (10 ml) se agregó y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584,76) experimental: $[MH^+]$ = 585,1

B125. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-metilpentanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato (760 mg; el compuesto B124) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484,64) experimental: $[MH^+]$ = 485,2

B126. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-bromofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2R)-3-(4-bromofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (2,26 g; el compuesto B127) en DCM (15 ml) se agregó ácido trifluoroacético (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a Temp. Amb. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. Después de la extracción con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{37}BrN_4O_4$ (597,54) experimental: $[MH^+]$ = 599,1

B127. ter-Butil [(2R)-3-(4-bromofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de 4-bromo-N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (1,5 g) y DIPEA (2,85 ml) en DCM (30 ml) se agregó COMU (2,1 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,78 g; el compuesto B76) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa a la mitad saturada de bicarbonato de sodio se agregó y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna

[gel de sílice, eluyente: Éter de petróleo/EtOAc, 6/4 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{45}BrN_4O_6$ (697,66) experimental: $[MH^+]$ = 696,9

B128. (2S)-2-amino-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-(piperidin-1-il)pentano-1,5-diona, como clorhidrato

ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]carbamato (839 mg; el compuesto B129) se disolvió en THF (13 ml) y en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (9,6 ml, 2,0 M) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 60 °C. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{45}N_5O_5$ (567,72) experimental: $[MH^+]$ = 568,3

B129. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]carbamato

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico ácido(0,45 g) **y** DIPEA (0,93 ml) en DCM (30 ml) se agregó HATU (0,65 g). Después de 20 min (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (0,53 g; el compuesto B76) se agregó **y** la

mezcla de reacción se agitó durante 12 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{53}N_5O_7$ (667,84) experimental: $[MH^+]$ = 668,2

B130. ácido (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico

A una solución de bencil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoato en MeOH (40 ml) se agregó Pd/C (10%) (80 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. La suspensión se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó hasta la sequedad al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{15}H_{26}N_2O_5$ (314,38) experimental: $[MH^+]$ = 315,0

B131. bencil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoato

A una solución agitada de DIPEA (1,94 ml) en DCM (35 ml) se agregó 2-bencil éster del ácido N-ter-Butoxicarbonil-L-glutámico (1 g) y HATU (1,35 g). Después de 30 min piperidina (0,59 ml) se agregó la mezcla de reacción se agitó a Temp. Amb., durante 12 h. A continuación se agregó una solución

saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Éter de petróleo/EtOAc, 6/4 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{32}N_2O_5$ (404,50) experimental: $[MH^+]$ = 405,0; $[MH^+ - Boc]$ = 305,1

B132. Bencil (4S)-4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato

A una mezcla de 5-bencil éster del ácido N-ter-Butoxicarbonil-L-glutámico (3,37 g), COMU (4,28 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (4,08 g; el compuesto B76) en DCM (50 ml) se agregó DIPEA (6,8 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (50 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 60/40 (v/v); segunda columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 60/40 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690,82) experimental: $[MH^+]$ = 691,1

B133. Bencil (4S)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato

Bencil (4S)-4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato (2,69 g; el compuesto B132) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a Temp. Amb. La mezcla se repartió entre en solución acuosa de hidróxido de sodio (2M), una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (nivel de pH de 8) y DCM (70 ml). La fase orgánica se separó, se concentró hasta la sequedad al vacío y se co-evaporó con DCM para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590,71) experimental: $[MH^+]$ = 591,2

B134. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-(4-fluorofenilo)propanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]-piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,05 g; el compuesto B135) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6,4 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. La mezcla se

repartió entre en solución acuosa de hidróxido de sodio (6M), una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta la sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{35}FN_4O_4$ (510,60) experimental: [MH^+] = 511,4

B135. ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]carbamato

Una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-D-fenilalanina (666 mg), DIPEA (1,60 ml), COMU (2,01 g) y 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (0,81 g; el compuesto B89) en DCM (12 ml) se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) y DCM (25 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 80/20 hasta 70/30 hasta 60/40 hasta 50/50 (v/v) ; segunda columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 hasta 90/0/10 hasta 60/30/10 hasta 40/50/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{43}FN_4O_6$ (610,72) experimental: $[MH^+]$ = 611,1; $[MH^+ - Boc]$ = 511,3

B136. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato (980 mg; el compuesto B137) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,9 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. La mezcla se repartió entre en solución acuosa de hidróxido de sodio (6M), una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta la sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,64) experimental: $[MH^+]$ = 520,4

B137. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-4-il-D-alanina (666 mg), COMU (2,14 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,02 g; el

compuesto B76) en DCM (12 ml) se agregó DIPEA (1,70 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación la mezcla se repartió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (20 ml) y DCM (25 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 85/15 hasta 70/30 hasta 50/50 (v/v) ; segunda columna: gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 70/30 hasta 100/100 hasta 10/90 hasta 0/100 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619,75) experimental: $[MH^+]$ = 620,2

B138. ter-Butil [(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato

A una mezcla agitada de N-(ter-butoxicarbonil)-3-piridin-3-il-L-alanina (294 mg) y DIPEA (0,72 ml) en DCM (10 ml) se agregó COMU (520 mg) y 6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato (465 mg). La mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de

magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 99/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{47}N_5O_6$ (633,78) experimental: $[MH^+]$ = 634,2

B139. 2-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

A una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato (0,64 g; el compuesto B138) en DCM (6 ml) se agregó ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. Después de la extracción con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{39}N_5O_4$ (533,66) experimental: $[MH^+]$ = 534,3

B140. ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-

dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato

A una mezcla agitada de N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (876 mg) y DIPEA (1,53 ml) en DCM (15 ml) se agregó HBTU (1,42 g) y 6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato (1,27 g). La mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632,79) experimental: [MH^+] = 633,0; [MH^+ - Boc] = 533,2

B141. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato (2,14 g; el compuesto B140) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (12,7 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h a Temp. Amb. DCM (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo en forma consecutiva con una solución

acuosa de ácido de clorhidrato (2M) y con hidróxido de sodio (15 ml, 1M). La fase orgánica se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/90/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532,67) experimental: [MH^+] = 533,2

B142. 2-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dietil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato (352 mg; el compuesto B143) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,1 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1 h a Temp. Amb. DCM (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo en forma consecutiva con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2M) y con hidróxido de sodio (10 ml, 1M). La fase orgánica se separó, se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc/MeOH, 100/0/0 hasta 0/100/0 hasta 0/90/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{30}H_{40}N_4O_4$ (520,66) experimental: [MH^+] = 521,2

B143. ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato

A una mezcla agitada de N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (566 mg) y DIPEA (0,70 ml) en DCM (10 ml) se agregó HBTU (656 mg) y 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dietil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato. La mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (3 x 5 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{48}N_4O_6$ (620,78) experimental: $[MH^+]$ = 621,0; $[MH^+ - Boc]$ = 521,2

B144. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-(dimetilamino)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato

Una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato (1,25 g; el compuesto B145) y ácido trifluoroacético (10 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo resultante se trató con éter

dietílico, se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485,63) experimental: $[MH^+]$ = 486,4

B145. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (3,97 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-D-alanina (2,26 g) y HATU (4,07 g) en DCM (45 ml) se agregó DIPEA (4,96 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación DCM (150 ml) se agregó y la mezcla se extrajo en forma consecutiva con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (50 ml) y agua (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{47}N_5O_6$ (585,73) experimental: $[MH^+]$ = 586,2

B146. N-(ter-butoxicarbonil)-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina

A una solución de 3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina (1,77 g) en MeOH (40 ml) se agregó di-ter-butilo dicarbonato (2,98 g)

y TEA (1,38 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d a Temp. Amb. Todos los solventes se eliminaron al vacío y el residuo resultante se trató con DCM y se lavó con solución de ácido cítrico. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtración y evaporación del solvente al vacío el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{11}H_{17}N_3O_4$ (255,27) experimental: [MH^+] = 255,9

B147. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato

A una suspensión de (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (4,80 g; el compuesto B76), N-(ter-butoxicarbonil)-3-(1H-pirazol-1-il)-L-alanina (3,0 g, el compuesto B146) y HBTU (4,9 g) en DCM (100 ml) se agregó DIPEA (8,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (30 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: EtOAc/MeOH 100/0 hasta 95/5 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608,74) experimental: [MH^+] = 609,2

B148. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]carbamato (2,36 g; el compuesto B147) y ácido trifluoroacético (15 ml) en DCM (20 ml) se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508,62) experimental: [MH^+] = 509,3

B149. 2-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil (2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato (434 mg; el compuesto B150) en THF (3,9 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (2M, 6,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C y posteriormente durante 12 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442,55) experimental: $[MH^+]$ = 443,3; $[MNa^+]$ = 465,3

B150. ter-Butil (2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato

A una solución de 6-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato (391 mg) en DCM (10 ml) se agregó N-(ter-butoxi-carbonil)glicina (178 mg), HBTU (423 mg) y DIPEA (0,69 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución saturada a la mitad de bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542,68) experimental: $[MH^+]$ = 543,0; $[MNa^+]$ = 565,2; $[MH^+ - Boc]$ = 443,3

B151. 2-{1-[(2R)-2-aminopropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]-piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato(1,24 g; el compuesto B152) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (9 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1,5 h a Temp. Amb. La mezcla se repartió

entre en solución acuosa de hidróxido de sodio (6M), una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta la sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{32}N_4O_4$ (416,51) experimental: [MH^+] = 417,2

B152. ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-D-alanina (445 mg) y DIPEA (1,60 ml) en DCM (12 ml) se agregó COMU (2,01 g) y 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidro-piridazin-3(2H)-ona (812 mg; el compuesto B89) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A continuación solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 85/15 hasta 60/40 hasta 50/50 (v/v); segunda columna: Ciclohexano/EtOAc/DCM/MeOH, 100/0/0/0 hasta 90/0/10/0 hasta 60/30/10/0 hasta 40/50/10/0 (v/v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_6$ (516,63) experimental: [MH^+] = 517,1

B153. 2-{1-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Ter-Butil [(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloropropan-2-il]carbamato(940 mg; el compuesto B154) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,95 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 1,5 h a Temp. Amb. La mezcla se repartió entre en solución acuosa de hidróxido de sodio (6M), una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y DCM. La fase orgánica se separó, se concentró hasta la sequedad al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc/MeOH/DCM, 65/20/15 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492,61) experimental: [MH^+] = 493,5

B154. ter-Butil [(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloropropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (624 mg) y DIPEA (1,60 ml) en DCM (12 ml) se agregó COMU (2,01 g) y 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidro-piridazin-3(2H)-ona (812 mg; el compuesto B89) y la mezcla se agitó durante 45 min a Temp. Amb. A

continuación solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [primera columna: gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 85/15 hasta 60/40 hasta 50/50 (v/v); segunda columna: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 hasta 90/0/10 hasta 60/30/10 hasta 40/50/10 (v/v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592,72) experimental: $[MH^+]$ = 593,1; $[MNa^+]$ = 616,3; $[MH^+ - Boc]$ = 493,3

B155. Bencil (4R)-4-amino-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato

Una solución de Bencil (4R)-4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato (1,9 g; el compuesto B156) y ácido trifluoroacético (19 ml) en DCM (19 ml) se agitó durante 2,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590,71) experimental: $[MH^+]$ = 591,2

B156. Bencil (4R)-4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato

A una mezcla de 5-bencil éster del ácido N-ter-Butoxicarbonil-D-glutámico (1,5 g) y DIPEA (2,91 ml) en DCM (30 ml) se agregó COMU (2,1 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,81 g; el compuesto B76) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa a la mitad saturada de bicarbonato de sodio se agregó y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: Tolueno/EtOAc, 85/15 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690,82) experimental: $[MH^+]$ = 691,1

B157. 2-{1-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil]piperidin-4-il}-6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

Una solución de ter-Butil [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-di-hidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato (651 mg; el compuesto B158) y ácido trifluoroacético (6,5 ml) en DCM (6,5 ml) se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación una

solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso se agregó lentamente hasta que la solución se alcalinizó. La mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{42}N_4O_4$ (498,66) experimental: $[MH^+]$ = 499,2

B158. ter-Butil [(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-3-ciclohexil-L-alanina x H_2O (450 mg) y DIPEA (1,02 ml) en DCM (15 ml) se agregó COMU (733 mg) y 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (537 mg; el compuesto B89) y la mezcla se agitó durante 3 h a Temp. Amb. A continuación una solución acuosa a la mitad saturada de bicarbonato de sodio se agregó y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 6/4 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{34}H_{51}N_3O_6$ (597,78) experimental: $[MH^+]$ = 599,1; $[MNa^+]$ = 621,3; $[MH^+ - Boc]$ = 499,2

B159. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-amino-3-(dimetilamino)propanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-

dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato

Una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato (546 mg; el compuesto B162) y ácido trifluoroacético (10 ml) en DCM (10 ml) se agitó durante 0,5 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo resultante se trató con éter dietílico, se eliminó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485,63) experimental: $[MH^+]$ = 486.3

B160. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-4-(metilsulfanil)butanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato (205 mg; el compuesto B161) en THF (10 ml) se agregó en solución acuosa de cloruro de hidrógeno (2M, 0,85 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 h a 55-60 °C. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trató con DCM y se co-evaporó para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{38}N_4O_4S$ (502,68) experimental: $[MH^+]$ = 503,2

B161. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato

A una mezcla de N-2-(ter-butoxicarbonil)-D-metioninamida (598 mg) y DIPEA (1,63 ml) en DCM (25 ml) se agregó HBTU (1,0 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (979 mg; el compuesto B76) y la mezcla se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml). Las fases se separaron con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc/ MeOH, 93:7 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{46}N_4O_6$ (602,80) experimental: $[MH^+]$ = 603,0; $[MNa^+]$ = 625,2; $[MH^+ - Boc]$ = 503,2

B162. ter-Butil [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]carbamato

A una solución agitada de N-(ter-butoxicarbonil)-3-(dimetilamino)-L-alanina (0,4 g) en DCM (10 ml) se agregó DIPCDI (0,43 ml), HOBt x H_2O (426 mg) y N-metilmorfolina (348 mg) a 0°C. Después de agitar durante 5 min a 0°C (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-

hexahidro-ftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (718 mg; el compuesto B76) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 1 d a Temp. Amb. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: DCM/dioxano, 5/1 + solución al 1% de NH_4OH (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

B163. ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]carbamato

A una suspensión agitada de N-2-(ter-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutamina (150 mg), DIPEA (0,38 ml) y HATU (249 mg) en DCM (10 ml) se agregó 6-(3,4-dimetoxifenilo)-4,4-dimetil-2-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, como clorhidrato (209 mg; sal de clorhidrato del compuesto B89) y la mezcla se agitó durante 4 d a Temp. Amb. A continuación la mezcla se extrajo en forma consecutiva por el uso de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, agua y salmuera. La fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{47}N_5O_7$ (601,75) experimental: $[MH^+]$ = 602,1

B164. (4R)-4-amino-5-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-N,N-dimetil-5-oxopentanamida, como clorhidrato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-

il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]carbamato (285 mg; el compuesto B163) en DCM (15 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,0 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó 4 d a Temp. Amb. El solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se usó para la siguiente etapa de la reacción sin purificación adicional.

B165. Bencilo N~2~-(ter-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutaminato

A una solución agitada de DIPEA (1,03 ml) en DCM (16 ml) se agregó (4R)-5-(benciloxi)-4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico ácido(0,5 g) y HATU (674 mg). Después de 1 h dimetilamina clorhidrato (242 mg) se agregó la mezcla de reacción se agitó a Temp. Amb., durante 12 h. A continuación la mezcla se extrajo en forma consecutiva por el uso de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno, salmuera y agua. La fase orgánica se separó con el uso de un separador de fases y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{19}H_{28}N_2O_5$ (364,45) experimental: $[MH^+]$ = 364,9

B166. N~2~-(ter-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutamina

A una solución de Bencilo N-2-(ter-butoxicarbonil)-N,N-dimetil-D-glutaminato **en MeOH** (30 ml) se agregó Pd/C (10%) (75 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo atmósfera de hidrógeno. La suspensión se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó hasta la sequedad al vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{12}H_{22}N_2O_5$ (274,32) experimental: $[MH^+]$ = 274,9

B167. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato

A una mezcla agitada de N-(ter-butoxicarbonil)-D-valina (543 mg), HBTU (1,04 g) y (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (1,02 g; el compuesto B76) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (1,29 g) y la mezcla se agitó durante 20 min a Temp. Amb. A continuación solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: EtOAc] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{31}H_{46}N_4O_6$ (570,73) experimental: $[MH^+]$ = 571,1; $[MNa^+]$ = 593,2

B168. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3-metilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como trifluoroacetato

A una solución de ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato (1,2 g; el compuesto B167) en DCM (7 ml) se agregó ácido trifluoroacético (2,3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se

agitó durante 30 min a 0°C y a continuación durante 1,5 h a Temp. Amb. Todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: calc.: $C_{26}H_{38}N_4O_4$ (470,62) experimental: $[MH^+]$ = 471,2

B169. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]piperidin-4-il}-4-(3,4-dimetoxifenilo)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato (330m g; el compuesto B170) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a Temp. Amb. A continuación todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a DCM/MeOH, 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484,64) experimental: $[MH^+]$ = 485,2

B170. ter-Butil [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato

Una solución de N-(ter-butoxicarbonil)-3-metil-D-valina (301 mg), TOTU (427 mg) y HOAT (177 mg) en DMF (9 ml) se

agitó durante 30 min a Temp. Amb., y a continuación (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidin-4-il)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-1(2H)-ona, como clorhidrato (530 mg; el compuesto B76) y DIPEA (0,45 ml) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a Temp. Amb., y a continuación durante alrededor de 2 h a 70°C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó dos veces por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 hasta 70/30 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido con aspecto de cera.

MS: calc.: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584,76) experimental: $[MH^+]$ = 585,9; $[MNa^+]$ = 607,2; $[MH^+ - Boc]$ = 485,2

B171. ter-Butil (2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)glicina (386 mg) y DIPEA (1,44 g) en DCM (20 ml) se agregó HBTU (0,92 g) y 9-(3,4-dimetoxifenilo)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona, como clorhidrato (0,9 g; compuesto 177) y la mezcla se agitó durante 2 h a Temp. Amb. A continuación se agregó una solución acuosa a la mitad saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyente: éter de petróleo/EtOAc, 1/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528,64) experimental: $[MH^+]$ = 529,1; $[MNa^+]$ = 551,2

B172. 7-[1-(aminoacetil)piperidin-4-il]-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona

A una solución de ter-Butil (2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)carbamato (1,01 g; el compuesto B171) en DCM (10 ml) se agregó ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. Después de la extracción con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428,52) experimental: $[MH^+]$ = 429,2

B173. 7-{1-[(2R)-2-amino-3-fenilpropanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona

Ter-Butil [(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]carbamato (1,72 g; el compuesto B174) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10,4 ml, 4,0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a Temp. Amb. DCM (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo en forma consecutiva con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2M) y con hidróxido de sodio (15 ml, 1M).

La fase orgánica se separó, se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: Ciclohexano a EtOAc a EtOAc/MeOH 9/1 (v/v)] para dar el compuesto del título como un aceite.

MS: calc.: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518,65) experimental: $[MH^+]$ = 519,2

B174. ter-Butil [(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-feniloprop an-2-il]carbamato

A una mezcla de N-(ter-butoxicarbonil)-D-fenilalanina (1,02 g) y DIPEA (1,36 g) en DCM (15 ml) se agregó HBTU (1,66 g) y 9-(3,4-dimetoxifenilo)-7-(piperidin-4-il)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona, como clorhidrato (1,43 g; el compuesto B115) y la mezcla se agitó durante 1 h a Temp. Amb. La mezcla se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3x5 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna [gel de sílice de fase amino, gradiente para elución: EtOAc/n-hexano, 70/30 hasta 100/0 (v/v)] para dar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618,76) experimental: $[MH^+]$ = 619,0; $[MNa^+]$ = 641,2

B175. 7-{1-[(2S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoil]piperidin-4-il}-9-(3,4-dimetoxifenilo)-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-6-ona

A una solución de ter-Butil [(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]carbamato (1,13 g; el compuesto B117) en DCM (11 ml) se agregó ácido trifluoroacético (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Temp. Amb. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. Después de la extracción con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y todos los solventes se eliminaron bajo presión reducida. Después de la liofilización a partir de acetonitrilo / agua el compuesto del título se obtuvo como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519,64) experimental: $[MH^+]$ = 520,3

Utilidad Comercial

Usos médicos

Los compuestos de fórmula (1) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la invención se denominan de aquí en adelante los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la invención tienen - como inhibidores selectivos mixtos de fosfodiesterasas del tipo 4/ tipo 5 (PDE4/5) - propiedades farmacéuticas valiosas, lo que los hace valiosos desde el punto de vista comercial.

Se considera que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos. Se considera que son apropiados por un lado como

productos terapéuticos para uso bronquial (para el tratamiento de obstrucciones de las vías aéreas como justificación de sus efectos para la inflamación pulmonar, remodelación fibrótica pulmonar, destrucción parenquimal de pulmón, mal funcionamiento mucociliar, estrés oxidativo, remodelación vascular pulmonar), pero por otro lado especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de naturaleza inflamatoria, por ej., de las vías aéreas, de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citoquinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis del tumor α (TNFα) o radicales libres de oxígeno y proteasas.

En particular, los inhibidores de PDE4 se consideran útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos, tales como por ejemplo:

enfermedades agudas y crónicas de las vías aéreas, tales como, aunque sin limitarse a, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquiolitis olbiterante (BOS) y enfermedad intersticial pulmonar tales como fibrosis pulmonar;

hipertensión pulmonar;

enfermedades que se basan en reacciones alérgicas y/o crónicas, reacciones falsas inmunológicas en la región de las vías aéreas superiores (faringe, nariz) y las regiones

adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, aunque sin limitarse a, rinitis alérgica/ sinusitis, sinusitis/ rinitis crónica, conjuntivitis alérgica y además pólipos nasales;

enfermedades inflamatorias oculares tales como, aunque sin limitarse a, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética, y conjuntivitis alérgica y crónica;

enfermedades dermatológicas especialmente del tipo alérgico, inflamatorio y proliferativo, tales como, aunque sin limitarse a psoriasis (vulgaris), eczema de contacto tóxico y alérgico, dermatitis atópica (eczema), eczema seborreico, Lichen simplex, quemadura de sol, prurito en el área ano-genital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y dispersas, acné endógeno y exógeno, rosácea del acné y otros trastornos proliferativos, inflamatorios y alérgicos de la piel;

enfermedades a las cuales puede contribuir una excesiva liberación de TNFα y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo de la artritis como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteopatía degenerativa y otras afecciones artríticas;

enfermedades fibróticas, tales como, aunque sin limitarse a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retro-peritoneana, fibrosis de endomiocardio, fibrosis mediastinal, fibrosis sistémica nefrogénica, cicatrices hipertróficas o daño tóxico hepático;

hepatitis viral, alcohólica, o aguda y fulminante inducida por las drogas, esteatosis hepática (esteatio-hepatitis alcohólica y no alcohólica);

enfermedades del sistema inmunológico, tales como, aunque sin limitarse a, SIDA, esclerosis múltiple, reacción de injerto versus huésped, rechazos agudos a los aloinjertos, aunque también enfermedad crónica de huésped versus huésped (CGVHD) después del transplante alogénico hematopoyético de células falciformes (HSCT);

caquexia, caquexia producida por cáncer, caquexia producida por SIDA;

tipos de shock, tales como, aunque sin limitarse a, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de shock tóxico y ARDS (síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos);

enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa;

enfermedades del corazón que pueden tratarse con el uso de inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca;

enfermedades que pueden tratarse a cuenta de la acción como relajante muscular de los inhibidores de PDE4, tales como, por ejemplo, acción oncolítica (para tratar el parto prematuro);

enfermedades renales tales como nefritis tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética E infecciones del tracto urinario;

diabetes insípida, diabetes mellitus (tipo I y en particular tipo II); cáncer (en particular linfoide y leucemia mieloide); osteoporosis;

alteraciones asociadas con inhibición metabólica cerebral, tales como, aunque sin limitarse a, senilidad cerebral, demencia senil (Enfermedad de Alzheimer), insuficiencia de memoria asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia por múltiples infartos;

y además enfermedades del sistema nervioso central, tales como, aunque sin limitarse a, depresiones, estados de ansiedad, lesión en la médula espinal, esquizofrenia o demencia ateroesclerótica.

Se cree que los inhibidores de PDE5 son capaces de influir en la función fisiológica y patofisiológica de varias células, por ej., aunque sin limitarse a, células del músculo liso, fibroblastos, miofibroblastos y plaquetas, que están involucrados en una gran variedad de mecanismos fisiológicos y patofisiológicos. En particular, se considera que los inhibidores de PDE5 son capaces de lograr la relajación de la vasculatura, de este modo aumentando el flujo sanguíneo, inducir la neurogénesis, inhibir la función de las plaquetas, tales como agregación, adhesión, inhibición y liberación del mediador y, de este modo, tienen un efecto antiinflamatorio.

En particular, los inhibidores de PDE5 se consideran útiles en el tratamiento o la profilaxis de una variedad de enfermedades y trastornos, tales como por ejemplo:

disfunción sexual masculina y femenina, tales como, aunque sin limitarse a, disfunción eréctil masculina, eyaculación precoz, enfermedad de Peyronie;

enfermedades agudas y crónicas de las vías aéreas, tales como, aunque sin limitarse a, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis, enfisema, remodelación vascular pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), asma, fibrosis quística, bronquiectasis, bronquiolitis olbiterante, enfermedades del tejido conectivo, sarcoidosis, quifoescoliosis, neumoconiosis, esclerosis amiotrófica lateral, toraxoplastía, alveolitis alérgica extrínseca;

hipertensión pulmonar;

enfermedades inflamatorias, tales como, aunque sin limitarse a, inflamación de la vasculatura, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, nefritis, glomerulonefritis mesangial, enfermedad inflamatoria crónica del intestino, inflamación intravascular diseminada, vasculitis alérgica, dermatosis (por ej., aunque sin limitarse a, psoriasis, eczema de contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, Lichen simplex, quemadura de sol, prurito en el área ano-genital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y dispersas, acné endógeno y exógeno, rosácea del acné), trastornos del tipo de la artritis (por ej., aunque sin limitarse a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteopatía degenerativa), trastornos del sistema inmunológico [por ej., aunque sin limitarse a, SIDA (síndrome de

inmunodeficiencia adquirida), esclerosis múltiple], reacción de injerto versus huésped, rechazos al aloinjerto, shock [por ej., aunque sin limitarse a, shock séptico, shock endotóxico, shock séptico por bacterias gram negativas, síndrome de shock tóxico y ARDS (síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos)], inflamaciones gastrointestinales (por ej., aunque sin limitarse a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); trastornos que se basan en reacciones alérgicas y/o crónicas, reacciones falsas inmunológicas (por ej., aunque sin limitarse a, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, rinitis crónica, sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica, pólipos nasales);

dolor, tales como, aunque sin limitarse a, dolor inflamatorio;

insuficiencia cardiaca derecha, hipertrofia cardiaca derecha (cor pulmonale), hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia; diabetes mellitus (tipo I y tipo II);

enfermedades isquémicas, tales como, aunque sin limitarse a, accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria, angina (incluyendo, aunque sin limitarse a, angina vasoplástica), infarto de miocardio, enfermedad de la arteria periférica, obstrucción cerebrovascular, apnea del sueño, isquemia macular, oclusión arterial o venosa, insuficiencia cardiaca congestiva;

enfermedades inflamatorias oculares tales como, aunque sin limitarse a, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética, y conjuntivitis alérgica y crónica;

gastroparesis diabética y enfermedades con síntomas de gastroparesis;

enfermedades o alteraciones en las cuales se desea suprimir la función de las plaquetas, por ejemplo, aunque sin limitarse a, después de implantes de stent (por ej., aunque sin limitarse a, stent coronario), después de operaciones de bypass, en hipertensión pulmonar, enfermedades trombóticas, estenosis post-angioplastía, arteriopatía coronaria, infarto (por ej., aunque sin limitarse a, infarto de miocardio), angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular, y enfermedades de oclusión arterial y venosa (por ej., aunque sin limitarse a, claudicación intermitente);

enfermedades o alteraciones con una insuficiencia o disfunción de la capacidad de reacción vascular cerebral y/o acoplamiento neurovascular, tales como, aunque sin limitarse a, demencia ateroesclerótica, demencia por múltiples infartos, senilidad cerebral;

enfermedades que se basan en el daño o la degradación neuronal, tales como aunque sin limitarse a, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, lesión cerebral, Parkinson morboso, esclerosis amiotrófica lateral, Alzheimer morboso, amiloidosis, enfermedades priónicas y neuropatía;

enfermedades de las arterias periféricas, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, sepsis, demencia senil (Enfermedad de Alzheimer), Enfermedad de Creutzfeld-Jacob, encefalopatía séptica, encefalopatía ateroesclerótica, encefalopatía asociada con diabetes,

encefalopatía tóxica, demencia vascular y neuronal, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y preeclampsia;

hipertensión portal, cirrosis hepática, daño tóxico hepático (por ej., aunque sin limitarse a, daño al hígado inducido por el alcohol), hepatitis, trombosis de la vena portal, Síndrome de Budd-Chiari, malformación de las venas hepáticas, compresión de las venas hepáticas (por ej., aunque sin limitación, producida por tumores), fístula ateriovenosa, enfermedades asociadas con un bazo agrandado, esquistosomiasis (bilharziosis), sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, cirrosis biliar primaria, trastornos mieloproliferativos (por ej., aunque sin limitarse a, leucemia mieloide crónica, osteomielofibrosis), enfermedades sistémicas linfáticas, colagenosis (por ej., aunque sin limitarse a, lupuos eritematoso sistémico, esclerodermia), Osler morboso (malformaciones arteriovenosas congénitas, inter alia en el hígado), hiperplasia nodular regenerativa, insuficiencia de tricúspide, pericarditis constrictiva, enfermedad de oclusión venosa (VOD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH);

enfermedades fibróticas, tales como, aunque sin limitarse a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retro-peritoneana, fibrosis de endomiocardio, fibrosis mediastinal, fibrosis sistémica nefrogénica, cicatrices hipertróficas o daño tóxico hepático;

hiperplasia prostática benigna;

insuficiencia del flujo sanguíneo útero-placentario en embarazos con restricción del crecimiento fetal;

habilidades cerebrales insuficientes, tales como aunque sin limitarse a, logros verbales, atención, concentración, pensamiento deductivo, procesamiento auditivo central, cognición, aprendizaje, vigilancia, aprehensión y regibilidad;

Vesícula Súper activa; LUTS = síntomas del tracto urinario inferior; síndrome /fenómeno de Raynauds.

En este aspecto, el término "hipertensión pulmonar" en particular abarca

-hipertensión arterial pulmonar incluyendo hipertensión pulmonar primaria (por ej., esporádica o familiar) y hipertensión arterial pulmonar relacionada, por ejemplo, aunque sin limitación, con la enfermedad vascular del colágeno, truncaciones congénitas sistémicas a pulmonares, hipertensión portal, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, drogas o toxinas (por ej., aunque sin limitarse a, anorexígenos), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido;

-hipertensión venosa pulmonar producida a, por ejemplo, aunque sin limitación, enfermedad del ventrículo o aurícula izquierdo, enfermedad cardíaca de la válvula izquierda, compresión intrínseca de las venas pulmonares (por ej., mediastinitis fibrosante, adenopatía con relación a tumores), enfermedad de oclusión venosa pulmonar;

-hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio o hipoxemia incluyendo, por ejemplo,

aunque sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad intersticial pulmonar, perturbación de la respiración durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alturas elevadas, enfermedad pulmonar del neonato, displasia alveolar-capilar;

-hipertensión pulmonar causada por enfermedades trombóticas o embólicas enfermedades incluyendo obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales y obstrucción de arterias pulmonares distales, tales como embolia pulmonar (debido a trombo, tumor, huevos, parásitos, o material extraño), trombosis in situ y enfermedad de células falciformes, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH);

-hipertensión pulmonar causada por trastornos que afectan directamente la vasculatura pulmonar incluyendo trastornos inflamatorios (por ej., aunque sin limitarse a, esquistosomiasis, sarcoidosis) y hemangiomatosis capilar pulmonar.

Cabe señalar que compuestos de la invención, que son inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4 (PDE4) y de fosfodiesterasa del tipo 5 (PDE5), tienen como potencial ser más efectivos en el tratamiento de distintas identidades de enfermedades que los compuestos que inhiben solamente una de las dos enzimas, ya que la inhibición de PDE4 y PDE5 podría abordar patofisiologías diferentes y diversas que ocurren dentro de un estado patológico como por ej., fibrosis pulmonar.

Con respecto a la fibrosis pulmonar se ha descrito que los inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4 inhiben la transición inducida por TGF-α de los fibroblastos pulmonares en miofibroblastos (Dunkern et al., Eur. J. Pharmacol., 572(1): 12-22, 2007; Sabatini et al., Pulm Pharmacol Ther 23: 283-91, 2010), que es el hito de la progresión de la fibrosis. Se ha descrito en forma adicional que inhiben la producción de metaloproteinasa de matriz de los fibroblastos pulmonares (Martin-Chouly CA et al., Life Sci. 75(7): 823-40, 2004) y previenen la quimiotaxis así como también la contracción del gel de colágeno por estas células (Kohyama T et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26(6): 694-701, 2002; Togo et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296: L959-69, 2009), que son aspectos patofisiológicos importantes de la fibrosis pulmonar. Además se demostró que el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa del tipo 4 roflumilast alivia la remodelación fibrótica pulmonar inducida por bleomicina en ratones y ratas en protocolos preventivos y terapéuticos que cumplen la función de en los últimos para inhibir el desarrollo de fibroblastos (Cortijo J et al., Br. J. Pharmacol., 156(3): 534-44, 2009).

Por otro lado se ha demostrado con respecto a la fibrosis pulmonar que la inhibición de PDE5 por medio del inhibidor selectivo de PDE5 sildenafil atenúa la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y la hipertensión pulmonar a través de la inhibición de la generación de ROS y activación de la quinasa RhoA/Rho (Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008 Jan;294(1):L24-33.

Epub 2007 Oct 26) y se ha demostrado en estudios abiertos a nivel clínico en humanos que sildenafil mejora los parámetros de hemodinamia pulmonar (resistencia vascular y equivalencia de ventilación/ perfusión) y aumenta la tolerancia a los ejercicios en pacientes con fibrosis pulmonar (Ghofrani et al., Lancet 360, 895-900, 2002; Collard et al., Chest 131, 897-899, 2007).

Como consecuencia, la invención se refiere en forma adicional a los compuestos de la invención para usar en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa del tipo 4 y 5, en particular las enfermedades ejemplificadas con anterioridad.

Con preferencia, la invención se refiere a los compuestos de la invención para usar en el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

enfermedades agudas y crónicas de las vías aéreas, tales como enfermedad intersticial pulmonar tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar, en particular hipertensión tromboembólica pulmonar;

enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eczema);

ocular enfermedades, tales como uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular

relacionada con la edad, nefropatía diabética, y conjuntivitis alérgica y crónica;

artritis reumatoide; y

inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

La invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa del tipo 4 y del tipo 5, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa del tipo 4 y 5, con preferencia, una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades ejemplificadas con anterioridad.

En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías aéreas, tales como, aunque sin limitarse a, enfermedad intersticial pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o COPD asociada con hipertensión pulmonar.

La invención se refiere, además, al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar o hipertensión tromboembólica pulmonar.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica o asma alérgica.

En forma adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades dermatológicas, tales como, aunque sin limitarse a, psoriasis o dermatitis atópica (eczema).

En forma adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de ocular enfermedades, tales como, aunque sin limitarse a uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética, o crónica o conjuntivitis alérgica.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide.

En forma adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como, aunque sin limitarse a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

En una realización preferida en particular de la invención, en los usos mencionados con anterioridad el

compuesto de la invención es un compuesto de los ejemplos de acuerdo con la invención.

La invención se refiere en forma adicional a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

En particular, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una de las enfermedades mencionadas con anterioridad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

Especialmente, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad, la cual se alivia por la inhibición de la fosfodiesterasa del tipo 4 y del tipo 5 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

Con preferencia, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad aguda o crónica de las vías aéreas, por ejemplo, aunque sin limitarse a enfermedad intersticial pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o COPD asociada con hipertensión pulmonar que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el

punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

La invención se refiere también a un método de tratamiento o prevención de hipertensión pulmonar o hipertensión tromboembólica pulmonar que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

La invención se refiere también a un método de tratamiento o prevención de rinitis alérgica o asma alérgica que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

En forma adicional, la invención con preferencia se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades dermatológicas, tales como, aunque sin limitarse a, psoriasis o dermatitis atópica (eczema) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

En forma adicional, la invención con preferencia se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades del ojo, tales como, aunque sin limitarse a, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética o crónica o conjuntivitis alérgica que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad

efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

La invención se refiere también a un método de tratamiento o prevención de artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

En forma adicional, la invención con preferencia se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades en la región gastrointestinal, tales como, aunque sin limitarse a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de por lo menos uno de los compuestos de la invención.

En los métodos anteriores, el paciente es con preferencia un mamífero, con mayor preferencia un humano. En forma adicional, en los métodos anteriores, por lo menos uno de los compuestos de la invención puede utilizarse. Con preferencia, uno o dos de los compuestos de la invención se usan, con mayor preferencia, se usa uno de los compuestos de la invención.

En una realización preferida en particular de la invención, los métodos anteriores de tratamiento o prevención de una de las enfermedades mencionadas con anterioridad comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un

compuesto de los ejemplos de acuerdo con la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

La invención en forma adicional se refiere a una composición farmacéutica, que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención junto con por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Con preferencia, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

En una realización preferida en particular de la invención, la composición farmacéutica comprende a compuesto de los ejemplos de acuerdo con la presente invención junto con por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La invención en forma adicional se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que inhibe la fosfodiesterasa del tipo 4 y del tipo 5, especialmente para (usar en) el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por la inhibición de fosfodiesterasa del tipo 4 y 5, en particular para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades ejemplificadas con anterioridad.

La invención abarca composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, como se definió con anterioridad, en particular para (usar en) el tratamiento o la profilaxis de una o más de las siguientes enfermedades:

enfermedad intersticial pulmonar tales como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica;

enfermedades dermatológicas, tales como psoriasis y dermatitis atópica (eczema);

enfermedades oculares, tales como uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética, y conjuntivitis alérgica y crónica

artritis reumatoide; y

inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, la administración oral no se considera actualmente una vía de administración preferida. Esto se debe a que, sin pretender obligarse a estos datos, los análisis preliminares indican una baja exposición sistémica después de la administración oral de los compuestos de la invención en ratas a un nivel de administración de la dosis de alrededor de 10 µmol/kg del compuesto de la invención por kg de peso corporal cuando se formula en suspensión acuosa con polietilenglicol 400 (1,3%) e hipromelosa (4%).

Los compuestos de la invención se relacionan con las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención por lo tanto con preferencia pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica externa (es decir a través de la piel/ por vía transdérmica o a través del ojo), parenteral (por ej., intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneana, intraarticular, o intramuscular), por administración nasal o por inhalación. Los compuestos también pueden administrarse por vía rectal, por ejemplo en forma de un supositorio o una espuma.

Como consecuencia, la composición farmacéutica puede ser apropiada para (por ej., adaptarse para) administración tópica externa (es decir a través de la piel / transdérmica o a través del ojo), parenteral (por ej., intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneana, intraarticular, o intramuscular), por administración nasal o por inhalación. La composición farmacéutica es con preferencia apropiada para administración por inhalación. La administración por inhalación incluye la administración tópica al pulmón por ej., por medio de una composición en aerosol o polvo seco.

Composiciones farmacéuticas para inhalación e intranasales

Las formulaciones para inhalación incluyen composiciones en polvo, las cuales contendrán, con preferencia, lactosa, y composiciones en aerosol que pueden formularse, por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o como aerosoles administrados a partir de envases presurizados, con el uso de

un propelente apropiado, por ej. 1, 1, 1, 2-tetrafluoretano, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas apropiado.

Una clase de propelentes, que se considera que tienen mínimos efectos de daño a la capa de ozono, cuando se los compara con los clorofluorocarburos convencionales comprenden hidrofluorocarburos y una cantidad de formulaciones medicinales en aerosol con el uso de dichos sistemas propelentes se divulgan en, por ejemplo, EP 0372777, W091/04011, W091/11173, W091/11495, W091/14422, W093/11743, y EP-0553298. Estas aplicaciones se refieren todas a la preparación de aerosoles presurizados para la administración de medicamentos y buscan superar los problemas asociados con el uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad asociados con las formulaciones farmacéuticas preparadas. Las solicitudes proponen, por ejemplo, la incorporación de uno o más de los excipientes tales como co-solventes polares o agentes humectantes (por ej., alcoholes tales como etanol), alcanos, éter dimetílico, agentes tensioactivos (incluyendo agentes tensioactivos fluorados y no fluorados, carboxílico ácidos tales como ácido oleico, polietoxilatos etc.) o agentes que brindan volumen tales como un azúcar (véase por ejemplo WO02/30394) y vehículos tales como ácido cromoglícico y/o nedocromil que se incluyen en concentraciones, que no son activas desde el punto de vista terapéutico y profiláctico (véase WO00/07567). La forma de administración en aerosol también puede tomar la forma de un atomizador con bombeador.

Para aerosoles en suspensión, el compuesto de la invención debe micronizarse de manera tal que permita la inhalación de sustancialmente la totalidad del compuesto de la invención a los pulmones después de la administración de la formulación en aerosol, de este modo el compuesto de la invención tendrá un tamaño promedio de partículas de menos de 100 µm, en forma deseable menos de 20 µm, y con preferencia en el rango de 1 hasta 10 µm (valor de D50, por ej., según la medición realizada con el uso de difracción con láser).

Composiciones de polvo seco para inhalación: Para las composiciones farmacéuticas apropiadas (por ej., adaptadas para) la administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser por ejemplo una composición para inhalación de polvo seco. El polvo seco comprende el compuesto finamente dividido de la invención en forma opcional junto con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico finamente dividido, que está presente, con preferencia y puede ser uno o más materiales conocidos como vehículos en las composiciones para inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes azucarados tales como arabinosa, glucosa, fructosa, ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextran o manitol. Un vehículo especialmente preferido es lactosa, en particular en la forma de monohidrato.

El polvo seco puede ser en cápsulas de gelatina o plástico, o en blísteres, para usar en un dispositivo de inhalación de polvo seco, con preferencia en unidades de

dosificación del compuesto de la invención junto con el vehículo en cantidades para lograr el peso total de polvo en cada cápsula para formar 5 mg hasta 50 mg. En forma alternativa el polvo seco puede contenerse en un reservorio de un dispositivo de inhalación de múltiples dosis de polvo seco. Las cápsulas y los cartuchos de por ejemplo gelatina, o blísteres de por ejemplo papel aluminio laminado, para usar en un dispositivo para inhalación o aislante puede formularse que contiene una mezcla de polvos de los compuestos de la invención y una base de polvo apropiado tales como lactosa o almidón, con preferencia lactosa. En este aspecto, el compuesto de la invención se microniza en forma apropiada para permitir la inhalación de sustancialmente la totalidad del compuesto de la invención a los pulmones después de la administración de la formulación del polvo seco, de este modo el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partículas de menos de 100 µm, en forma deseable menos de 20 µm, y con preferencia en el rango de 1 hasta 10 µm (valor de D50, por ej., según la medición realizada con el uso de difracción con láser). El vehículo sólido, cuando está presente, en general tiene un diámetro máximo de partículas de 300 µm, con preferencia 200 µm, y en forma conveniente tiene un diámetro promedio de partículas de 40 hasta 100 µm, con preferencia 50 hasta 75µm. El tamaño de partículas del compuesto de la invención y del de un vehículo sólido donde está presente en las composiciones en polvo seco, puede reducirse hasta el nivel deseado por aplicación de métodos convencionales, por ejemplo por molienda en un molino de chorro de aire, molino

de bola o molino vibrador, microprecipitación, secado por aspersión, liofilización o recristalización de medios súper críticos.

Donde la forma inhalable de la composición de la invención es la forma en partículas finamente divididas, el dispositivo para inhalación puede ser, por ejemplo un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para administrar polvo seco a partir de una cápsula o blíster que contiene una unidad de administración de la dosis del polvo seco o un dispositivo de inhalación de polvo seco para múltiples dosis. Dichos dispositivos para inhalación de polvo seco se conocen en el arte. Algunos ejemplos que pueden mencionarse son Ciclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Jethaler®, Clickhaler® o los dispositivos de inhalación de polvo seco divulgados en EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

Las formulaciones para inhalación por nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso con la incorporación de agentes tales como ácido o alcali, sales tamponadoras, agentes de ajuste de la isotonicidad y antimicrobianos. Estos pueden esterilizarse por filtración y aplicación de calor en un autoclave. Las tecnologías apropiadas para este tipo de administración se conocen en el arte. Como ejemplo, debe mencionarse la tecnología Mystic® (véase por ejemplo US6397838, US6454193 y US6302331).

Las formulaciones preferidas de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis farmacéutica efectiva, como se describió con anterioridad, o una de sus fracciones apropiadas, del principio activo. De este modo, en el caso de las formulaciones diseñadas para administración por aerosoles presurizados de dosis medidas, un accionamiento puede administrar la mitad de la cantidad terapéutica efectiva de manera tal que dos accionamientos son necesarios para administrar la dosis terapéuticamente efectiva.

En la composición para inhalar de polvo seco, el compuesto de la invención puede estar presente, por ejemplo, en alrededor de 0,1% hasta alrededor de 70% (por ej., alrededor de 1% hasta alrededor de 50%, por ej., alrededor de 5% hasta alrededor de 40%, por ej., alrededor de 20 hasta alrededor de 30%) en peso de la composición de la composición.

En el caso de la administración intranasal, por ejemplo, aerosoles y soluciones que se administrarán en forma de gota son las formulaciones preferidas. Los aerosoles intranasales o gotas nasales pueden formularse con vehículos acuosos y no acuosos con o sin la incorporación de agentes tales como agentes aglutinantes, sales reguladoras del pH o ácido o alcali para ajustar el pH, agentes para el ajuste de la isotonicidad, conservantes o antioxidantes.

Composiciones farmacéuticas apropiadas para administración externa

Administración "tópica externa" significa administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir sin incluir,

por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios o el ojo). La administración tópica externa (por ej., a través de la piel / transdérmica) puede ser por ejemplo a aquellas partes de la piel afectadas por o susceptibles de sufrir una enfermedad dermatológica, tales como por ejemplo, dermatitis atópica o psoriasis.

En el caso de la administración tópica externa (es decir a través de la piel / transdérmica), las formulaciones farmacéuticas apropiadas son, por ejemplo, ungüentos, cremas (usualmente una composición farmacéutica de aceite en agua o agua en aceite, usualmente una emulsión), lociones, pastas, geles, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, aerosoles y parches (por ej., aunque sin limitarse a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

En una composición farmacéutica tópica externa, por ej., un ungüento o una composición de aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de la invención está presente de manera apropiada en 0,05 hasta 10%, con preferencia 0,1 hasta 5%, con mayor preferencia 0,1 hasta 3%, incluso con mayor preferencia 0,5 hasta alrededor de 2,5 %, en peso de la composición de la composición (p/p).

La administración tópica externa (por ej., a través del ojo) puede ser, por ejemplo, al ojo afectado por o susceptible de sufrir una enfermedad ocular, tales como por ejemplo, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética, y conjuntivitis alérgica y crónica.

Ejemplos, que pueden mencionarse en conexión con formulaciones farmacéuticas para el ojo son los baños oculares o lociones oculares, insertos para los ojos, ungüentos oftálmicos, aerosoles oftálmicos, gotas oftálmicas, preparaciones para aplicación intraocular [por ej., aplicación intra-cristalino, inyección intraocular] y ungüentos para los párpados.

Composiciones farmacéuticas para administración oral o parenteral

Para los modos de administración parenteral tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, con preferencia se usan soluciones (por ej., aunque sin limitarse a, soluciones estériles, soluciones isotónicas). Estas se administran con preferencia por técnicas de inyección o infusión.

Una composición farmacéutica apropiada para administración parenteral (por ej., intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una solución o suspensión del compuesto de la invención en un vehículo estéril aceptable para uso parenteral (por ej., agua estéril) o aceite aceptable para uso parenteral. En forma alternativa, la solución puede liofilizarse. Una composición farmacéutica liofilizada apropiada para administración parenteral puede, en el uso, en forma opcional reconstituirse con un solvente apropiado, por ej., agua estéril o una solución acuosa aceptable para uso parenteral, inmediatamente antes de la administración.

La administración oral no se prefiere, como se describió con anterioridad. Sin embargo, una composición farmacéutica para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser un jarabe, suspensión o emulsión; también puede ser, por ejemplo, un comprimido, comprimido recubierto (gragea), píldora, sobre, cápsula (caplet), o en forma de gránulos.

Una formulación líquida puede consistir en forma opcional en una suspensión o solución del compuesto de la invención en un vehículo líquido aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo un solvente acuoso tales como agua, etanol o glicerina, o un solvente no acuoso, tales como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener en forma adicional, un agente de suspensión, un conservante, un agente saborizante y/o colorante.

Una composición farmacéutica para administración oral que es un comprimido, aunque no se prefiere, puede comprender uno o más auxiliares aceptables desde el punto de vista farmacéutico (por ejemplo, vehículos y/o excipientes) apropiados para preparación de formulaciones de comprimidos. El vehículo puede, por ejemplo, ser o incluir lactosa, celulosa o manitol. El comprimido puede contener también o en su lugar uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, un agente aglutinante, un lubricante y/o un desintegrante de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para administración oral o parenteral con preferencia contienen el compuesto o los compuestos de la

invención en una cantidad total de desde 0,1 hasta 99,9%, con mayor preferencia 5 hasta 95%, en particular 20 hasta 80% en peso de la composición de la composición (p/p).

En general, como auxiliares aceptables desde el punto de vista farmacéutico, puede usarse cualquier auxiliar conocido porque es apropiado para preparar una composición farmacéutica particular. Ejemplos de los anteriores incluyen aunque no se limitan a éstos, solventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, ungüentos para bases, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, vehículos, rellenos, aglutinantes, espesantes, agentes formadores de complejos, agentes desintegrantes, buffers, promotores de permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, los auxiliares del tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado son los que se usan.

Las composiciones farmacéuticas/formulaciones pueden fabricarse de un modo conocido para una persona con experiencia en el arte, por ej., por disolución, mezclado, granulado, realización de grageas, levigación, emulsión, encapsulamiento, atrapamiento o procesos de liofilización.

Dosificaciones

En general, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse de manera tal que la dosis del compuesto de la invención está en el rango usual para inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4.

Los compuestos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la invención se administran, con preferencia, en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo una dosis oral o parenteral de 0,01 mg hasta 250 mg por día, con preferencia 0,05 mg hasta 100 mg por día, con mayor preferencia 0,05 mg hasta 10 mg por día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg hasta 30 mg por día, con preferencia 0,01 mg hasta 10 mg por día, con mayor preferencia 0,1 mg hasta 4 mg por día, del compuesto de la invención, calculado como compuesto de base libre (= la forma no solvatada, deshidratada, no salina del compuesto).

En este aspecto, se debe observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada, edad, peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta del sujeto tratado, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la severidad de la enfermedad que desea tratarse y la combinación de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en una dosis única por día o en múltiples sub-dosis, por ejemplo, 2 hasta 4 dosis por día. Una unidad de dosificación individual de la composición farmacéutica puede contener, en el caso de administración por inhalación por ej., desde 0,001 mg hasta 10 mg, con preferencia 0,01 mg hasta 7,5 mg, con mayor preferencia 0,1 mg hasta 4 mg del compuesto de la invención. La administración de la composición farmacéutica en una dosis única por día es la preferida.

Combinaciones

Dependiendo de la enfermedad particular que desea tratarse o prevenirse, en forma adicional los agentes terapéuticos, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, pueden co-administrarse en forma opcional con los compuestos de la invención.

En una realización preferida, por lo menos uno de los compuestos de la invención se co-administra con por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agonistas de PPARγ, inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis.

En este aspecto, el "agentes terapéuticos" incluye los corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta,

inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agonistas de PPARγ, inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis en forma de los compuestos libres, sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, sus derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico (por ej., aunque sin limitarse a, derivados éster, N-óxidos etc.), sus solvatos (hidratos) y los estereoisómeros de los compuestos, sales, derivados y solvatos.

La administración concomitante de por lo menos uno de los compuestos de la invención con por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agonistas de PPARγ, inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II, agentes

tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis pueden tener lugar en forma de una combinación fija, una combinación no fija, o un kit de partes.

Una "combinación fija" se define como una combinación en donde el compuesto de la invención y los agentes terapéuticos destinados a la administración concomitante están presentes en una unidad de dosificación o en una entidad simple. Un ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en donde el compuesto de la invención y los agentes terapéuticos están presentes en una mezcla para administración simultánea. Otro ejemplo de una combinación fija es una composición farmacéutica en donde el compuesto de la invención y el compuesto terapéutico están presentes en una unidad de dosificación sin encontrarse mezclados.

Una "combinación no fija" o "kit de partes" se define como una combinación en donde el compuesto de la invención y los agentes terapéuticos están presentes en más de una unidad de administración de la dosis. En una combinación no fija o un kit de partes el compuesto de la invención y los agentes terapéuticos se proveen como formulaciones separadas. Podrían envasarse y presentarse juntas como componentes separados de un envase combinado para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento combinado. Se prefiere la administración secuencial o simultánea del compuesto de la invención y los agentes terapéuticos. En el caso de la

administración secuencial o separada del compuesto de la invención y los agentes terapéuticos, el compuesto de la invención puede administrarse antes o después de la administración de los agentes terapéuticos.

La administración secuencial abarca un corto período de tiempo entre la administración del compuesto de la invención y los agentes terapéuticos o vice versa (por ejemplo, el tiempo que se necesita para tragar un comprimido después del otro).

La administración separada abarca períodos más extensos entre la administración del compuesto de la invención y los agentes terapéuticos. En una realización preferida de la invención, el compuesto de la invención se administra mientras que los agentes terapéuticos (o viceversa) aún tiene un efecto terapéutico sobre el paciente sometido a tratamiento.

En una realización preferida en particular de la invención la administración concomitante de por lo menos uno de los compuestos de la invención con por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA

reductasa, agonistas de PPARγ, inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis conduce a un efecto terapéutico que es mayor que la suma de los efectos terapéuticos que se lograrán en el caso que el compuesto de la invención con relación a los agentes adicionales terapéuticos se administren solos.

El tipo de formulación del compuesto de la invención y los agentes terapéuticos de una combinación no fija o un kit de partes puede ser idéntico, es decir ambos, el compuesto de la invención y los agentes terapéuticos están formulados, por ejemplo, como un polvo, solución o suspensión apropiados para administración por administración por inhalación, o pueden ser diferentes, es decir aptos para diferentes formas de administración, tales como por ej., el compuesto de la invención se formula como polvo, solución o suspensión apropiada para administración por inhalación y los agentes terapéuticos se formula como un comprimido o cápsula para administración oral.

Como consecuencia, la invención en forma adicional se refiere a una composición farmacéutica presentada tanto como una combinación fija, una combinación no fija o kit de partes que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos,

agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agonistas de PPARγ, inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis, y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista del receptor adrenérgico α_2 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y salbutamol,

un compuesto de la invención y milveterol,

un compuesto de la invención y indacaterol,

un compuesto de la invención y carmoterol,

un compuesto de la invención y salmeterol,

un compuesto de la invención y formoterol,

un compuesto de la invención y vilanterol, o

un compuesto de la invención y olodaterol,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de salbutamol es sulfato de salbutamol. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de milveterol es milveterol clorhidrato. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de carmoterol es carmoterol clorhidrato. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de salmeterol es salmeterol xinafoato. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de formoterol es formoterol hemifumarato monohidrato. En otra realización preferida, el estereoisómero de formoterol es R,R-formoterol. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de R,R-formoterol es R,R-formoterol L-tartrato. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de vilanterol es vilanterol trifenatato. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de vilanterol es vilanterol α-fenil cinamato. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de olodaterol es olodaterol clorhidrato.

Con preferencia el agonista del receptor adrenérgico α_2 es un agonista del receptor adrenérgico α_2 de acción prolongada; se prefieren en particular en este aspecto aquellos agonistas del receptor adrenérgico α_2 que tienen un efecto terapéutico durante un período de 12-24 horas. En forma adicional, el agonista del receptor adrenérgico α_2 es con preferencia para la administración por inhalación, para administración una vez por día y para la administración simultánea por inhalación.

Con preferencia, la combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista del receptor adrenérgico α_2 es para el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y budesonida,

un compuesto de la invención y fluticasona,

un compuesto de la invención y beclometasona,

un compuesto de la invención y mometasona,

un compuesto de la invención y triamcinolona acetonida, o

un compuesto de la invención y ciclesonida,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, el derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de fluticasona es fluticasona-17-propionato. En otra realización preferida, el derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de fluticasona es fluticasona-17-furoato. En otra realización preferida, el derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de beclometasona es éster de beclometasona 17, 21-dipropionato. En una realización preferida, el derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de mometasona es mometasona furoato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un corticosteroide con preferencia es para el tratamiento y la profilaxis del asma bronquial, COPD, rinitis alérgica o una enfermedad dermatológica, tales como por ejemplo dermatitis atópica. Con preferencia el corticosteroide se usa para tópica externa, intranasal o la administración por inhalación; en casos severos, el corticosteroide también puede usarse por vía oral.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un anticolinérgico y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación

fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención y bromuro de ipratropio, o

un compuesto de la invención y bromuro de darotropio,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, el estereoisómero de bromuro de glicopirronio es bromuro de (R,R)-glicopirronio. En una realización preferida, bromuro de tiopropio se usa en forma de su monohidrato.

Con preferencia, el anticolinérgico es para la administración por inhalación. La combinación que comprende un compuesto de la invención y un anticolinérgico es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor H1 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y azelastina,

un compuesto de la invención y olopatadina,

un compuesto de la invención y loratadina,

un compuesto de la invención y desloratadina, o

un compuesto de la invención y cetirizina,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de azelastina es azelastina clorhidrato. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de olapatadina es olapatadina clorhidrato. En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cetirizina es cetirizina diclorhidrato. En una realización preferida, el estereoisómero de cetirizina es levocetirizina. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de levocetirizina es levocetirizina diclorhidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista del receptor H1 es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor de leucotrieno y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y montelukast,

un compuesto de la invención y pranlukast, o

un compuesto de la invención y zafirlukast,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de montelukast es montelukast sodio. En otra realización preferida, pranlukast se usa en forma de su monohidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de leucotrieno es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de 5-lipoxigenasa y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y zileuton,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de 5-lipoxigenasa es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista de endotelina y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y bosentan,

un compuesto de la invención y ambrisentan,

un compuesto de la invención y atrasentan,

un compuesto de la invención y darusentan,

un compuesto de la invención y clazosentan, o

un compuesto de la invención y avosentan,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra realización preferida, bosentan se usa en forma de su monohidrato. En otra realización preferida la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de clazosentan es la sal de disodio de clazosentan. En otra realización preferida las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de atrasentan son atrasentan clorhidrato o la sal de sodio de atrasentan. En otra realización preferida se usa el R-enantiómero de atrasentan. En otra realización preferida se usa el S-enantiómero de darusentan.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista de endotelina es con preferencia para el

tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), una prostaciclina y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización alternativa particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y iloprost,

un compuesto de la invención y epoprostenol, o

un compuesto de la invención y triprostinil,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y una prostaciclina es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un bloqueador del canal de calcio y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización alternativa particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y amlodipina,

un compuesto de la invención y nifedipina,

un compuesto de la invención y diltiazem,

un compuesto de la invención y verapamil, o

un compuesto de la invención y felodipina,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un bloqueador beta y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y bisoprolol,

un compuesto de la invención y nebivolol,

un compuesto de la invención y metoprolol,

un compuesto de la invención y carvedilol,

un compuesto de la invención y atenolol, o

un compuesto de la invención y nadolol,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los

ejemplos de la invención), un inhibidor de fosfodiesterasa del tipo 4 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y roflumilast,

un compuesto de la invención y N-óxido de roflumilast,

un compuesto de la invención y apremilast,

un compuesto de la invención y oglemilast,

un compuesto de la invención y revamilast, o

un compuesto de la invención y 6-({3- [(dimetilamino) carbonil]fenilo}sulfonil)-8-metil-4-{ [3-metiloxi)fenilo]amino}-3-quinolinecarboxamida (GSK256066)

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de PDE4 es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de fosfodiesterasa del tipo 5 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y sildenafil,

un compuesto de la invención y vardenafil,

un compuesto de la invención y tadalafil,

un compuesto de la invención y udenafil, o

un compuesto de la invención y avanafil,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra realización preferida, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de sildenafil son semi-citrato de sildenafil, citrato de sildenafil y mesilato de sildenafil; se prefiere en particular la sal de citrato de sildenafil. En otra realización preferida, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de vardenafil son vardenafil clorhidrato o vardenafil diclorhidrato. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de avanafil es avanafil besilato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de PDE5 adicional es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión pulmonar y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un activador /estimulante de guanil-ciclasa y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto del tema que se abarca en esta invención y BAY63-2521 (Riociguat), o

un compuesto del tema que se abarca en esta invención y Ataciguat,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), tetrahidrobiopterina o un derivado tetrahidrobiopterina y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y (6R)-L-erythro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,

un compuesto de la invención y (6R,S)-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,

un compuesto de la invención y 1',2'-diacetil-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina,

un compuesto de la invención y sepiapterina,

un compuesto de la invención y 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropterina,

un compuesto de la invención y 6-hidroximetil-5,6,7,8-tetrahidropterina, o

un compuesto de la invención y 6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidropterina,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, el derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina es (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina diclorhidrato.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de la H MG-CoA reductasa y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y lovastatina,

un compuesto de la invención y pravastatina,

un compuesto de la invención y simvastatina,

un compuesto de la invención y atorvastatina,

un compuesto de la invención y fluvastatina,

un compuesto de la invención y rosuvastatina,

un compuesto de la invención y pitavastatina,

un compuesto de la invención y bervastatina,

un compuesto de la invención y dalvastatina, o

un compuesto de la invención y glenvastatina,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de pravastatina son la sal de potasio, litio, sodio y semi-calcio de pravastatina. Una sal particularmente preferida, aceptable desde el punto de vista farmacéutico de pravastatina es la sal de sodio de pravastatina. En una realización preferida la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de simvastatina es la sal de sodio de simvastatina. En una realización preferida las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de atorvastatina la sal de potasio, sodio y semi-calcio de atorvastatina. Una sal particularmente preferida, aceptable desde el punto de vista farmacéutico de atorvastatina es la sal de semi-calcio de atorvastatina. Como ejemplo para un hidrato de atorvastatina puede mencionarse el trihidrato y el sesqui-hidrato de la sal de semi calcio de atorvastatina. En una realización preferida de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de fluvastatina es la sal de sodio de fluvastatina. En una realización preferida las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de rosuvastatina son la sal de potasio, litio, sodio, hemi-magnesio y la sal de semi calcio de rosuvastatina. Una sal particularmente preferida, aceptable desde el punto de vista farmacéutico de rosuvastatina es la sal de semi-calcio de rosuvastatina. Otra sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico preferida en particular de rosuvastatina es la sal de sodio de rosuvastatina. En una realización preferida las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de pitavastatina la sal de potasio, sodio y semi-calcio de

pitavastatina. Una sal particularmente preferida, aceptable desde el punto de vista farmacéutico de pitavastatina es la sal de semi-calcio de pitavastatina.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de la H MG-CoA reductasa es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista de PPARγ y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y pioglitazona,

un compuesto de la invención y rosiglitazona,

un compuesto de la invención y troglitazona,

un compuesto de la invención y rivoglitazona, o

un compuesto de la invención y ciglitazona,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un agonista de PPARγ adicional es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de COPD y comorbilidades.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en

particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un inhibidor de ACE y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y captopril,

un compuesto de la invención y enalapril,

un compuesto de la invención y fosinopril,

un compuesto de la invención y lisinopril,

un compuesto de la invención y moexipril,

un compuesto de la invención y benazepril,

un compuesto de la invención y perindopril

un compuesto de la invención y ramipril

un compuesto de la invención y trandolapril, o

un compuesto de la invención y quinapril,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un inhibidor de ACE adicional es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de COPD y comorbilidades.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antagonista del receptor de angiotensina II y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en

particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y losartan,

un compuesto de la invención y azilsartan,

un compuesto de la invención y valsartan,

un compuesto de la invención y olemsartan,

un compuesto de la invención y telmisartan, o

un compuesto de la invención y irbesartan,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de angiotensina II adicional es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de COPD y comorbilidades.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un tensioactivo pulmonar y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y lusupultida,

un compuesto de la invención y poracant alfa,

un compuesto de la invención y sinapultida,

un compuesto de la invención y beracant,

un compuesto de la invención y bovacant,

un compuesto de la invención y colfosceril palmitato,

un compuesto de la invención y tensioactivo-TA, o

un compuesto de la invención y calfacant,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un tensioactivo pulmonar es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial o COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un antibiótico y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y amoxicilina,

un compuesto de la invención y ampicilina,

un compuesto de la invención y levofloxacin,

un compuesto de la invención y claritromicina,

un compuesto de la invención y ciprofloxacin,

un compuesto de la invención y telitromicina, o

un compuesto de la invención y azitromicina,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, amoxicilina se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, ampicilina

se usa en forma de su trihidrato. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de ampicilina es natrio de ampicilina. En otra realización preferida levofloxacin se usa en forma de su semi hidrato. En otra realización preferida, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de ciprofloxacina es ciprofloxacina clorhidrato monohidrato. En otra realización preferida, azitromicina se usa en forma de su monohidrato.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un antibiótico es con preferencia para el tratamiento o la profilaxis de exacerbaciones asociadas con asma bronquial y COPD.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un anticoagulante y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y clopidogrel,

un compuesto de la invención y enoxaparina,

un compuesto de la invención y cilostazol,

un compuesto de la invención y nadroparina,

un compuesto de la invención y warfarina, o

un compuesto de la invención y abciximab,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un diurético y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y furosemida,

un compuesto de la invención y bumetanida, o

un compuesto de la invención y torsemida,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y un diurético con preferencia es para el tratamiento y la profilaxis de fibrosis quística.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), pirfenidona y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y pirfenidona,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La combinación que comprende un compuesto de la invención y pirfenidona con preferencia es para el tratamiento y la profilaxis de la fibrosis pulmonar.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un glicósido digitalis y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y digoxina, o

un compuesto de la invención y digitoxina,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide, un agonista del receptor adrenérgico α_2 y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija,

combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención, budesonida y salbutamol,

un compuesto de la invención, budesonida y milveterol,

un compuesto de la invención, budesonida y indacaterol,

un compuesto de la invención, budesonida y carmoterol,

un compuesto de la invención, budesonida y salmeterol,

un compuesto de la invención, budesonida y formoterol,

un compuesto de la invención, budesonida y vilanterol,

un compuesto de la invención, budesonida y olodaterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y salbutamol,

un compuesto de la invención, fluticasona y milveterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y indacaterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y carmoterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y salmeterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y formoterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y vilanterol,

un compuesto de la invención, fluticasona y olodaterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y salbutamol,

un compuesto de la invención, beclometasona y milveterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y indacaterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y carmoterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y salmeterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y formoterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y vilanterol,

un compuesto de la invención, beclometasona y olodaterol,

un compuesto de la invención, mometasona y salbutamol,

un compuesto de la invención, mometasona y milveterol,

un compuesto de la invención, mometasona y indacaterol,

un compuesto de la invención, mometasona y carmoterol,

un compuesto de la invención, mometasona y salmeterol,

un compuesto de la invención, mometasona y formoterol,

un compuesto de la invención, mometasona y vilanterol,

un compuesto de la invención, mometasona y olodaterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y salbutamol,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y milveterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y indacaterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y carmoterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y salmeterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y formoterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona y vilanterol,

un compuesto de la invención, triamcinolona y olodaterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y salbutamol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y milveterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y indacaterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y carmoterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y salmeterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y formoterol,

un compuesto de la invención, ciclesonida y vilanterol, o

un compuesto de la invención, ciclesonida y olodaterol,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un agonista del receptor adrenérgico α_2, un anticolinérgico y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, salbutamol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, milveterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, salmeterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, formoterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, indacaterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, carmoterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, vilanterol y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de ipratropio, o

un compuesto de la invención, olodaterol y bromuro de darotropio,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprende un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención), un corticosteroide, un anticolinérgico y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, budesonida y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, fluticasona y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, beclometasona y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, mometasona y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de ipratropio,

un compuesto de la invención, triamcinolona acetonida y bromuro de darotropio,

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de glicopirronio,

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de aclidinio,

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de tiopropio,

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de ipratropio, o

un compuesto de la invención, ciclesonida y bromuro de darotropio,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Las combinaciones triples mencionadas con anterioridad pueden usarse con preferencia en el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial o COPD.

Las combinaciones ejemplificativas, en particular para la administración tópica externa (por ejemplo versus dermatitis atópica o psoriasis), pueden incluir un compuesto de la invención y un inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de calcineurina, tales como pimecrolimo o tacrolimo.

Por lo tanto, en otra realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico), un inmunosupresor y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y pimecrolimo,

un compuesto de la invención y tacrolimo,

un compuesto de la invención y metotrexato,

un compuesto de la invención y ascomicina, o

un compuesto de la invención y ciclosporina A,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

El inmunosupresor que puede administrarse en forma tópica por vía externa puede administrarse o es administrable en una composición tópica externa por separado del compuesto de la

invención (combinación no fija o kit de partes) o pueden incluirse en el compuesto de la invención en una composición combinada que puede administrarse en forma tópica-externa (combinación fija). En una realización preferida la composición susceptible de administrase en forma tópica externa es una crema que contiene pimecrolimo a aproximadamente una concentración de 1% p/p. En otra realización preferida la composición susceptible de administrase en forma tópica externa es un ungüento que contiene tacrolimo a una concentración desde alrededor de 0,03% hasta alrededor de 0,1% p/p).

Otras combinaciones para la administración tópica externa, en particular para el tratamiento o la profilaxis de dermatitis atópica y psoriasis, pueden incluir un compuesto de la invención y un corticosteroide. Además de las combinaciones de corticosteroides mencionadas con anterioridad también pueden ser útiles las siguientes combinaciones de corticosteroides.

En otra realización preferida, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico), un corticosteroide y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y prednisolona,

un compuesto de la invención y dexametasona,

un compuesto de la invención y betametasona, o

un compuesto de la invención y hidrocortisona,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra realización preferida, los corticosteroides mencionados con anterioridad se usan en forma de un éster, tales como, por ejemplo, valerato de prednisolona acetato, butirato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, valerato de dexametasona, propionato de dexametasona, dipropionato de dexametasona, butirato de betametasona propionato o valerato de prednisolona acetato.

Otras combinaciones para una combinación tópica externa, en particular para el tratamiento de psoriasis, pueden incluir un compuesto de la invención y un análogo de la vitamina D.

Por lo tanto, en otra realización preferida la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden un compuesto de la invención (en particular el compuesto de la invención es uno de los ejemplos de la invención o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico), un análogo de la vitamina D y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una realización preferida en particular, la combinación fija, combinación no fija o kit de partes mencionados con anterioridad comprenden:

un compuesto de la invención y calcitriol,

un compuesto de la invención y calcipotriol, o

un compuesto de la invención y tacalcitol,

y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En el caso que ambos (o todos) pares de la combinación - el compuesto de la invención así como también los agentes terapéuticos(s) - de las combinaciones definidas con anterioridad son ambos (o todos) apropiados para administración por inhalación, una realización preferida de la invención es la administración simultánea por inhalación de ambos (o todos) pares de la combinación por medio del uso de un dispositivo para inhalación de la combinación. Dicho dispositivo para inhalación de la combinación puede comprender una composición farmacéutica combinada para la administración simultánea por inhalación, la composición comprende ambos (o todos) compuestos individuales de la combinación particular.

Un dispositivo alternativo para inhalación de la combinación puede ser de manera tal que los compuestos individuales de la combinación particular son susceptibles de administrarse en forma simultánea pero se almacenan por separado (o separarse en forma total o parcial para las combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas.

En el caso de combinaciones no fijas o kit de partes que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención y por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas

del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis, el compuesto de la invención y los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía, por ej., sin limitación, por inhalación (o tópica externa), o por vías diferentes, por ej., sin limitación, el compuesto de la invención puede, por ejemplo, administrarse por inhalación y los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral.

En el caso de la administración concomitante de por lo menos un compuesto de la invención con por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos,

análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis, en forma de una combinación fija, combinación no fija o kit de partes la dosis del compuesto de la invención así como también la dosis de los agentes terapéuticos se encontrará en el rango usual para la mono terapia, probablemente es más posible, a cuenta de la acción individual, que recibe influencia mutuamente positiva y refuerzo, para reducir la respectiva dosis en el caso de la administración concomitante del compuesto(s) de la invención y los agentes terapéuticos.

En el caso de la administración concomitante de por lo menos un compuesto de la invención y por lo menos un compuesto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2, antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina,

anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis, en forma de una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes una unidad de dosificación individual de la respectiva composición /formulación farmacéutica puede contener, en el caso de la administración parenteral u oral 0,01 mg hasta 250 mg, con preferencia 0,05 mg hasta 100 mg, con mayor preferencia 0,05 mg hasta 10 mg, o en el caso de nasal o administración por inhalación 0,001 mg hasta 10 mg, con preferencia 0,01 mg hasta 7,5 mg, con mayor preferencia 0,1 mg hasta 4 mg del compuesto de la invención y desde 0,01 mg hasta 4000 mg, con preferencia 0,1 mg hasta 2000 mg, con mayor preferencia 0,5 mg hasta 1000 mg, con mayor preferencia 1 mg hasta 500 mg, de los agentes terapéuticos, dependiendo de los agentes terapéuticos que se usan, la enfermedad que desea tratarse y la vía de administración seleccionada. Con preferencia, el por lo menos un compuesto de la invención y el por lo menos un agente terapéutico están presentes en las composiciones farmacéuticas/formulaciones en una proporción en peso de desde 1000:1 hasta 1:1000, con mayor preferencia en una proporción en peso de desde 100:1 hasta 1:100, incluso con mayor preferencia en una proporción en peso de desde 25:1 hasta 1:25.

Investigaciones Biológicas

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE4

El PDE4B1 (GB no. L20966) fue un regalo del Prof. M. Conti (Stanford University, EE UU). Se amplificó a partir del plásmido original (pCMV5) por medio de PCR con cebadores Rb18

(5'- CAGACATCCTAAGAGGGGAT -3') y Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC -3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

El baculovirus recombinante se preparó por medio de recombinación homóloga en células de insectos SF9. Los plásmidos de expresión se co-transfectaron con ADN de Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburg) con el uso de un protocolo estándar (Pharmingen, Hamburgo). Los sobrenadantes del virus recombinante libre de virus del tipo salvaje se seleccionaron con el uso de métodos de ensayo en placa. Después de eso, se prepararon los sobrenadantes con virus de alta titulación amplificando 3 veces. El PDE4B1 se expresó en células SF21 infectando 2 x 10^6 células/ml con una MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en el medio de SF900 que no contiene suero (GIBCO Life Technologies, Karlsruhe, Alemania) The células se cultivaron a 28°C durante 48 - 72 horas, después de lo cual se escamaron durante 5-10 min a 1000xg y 4°C.

Las células de insectos SF21 se suspendieron, a una concentración de aproximadamente 10^7 células/ml, en buffer de homogenización enfriado con hielo (4°C) (20 mM Tris, pH 8,2, que contiene las siguientes incorporaciones: 140 mM NaCl, 3,8 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM $mgCl_2$, 10 mM α-mercaptoetanol, 2 mM benzamidina, 0,4 mM Pefablock, 10 µM leupeptina, 10 µM pepstatina A, 5 µM inhibidor de tripsina) y se interrumpe por ultrasonicación. A continuación se centrifugó el homogenado durante 10 min a 1000µg y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta el posterior uso (véase más abajo). El contenido de proteínas se determinó por el método de Bradford

(BioRad, Munich) con el uso de BSA (Albúmina de suero de bovino) como estándar.

Las actividades de PDE4B1 se midieron en una plataforma de 96 pocillos con el uso de SPA (ensayo de proximidad por centelleo) perlas de silicato de itrio (RPNQ1050 de GE Healthcare). En una primera etapa la actividad de PDE operó la hidrólisis de cualquiera de [^{3}H] cAMP (sustrato) en [^{3}H] 5´AMP. En una segunda etapa sustrato y producto se distinguieron después de la incorporación de perlas de SPA de silicato de itrio. Por cierto, en presencia de sulfato de zinc el [^{3}H] 5´AMP lineal se unió a las perlas mientras que el [^{3}H] cAMP cíclico no. La cercana proximidad de [^{3}H] 5´AMP unido a continuación permitió la radiación del tritio al centelleo dentro de las perlas, lo que produjo una señal mensurable mientras que no estaba hundido, por consiguiente el [^{3}H] cAMP distante no generó esta señal. El volumen del test fue 100 µl y finalmente contenía 20 mM Tris buffer (pH 7,4), 0,1 mg /ml de BSA, 5 mM mg^{2+}, 0,5 µM cAMP (incluyendo alrededor de 50,000 cpm de [3H]cAMP) como sustrato, 1 µl de la respectiva dilución de la sustancia en DMSO y suficiente PDE recombinante (1000 µg de sobrenadante, véase más arriba) para asegurar que 10-20% de el cAMP se convirtiera en las mencionadas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1 % v/v) no afectó en forma sustancial la actividad de la PDE investigada. Después de una pre-incubación de 5 min a 37°C, la reacción se comenzó mediante el agregado del sustrato (cAMP) y los ensayos se incubaron durante otros 15 min. Las

reacciones se terminaron mediante el agregado perlas de SPA (50 µl). En concordancia con las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se habían suspendido con anterioridad en agua, pero a continuación se diluyeron 1:3 (v/v) en agua. Esta solución diluida contenía además 3 mM IBMX (isobutilmetilxantina) para asegurar un bloqueo completo de la actividad de PDE. Una vez que las perlas se sedimentaron (> 30 min), las MTP (placa de micro titulación) se analizaron en dispositivos de detección de luminiscencia disponibles en el mercado. Los correspondientes valores de IC_{50} de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE4B1 se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

Para los siguientes compuestos los valores de inhibición de PDE4B1 [medidos como $-\log IC_{50}$ (mol/l)] por debajo de 8, entre 8 y 9 y por encima de 9 se han determinado. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Valores de inhibición de PDE4B1 medidos como -logIC50 (mol/l)		
Por debajo de 8	Entre 8 y 9	Por encima de 9
Ejemplo 44, 45,	Ejemplo 2, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 46, 47, 49, 55, 68, 69, 73, 76, 77,	1, 3, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 28, 34, 35, 39, 41, 42, 43, 48, 50, 51, 52, 53, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 71, 72, 74, 75, 85, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 98, 108, 109, 112, 113, 115, 119

	78, 79, 83, 84, 88, 94, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 114, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125	

Método para medir la inhibición de la actividad de PDE5

Como fuente para PDE5 humana, se usaron plaquetas. Para ese fin, 150 ml de sangre recién obtenida de donantes humanos anticoagulados con citrato [concentración final 0,3% (p/v)] se centrifugó a 200 g durante 10 min para obtener el llamado plasma con alto contenido de plaquetas (PRP) como sobrenadante. Solución a 1/10 volumen de ACD (85 mM Na_3-citrato, 111 mM D-glucosa, 71 mM ácido cítrico, pH 4,4) se agregó a 9/10 volumen de PRP. Después del centrifugado (1,400 g, 10 min) la escama celular se suspendió nuevamente en 3 ml buffer de homogenización (NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA (ácido etilenglicol tetraacético) 1mM, $mgCl_2$ 1mM, Tris-HCl 20 mM, beta-mercaptoetanol 1mM, pH 8,2) más mezcla de inhibidor-proteasa lo que produce concentraciones finales de 0,5 mM Pefablock (Roche), 10 µM Leupeptin, 5 µM Inhibidor de tripsina, 2 mM Benzamidina y 10 µM Pepstatin A. La suspensión se sonicó y a continuación se centrifugó durante 15 min a 10,000 g. El sobrenadante resultante (lisado de plaquetas) se usó para ensayos enzimáticos.

Las actividades de PDE5 se midieron en una plataforma de 96 pocillos con el uso de perlas para SPA (ensayo de proximidad por centelleo) de silicato de itrio (RPNQ1050 de GE Healthcare). En una primera etapa la actividad de PDE activó la hidrólisis de cualquier [^{3}H] cGMP (sustrato) en [^{3}H] 5´GMP. En una segunda etapa sustrato y producto se distinguieron después de la incorporación de perlas de SPA de silicato de itrio. Por cierto, en presencia de sulfato de zinc el [^{3}H] 5´GMP lineal se unió a las perlas mientras que el [^{3}H] cGMP cíclico no. La cercana proximidad de [^{3}H] 5´GMP unido a continuación permitió la radiación del tritio al centelleo dentro de las perlas, lo que produjo una señal mensurable mientras no se unió, por lo tanto [^{3}H] cGMP no generó esta señal. El volumen de prueba fue de 100 µl y contenía 20 mM Buffer de Tris (pH 7,4), 0,1 mg de BSA (albúmina de suero de bovino)/ml, 5 mM mg^{2+}, 1 µM motapizona (Inhibidor de PDE3), 10 nM inhibidor de PDE2 2-(3,4-dimetoxibencilo)-7-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(2-feniloetil)propil]-5-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona, 0,5 µM cGMP (guanosina cíclica monofosfato) (incluyendo alrededor de 50.000 cpm de [3H]cGMP como rastreador) (sustrato), 1 µl de la respectiva dilución del compuesto en dimetil sulfóxido (DMSO) y suficiente lisado de plaquetas que contiene PDE5 (10,000µg sobrenadante, véase más arriba) para asegurar que 10-20% del cGMP se cubrió bajo dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afectó en forma sustancial la actividad de la PDE investigada. Después de una pre-incubación de 5 min

a 37°C, la reacción se comenzó mediante el agregado del sustrato (cGMP) el ensayo se incubó durante un adicional de 15 min. La reacción se terminó mediante el agregado perlas de SPA (50 µl). En concordancia con las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se habían suspendido con anterioridad en agua, pero a continuación se diluyeron 1:3 (v/v) en agua. Esta solución diluida también contenía 3 mM 8-metoximetil-3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) para asegurar un bloqueo completo de la actividad de PDE. Una vez que las perlas se sedimentaron (> 30 min), los MTP's se analizaron en dispositivos de detección de luminiscencia disponibles en el mercado. Los correspondientes valores de IC_{50} de los compuestos para la inhibición de la actividad de PDE se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

Para los siguientes compuestos los valores inhibidores de PDE5 [medidos como $-\log IC_{50}$ (mol/l)] por debajo de 8, entre 8 y 9 y por encima de 9 se han determinado. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

Valores de inhibición de PDE5 medidos como -logIC50 (mol/l)		
Por debajo de 8	Entre 8 y 9	Por encima de 9
Ejemplo 14	Ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 30, 32, 36, 37, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 55, 59, 60, 61, 62, 67,	7, 8, 9, 10, 17, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 48, 52, 63, 64, 65, 66, 74, 83, 84, 85,

	68, 69, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 88, 97, 93, 96, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 115, 116, 117, 120, 121, 122, 123, 124, 125	87, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 98, 108, 109, 112, 113, 114, 118, 119

Ensayo in vivo: Modelo de inflamación pulmonar inducido por LPS en ratas (Método A+B)

Introducción

La exposición de las ratas a lipopolisacárido en aerosol (LPS) produce una inflamación pulmonar principalmente neutrofílica, que puede evaluarse por lavaje broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducidos por LPS son robustos y se usan comúnmente para la evaluación de los compuestos de prueba que modulan la respuesta inmunológica inmediata. Los inhibidores selectivos de fosfodiesterasa-4 se administran por instilación intratraqueal 1 h antes de la provocación previa de LPS solo por nariz en ratas. La actividad anti-inflamatoria de los inhibidores selectivos de fosfodiesterasas se evalúa en base a los recuentos de neutrófilos y leucocitos totales pulmonares en el fluido de lavaje broncoalveolar 4 h después de la exposición a LPS.

Materiales y Métodos

Animales

Se usaron ratas Macho de Sprague Dawley 200 - 300 g. Las ratas nacieron 1 semana antes de los experimentos y tuvieron libre acceso a agua y alimento.

Instilación de compuesto intratraquial

Preparación del compuesto

El compuesto de prueba se suspendió en Aqua ad injectabilia (Braun, Melsungen, Alemania) o 0,9 % NaCl (Solución salina) (Braun, Melsungen, Alemania) con suplemento de 0,02% Tween20 (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Alemania) para administración intratraqueal. Las suspensiones de compuesto de prueba se trataron en un baño ultrasónico o un baño ultrasónico de alta energía Covaris S2x (KBiosciences, Hoddesdon Herts, UK) para obtener una suspensión homogénea. Las dosis buscadas se prepararon por series de dilución de la suspensión stock, que se preparó para la administración de la dosis más lata en cada experimento.

Técnica de instilación del compuesto (Método A)

El compuesto suspensión se administró por vía intratraqueal a través de un dispositivo de microaspersión (Penn Century, distribuido por EMMS, Bordon Hants, UK). Por lo tanto, las ratas se incubaron insertando el micro aspersor en la tráquea. La extensión del dispositivo micro aspersor se ajustó para evitar la interrupción de la bifurcación traqueal. La intubación se guió a vista y se realizó bajo una anestesia breve de isoflurano. Se conectó una jeringa, llenada con la suspensión del compuesto, se conectó al dispositivo micro-aspersor a través del adaptador Luer Lock y la suspensión del compuesto se administró directamente a los pulmones.

Técnica de instilación del compuesto (Método B)

La suspensión del compuesto se administró por vía intratraqueal. La intubación se guió a simple vista y se realizó con una breve dosis de anestesia de isoflurano. La suspensión del compuesto se administró a los pulmones por instilación de líquido. Por lo tanto, la tráquea se intubó con un dispositivo que consiste en un catéter que contenía una cánula truncada (tamaño 14G, Dispomed, Gelnhausen, Alemania). La extensión del catéter se ajustó para evitar la interrupción de la bifurcación traqueal. Una jeringa de 1 ml, llenada con la suspensión del compuesto y aire, se conectó al dispositivo de intubación a través del adaptador Luer Lock y el contenido completo de la jeringa se administró directamente a los pulmones.

Administración del compuesto

El volumen administrado de la suspensión del compuesto fue de 0,5 - 1ml/kg. Los animales de control recibieron solución libre de droga Aqua/Tween20 o NaCl/Tween20 como placebo. Los compuestos de prueba y placebo se administraron 1 h antes de la provocación con LPS.

Provocación con LPS

Se conectaron animales conscientes y anestesiados a un sistema de exposición sólo de la nariz (CR equipment SA, Tannay, Suiza) y se expusieron al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se generó con el uso de un dispositivo nebulizador de medicación accionado con aire comprimido (Pari master en combinación con Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Starnberg, Alemania). La solución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lot# L048K4126 o 109K4075,

Sigma-Aldrich, Alemania, 1 mg/ml - 3 mg/ml diluida en Solución salina tamponada con Fosfato (PBS)) se preparó con 30 minutos de anticipación. El aerosol se dispersó y se transportó a la torre de exposición o un flujo de aire en vaina de 600l/h. Todas las ratas, excepto los controles negativos se expusieron a LPS.

Lavaje alveolar

4 horas después de la provocación con LPS, se anestesiaron los animales con isoflurano y se sacrificaron por dislocación cervical. Se realizaron los BALs. Para el BAL, la tráquea se expuso y se canuló, seguido de un suave lavaje de los pulmones dos veces situ con 5 ml de buffer de PBS con suplemento de con 0,5% Albúmina de suero de bovino (Serva, Darmstadt, Alemania).

Recuentos de células totales y diferenciales

La determinación de los recuentos totales de leucocitos y neutrófilos en el fluido de BAL se realizó con un hemocitómetro automático (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de los Datos

La corrección basal se realizó para cada muestra de acuerdo con la fórmula:

Valor de recuento de células corregido al inicio = recuento de células - Mediana (grupo de control negativo)

Todos los cálculos adicionales se realizaron con los valores corregidos al inicio.

El efecto de un compuesto sobre el recuento total inducido por LPS y el influjo de neutrófilos a los pulmones

se calculó en % con el uso de la mediana de recuento celular de cada grupo de tratamiento con relación a la mediana del grupo de control de acuerdo con la fórmula:

% de efecto = (Y-K)/K*100

Con la siguiente definición:

Y= mediana del valor de recuento celular corregido al inicio del grupo tratado con compuesto

K= mediana del valor de recuento celular corregido al inicio del grupo tratado con placebo

Se realizó un análisis estadístico sobre el recuento de células primarias con el uso de ANOVA de una cola y comparación múltiple de Dunnett después de la prueba vs. Control positivo. El test de Grubbs se usó para detectar definiciones estadísticas.

Resultados ejemplificativos para los compuestos evaluados con el uso de Método A (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

Los compuestos **60 y 61** mostraron a una dosificación de 1 mg/kg una reducción en el rango de 28 a 55 % del recuento celular total, respectivamente una reducción en el rango de 27 a 49 % de neutrófilos cuando se compara con el grupo de placebo.

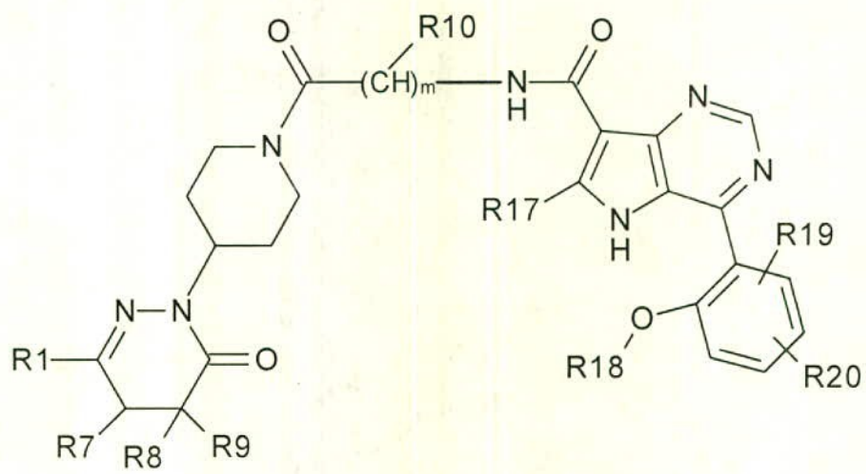
Resultados ejemplificativos para los compuestos evaluados con el uso de Método B (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

Los compuestos **17, 31 y 59** mostraron a una dosificación de 1 mg/kg una reducción en el rango de 36 hasta 75 % del recuento celular total, respectivamente una reducción en el

rango de 30 hasta 67 % de neutrófilos cuando se compara con el grupo de placebo.

REIVINDICACIONES

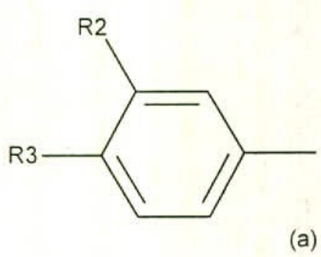
1. Un compuesto de fórmula (1)



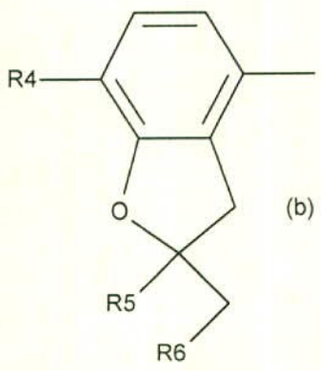
(1),

en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b)



(a)



(b)

en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R3 es alcoxi 1-4C, cicloalcoxi 3-5C, cicloalcoxi metoxi 3-5C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R4 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R5 es alquilo 1-4C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-4C

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro, interrumpido en forma opcional por un átomo de oxígeno o azufre,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-4C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-6C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)$_2$, -CH_2-S-(alquilo 1-2C), fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH_2 -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, -C(O)NH_2 o -CN,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es -CH_2-C(O)-R15,

en donde

R15 es hidroxilo, -N(R16)$_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-4C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es -CH_2-cicloalquilo 3-6C,

R19 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor o fluoroalquilo 1-4C,

R20 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

oR19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

2. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R3 es alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R5 es alquilo 1-2C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-4C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-4C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5-, 6- o 7 miembros ligado por espiro,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o $-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi, R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, $-N-(alquilo\ 1-2C)_2$, $-CH_2-S-$(alquilo 1-2C), fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ o -CN,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-4C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2$-cicloalquilo 3-6C,

R19 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor o fluoroalquilo 1-4C,

R20 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R3 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R4 es alcoxi 1-2C o alcoxi 1-2C sustituido en forma predominante o completamente por flúor,

R5 es alquilo 1-2C,

R6 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R5 y R6 juntos y con la inclusión de los dos átomos de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 o 6 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o $-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, -N-(alquilo 1-2C)$_2$, $-CH_2-S-$(alquilo 1-2C), fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es hidrógeno, alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-4C, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es hidrógeno o alcoxi 1-4C, alquilo 1-4C,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo,

pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2-$el cicloalquilo 3-5C,

R19 es hidrógeno o alcoxi 1-4C,

R20 es hidrógeno o alcoxi 1-4C,

o R19 y R20 juntos forman un grupo alquilendioxi 1-2C

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

4. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C hasta 5C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, cicloalquilo 5-7C, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, cicloalquilo 5-7C, $-N-(alquilo\ 1-2C)_2$, $-CH_2-S-(alquilo\ 1-2C)$, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es flúor, cloro, bromo, alcoxi 1-2C, alquilo 1-4C, fluoroalquilo 1-2C, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es flúor, cloro, bromo o alcoxi 1-2C,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo 1-3C,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2$-el cicloalquilo 3-4C,

R19 es alcoxi 1-2C,

R20 es flúor, cloro o bromo,

o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1 representa un derivado fenilo de las fórmulas (a) o (b),

en donde

R2 es metoxi,

R3 es metoxi,

R4 es metoxi,

R5 es metilo,

R6 es hidrógeno,

R7 es hidrógeno,

R8 es alquilo 1-2C,

o R7 y R8 juntos forman un grupo alquileno 3C o 4C,

R9 es hidrógeno o alquilo 1-2C,

o en donde R8 y R9 juntos y con la inclusión del átomo de carbono, a los cuales están unidos, forman un anillo de hidrocarburo de 5 miembros ligado por espiro,

mes 1 o 2,

R10 es en forma independiente entre sí hidrógeno, ciclohexilo, alquilo 1-4C, $-CH(CH_3)-R11$ o

$-CH_2-R12$,

en donde

R11 es fenilo no sustituido o hidroxi,

R12 es hidroxilo, ciclohexilo, $-N-(CH_3)_2$, $-CH_2-S-CH_3$, fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R13, fenilo sustituido por R13 y R14,

en donde

R13 es flúor, cloro, alcoxi 1-2C, metilo, terbutilo, trifluorometilo, hidroxilo, fenilo, $-C(O)NH_2$ -CN, 2-oxoazetidin-1-ilo o 2-oxopirrolidin-1-ilo,

R14 es flúor, cloro o metoxi,

o R12 es un anillo heterocíclico de cinco miembros o de seis miembros seleccionado de imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 1-metil-indol-2-ilo o 1-metil-indol-3-ilo, o

R12 es $-CH_2-C(O)-R15$,

en donde

R15 es hidroxilo, $-N(R16)_2$, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o benciloxi, en donde

R16 es en forma independiente entre sí hidrógeno o isopropilo,

R17 es hidrógeno o metilo,

R18 es $-CH_2$-cicloalquilo 3C,

R19 es metoxi,

R20 es flúor,

o R19 y R20 juntos forman un grupo metilendioxi

o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal del estereoisómero del compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste en 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,5-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carbox-amida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-

1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-ter-butil-fenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-carbamoylfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-propan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-etoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-carbamoylfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-

1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(bifenilo-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(bifenilo-4-il)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-cianofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-cianofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-

metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,4-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(3,4-difluorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluoro-5-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-

1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-ftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenilo)-1-oxo-propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(3-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-

(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenilo]-propan-2-il}-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-propan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; - N-[(2R)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-

il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2R)-3-(4-ter-butilfenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-3-(2,4-diclorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-

d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-hidroxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2S)-3-(2-clorofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-1,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-ciclopenta[d]piridazin-2-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; N-[(2S)-3-(2-cloro-fenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-

[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(3-metilfenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-metoxifenilo)-1-oxopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-

[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-4-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida; 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida o 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, N-[(2S)-3-ciclo-hexil-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-

dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, N-[(1R)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]-4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, N-[(1S)-1-ciclohexil-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-oxopropil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-

carboxamida,4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-4-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-4-oxo-1-fenilobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-metoxifenilo]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexa-hidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(piperidin-1-il)pentan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-

il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)propan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4^{a},5,6,7,8,8^{a}-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, N-[(2S)-3-ciclohexil-1-{4-[3-(3,4-

dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-metil-1-oxopentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida,4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-(dimetilamino)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, N-[(2R)-3-(4-bromofenilo)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, Bencil (4R)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato, ácido (4R)-4-[({4-[5-

(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, ácido (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoico, Bencil (4S)-4-[({4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il}carbonil)amino]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-5-oxopentanoato, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(pirrolidin-1-il)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1,5-dioxo-5-(propan-2-ilamino)pentan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-

d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-3-(4-fluorofenilo)-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-4-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(2-oxoazetidin-1-il)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo]propan-2-il}-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-

1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclo-propilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dietil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[3-(7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-5,5-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropiridazin-1(4H)-il]piperidin-1-il}-5-(dimetilamino)-1,5-dioxopentan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-

4a,5,6,7,8,8a-hexahidroftalazin-2(1H)-il]piperidin-1-il}-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-(2-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-2-oxoetil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxi-fenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida, 4-[5-(ciclopropilmetoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-fenilopropan-2-il]-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida y 4-[5-(ciclopropil-metoxi)-1,3-benzodioxol-4-il]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3,4-dimetoxifenilo)-6-oxo-7,8-diazaspiro[4,5]dec-8-en-7-il]piperidin-1-il}-1-oxo-3-(piridin-3-il)propan-2-il]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina-7-carboxamida.

7. Un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para usar en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.

8. La composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los compuestos de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una de sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 junto con por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

9. Una combinación fija, combinación no fija o kit de partes que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una sal del compuesto o una sal de a estereoisómero del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, anticolinérgicos, agonistas del receptor adrenérgico α_2,

antagonistas del receptor H1, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas del receptor de endotelina, prostaciclinas, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa del tipo 4, inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 5, supresores inmunológicos, análogos de vitamina D, inhibidores de la H MG-CoA reductasa, agentes tensioactivos pulmonares, antibióticos, activadores /estimulantes de la guanilil-ciclasa, tetrahidrobiopterina y derivados de la tetrahidrobiopterina, anticoagulantes, diuréticos, pirfenidona y glicósidos digitalis, y por lo menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10. El uso de un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una de sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa del tipo 4 y tipo 5.

11. El uso de un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una de sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías aéreas.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad aguda o crónica de las vías aéreas es seleccionado del grupo que consiste en enfermedad intersticial pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar.

13. Un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una de sus sales de acuerdo con cualquiera de las

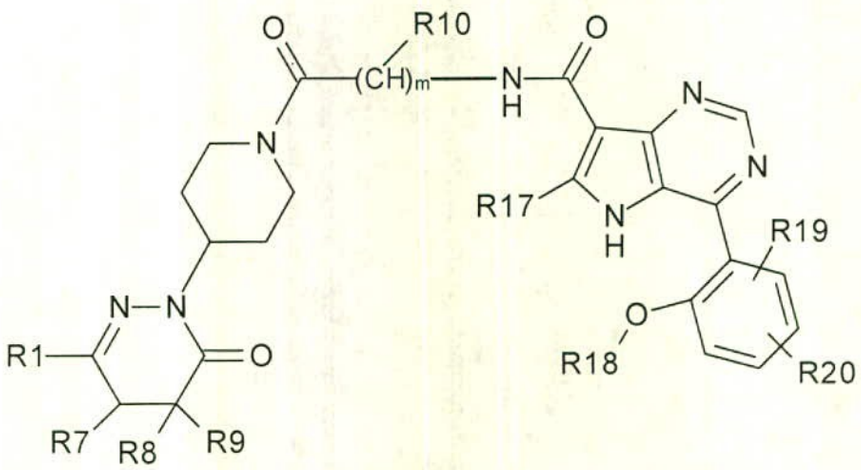
reivindicaciones 1 hasta 6 para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad aguda o crónica de las vías aéreas.

14. Un compuesto de fórmula (1) o un estereoisómero del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad aguda o crónica de las vías aéreas se selecciona del grupo que consiste en enfermedad intersticial pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y COPD asociada con hipertensión pulmonar.

15. Método de tratamiento o prevención de una enfermedad, la cual se alivia por la inhibición de la fosfodiesterasa del tipo 4 y del tipo 5 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero del compuesto o una de sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6.

RESUMEN

Los compuestos de fórmula (1), en los cuales R1, R7, R8, R9, R10, R17, R18, R19, R20 y m tienen los significados que se dan en la descripción, son novedosos inhibidores efectivos de la fosfodiesterasa del tipo 4 y 5.



(1)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 December 2012 (20.12.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/171900 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/061084

(22) International Filing Date:
12 June 2012 (12.06.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11170440.9 17 June 2011 (17.06.2011) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NYCOMED GMBH** [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **STENGEL, Thomas** [DE/DE]; Mainaustr. 209c, 78464 Konstanz (DE). **MAIER, Thomas** [DE/DE]; Panoramaweg 31, 78333 Stockach (DE). **MANN, Alexander** [DE/DE]; Emilie-Schneider-Str. 2, 78315 Radolfzell (DE). **STADLWIESER, Josef** [AT/DE]; Im Apfelgarten 3, 78465 Konstanz (DE). **FLOCKERZI, Dieter** [DE/DE]; Ackerweg 26, 78476 Allensbach (DE). **PAHL, Andreas** [DE/DE]; Kirschplantage 17, 22926 Ahrensburg (DE). **BENEDIKTUS, Ewald** [DE/DE]; Mondstr. 18, 88400 Biberach (DE). **HESSMANN, Manuela** [DE/DE]; An der Schlossgärtnerei 7, 22926 Ahrensburg (DE). **KANACHER, Tobias** [DE/DE]; Neugartenstr. 36, 88709 Hagnau (DE). **HUSSONG, Ragna** [DE/DE]; Schultheiss-Heschel-Ring 14, 78652 Deißlingen (DE). **ZITT, Christof** [DE/DE]; Mainaustr. 209 D, 78464 Konstanz (DE). **HOLST, Hans Christof** [DE/DE]; Max-Stromeyer-Str. 3a, 78467 Konstanz (DE). **HUMMEL, Rolf-Peter** [DE/DE]; Altbohlstr. 32, 78315 Radolfzell (DE). **VIERTELHAUS, Martin** [DE/DE]; Zasiusstr. 8, 78462 Konstanz (DE). **TENOR, Hermann** [DE/DE]; Kapellenweg 15/1, 78315 Radolfzell (DE). **DUNKERN, Torsten** [DE/DE]; Humboldstr. 18, 41363 Jüchen Gierath (DE). **HATZELMANN, Armin** [DE/DE]; Alter Wall 3, 78467 Konstanz (DE). **HESSLINGER, Christian** [DE/DE]; Untere Haldenäcker 6, 78357 Zoznegg (DE).

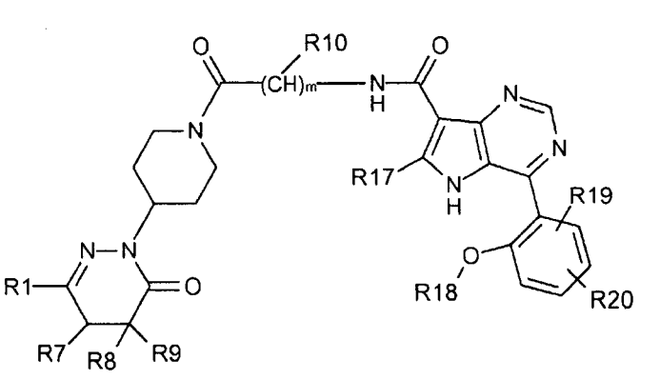
(74) Agents: **WILD, Robert** et al.; c/o Nycomed GmbH, P.O. Box 100310, 78403 Konstanz (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL PHTHALAZINONE-PYRROLOPYRIMIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVES



(1)

(57) Abstract: The compounds of formula (1), in which R1, R7, R8, R9, R10, R17, R18, R19, R20 and m have the meanings as given in the description, are novel effective inhibitors of type 4 and 5 phosphodiesterase.

WO 2012/171900 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

EINGANG / RECEIVED
05. April 2013
Gewerbl. Rechtsschutz/
Intellectual Property
Takeda GmbH

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2012/061084

RW.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILD, Robert
c/o Takeda GmbH
P.O. Box 100310
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
27 March 2013 (27.03.2013)

Applicant's or agent's file reference
1625WOORD01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/061084

International filing date *(day/month/year)*
12 June 2012 (12.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
NYCOMED GMBH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
TAKEDA GMBH ✓
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The above change has also been recorded in respect of the agent, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2012/061084

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILD, Robert
c/o Takeda GmbH
P.O. Box 100310
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

EINGANG / RECEIVED
20. Nov. 2013
Gewerbl. Rechtsschutz/ Intellectual Property Takeda GmbH

Date of mailing *(day month year)*
12 November 2013 (12.11.2013)

Applicant's or agent's file reference
1625WOORD01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/061084

International filing date *(day month year)*
12 June 2012 (12.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
STENGEL, Thomas
Mainaustr. 209c
78464 Konstanz
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
STENGEL, Thomas
Erfurter Ring 13
76344 Eggenstein-Leopoldshafen
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Nissen Diana
e-mail diana.nissen@wipo.int
Telephone No. +4122 338 8054

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/E2TV7HZUUPN350

376

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/061084

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILD, Robert
c/o Takeda GmbH
P.O. Box 100310
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

EINGANG / RECEIVED
05. Nov. 2013
Gewerbl. Rechtsschutz/ Intellectual Property Takeda GmbH

Date of mailing *(day/month/year)*	
28 October 2013 (28.10.2013)	
Applicant's or agent's file reference 1625WOORD01	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2012/061084	International filing date *(day/month/year)* 12 June 2012 (12.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
STADLWIESER, Josef Im Apfelgarten 3 78465 Konstanz Germany	AT	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
STADLWIESER, Josef Oedweg 4 6500 Landeck Austria	AT	AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nyberg Henrik
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/061084

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILD, Robert
c/o Takeda GmbH
P.O. Box 100310
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

EINGANG / RECEIVED
20. Nov. 2013
Gewerbl. Rechtsschutz/ Intellectual Property Takeda GmbH

Date of mailing *(day/month/year)*
12 November 2013 (12.11.2013)

Applicant's or agent's file reference
1625WOORD01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/061084

International filing date *(day/month/year)*
12 June 2012 (12.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
PAHL, Andreas
Kirschplantage 17
22926 Ahrensburg
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
PAHL, Andreas
Langer Anger 33
69115 Heidelberg
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Nissen Diana
e-mail diana.nissen@wipo.int
Telephone No. +4122 338 8054

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/061084

RW:

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILD, Robert
c/o Takeda GmbH
P.O. Box 100310
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

EINGANG / RECEIVED
11. Nov. 2013
Gewerbl. Rechtsschutz/ Intellectual Property Takeda GmbH

Date of mailing *(day/month/year)* 01 November 2013 (01.11.2013)	
Applicant's or agent's file reference 1625WOORD01	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2012/061084	International filing date *(day/month/year)* 12 June 2012 (12.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VIERTELHAUS, Martin Zasiusstr. 8 78462 Konstanz Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VIERTELHAUS, Martin Dilsberger Str. 6 68259 Mannheim Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Berger Caroline e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/ESXQC5WMXAGDW0

379

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILD, Robert
c/o Takeda GmbH
P.O. Box 100310
78403 Konstanz
ALLEMAGNE

EINGANG / RECEIVED
20. Nov. 2013
Gewerbl. Rechtsschutz/ Intellectual Property Takeda GmbH

Date of mailing *(day.month.year)*
12 November 2013 (12.11.2013)

Applicant's or agent's file reference
1625WOORD01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/061084

International filing date *(day.month.year)*
12 June 2012 (12.06.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
TENOR, Hermann
Kapellenweg 15/1
78315 Radolfzell
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
TENOR, Hermann
St.-Gebhard-Str. 38
78467 Konstanz
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Nissen Diana
e-mail diana.nissen@wipo.int
Telephone No. +4122 338 8054



Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
Takeda GmbH

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Alemania

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Konstanz

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 , para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar secretos industriales y know-how.
3) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
4) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
5) Ratificar o no la agencia oficiosa.
6) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of
Takeda GmbH

an organization existing under the laws of
Germany

and in present execution of its business activity, domiciled at
Byk-Gulden-Straße 2, 78467 Konstanz

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register secrets or know-how.
3) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
4) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
5) To ratify or not the officious agency.
6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at 78462 Konstanz

on this 17th day of May of 2013

Firma / signatura

ppa. Dr. Wolfgang Feiler
Director Trademarks

ppa. Alexander Mächler
Senior Director Corporate Legal

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

382

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por [illegible]

quien exhibió la c.c. [illegible]

y Tarjeta Profesional No. [illegible] C.S.J.

Fecha 31 OCT 2013

Guillermo Chávez Cristancho

NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Guillermo Chávez Cristancho

NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001153

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004200- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:16:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

383

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 001305

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	569012835	08/01/2014	90.526.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
				$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004200- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:16:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

384

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004200- -00000-0000

Fecha: 2014-01-10 16:16:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐