

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 997 267**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2020** **PCT/US2020/050823**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2021** **WO21055326**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2020** **E 20781670 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024** **EP 4031552**

54 Título: **Derivados de piridazin-3(2H)-ona fusionados con azoles**

30 Prioridad:

16.09.2019 US 201962901052 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2025

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.00%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

MONENSCHIN, HOLGER;
MURPHY, SEAN;
OLSEN, SCOTT;
O'ROURKE, NATASHA;
REICHARD, HOLLY;
DAVIS, MELINDA y
LAM, BETTY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 997 267 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazin-3(2H)-ona fusionados con azoles

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a derivados de piridin-3(2H)-ona fusionados con azoles que son agonistas de GPR139, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con GPR139, incluidos esquizofrenia, la depresión y el trastorno por consumo de sustancias.

10 **Antecedentes**

GPR139 es un receptor acoplado a una proteína G huérfano. GPR139 puede acoplarse a la señalización Gs, Gq y Gi y parece ser constitutivamente activo cuando se expresa de forma recombinante en células de mamífero. GPR139 se expresa en el sistema nervioso central (SNC) y, en menor medida, en el páncreas y la hipófisis, y en niveles bajos en otros tejidos periféricos.

GPR139 está altamente conservado entre diferentes especies. Por ejemplo, las secuencias de proteínas de GPR139 humanas, de ratón y de rata comparten más del 94 % de identidad a nivel de aminoácidos. La expresión predominante en el cerebro, y el alto grado de homología de secuencia en diferentes especies, indican que GPR139 tiene un papel importante en la fisiología.

Se ha descubierto que GPR139 tiene su expresión más fuerte en el núcleo habenular medial de ratones. La habénula recibe entradas de los ganglios basales y el sistema límbico y envía respuestas a las estructuras del mesencéfalo y el prosencéfalo que contienen neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas. Los núcleos habenulares están implicados en la recompensa, el procesamiento del dolor, el comportamiento reproductor, nutrición, los ciclos de sueño y vigilia, las reacciones al estrés, la cognición y el aprendizaje.

Varios hallazgos sugirieron una función de la habénula en la esquizofrenia. Las grandes calcificaciones en la glándula pineal y la habénula son más frecuentes en personas que padecen esquizofrenia, y un estudio de IRMf ha mostrado una activación alterada de la habénula en pacientes con esquizofrenia. Asimismo, tras un error en una tarea difícil de emparejar la muestra, la habénula se activó en sujetos de control, pero no en pacientes con esquizofrenia. El tratamiento crónico con cocaína o anfetamina daña las vías de salida de la habénula en ratas y produce un estado de tipo esquizofrénico. Se espera que los moduladores de GPR139 sean útiles para tratar la esquizofrenia y otros trastornos del SNC tales como la depresión, autismo y trastorno por consumo de sustancias.

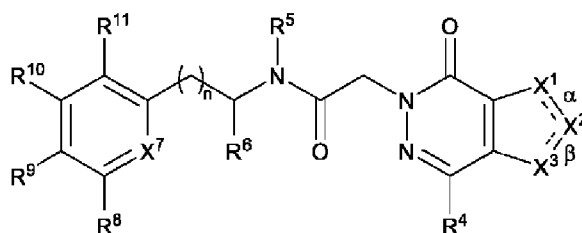
Las solicitudes PCT publicadas WO 2016/081736 y WO 2014/152917 describen activadores de GPR139. Además, Vignir Isberg, Kirsten B. Andersen, Christoph Bisig, *et al.*, *J. Chem. Inf. Model.* 54:1553-57 (2014) y Feng Shi, Jing Kang Shen, Danqi Chen, *et al.*, *Med. Chem. Lett.* 2, 303-06 (2011) describen agonistas de GPR139.

Cilibrizzi A., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 52:5044-57 (2018) describe ciertas piridazin-3(2H)-onas 6-metil-2,4-disustituidas que son supuestamente agonistas de los receptores del péptido formilo. Boraei A. *et al.*, *Bioorganic Chemistry*, 85:293-307 (2018) describe ciertos derivados basados en ftalazinas como posibles inhibidores de EGFR.

45 **Sumario de la invención**

La presente divulgación proporciona derivados de piridin-3(2H)-ona fusionados con azoles, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de piridin-3(2H)-ona fusionados con azoles, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y prevé el uso de derivados de azol-piridin-3(2H)-ona fusionados, tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para tratar enfermedades, trastornos o afecciones asociados con GPR139, incluidas la esquizofrenia y la depresión.

Un aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula 1:



1

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o tautómero, en donde:

- 5 α es un enlace simple, β es un doble enlace, X^1 es NR^{1N} , y bien (i) X^2 es N y X^3 es CR^{3C} o (ii) X^2 es CR^2 y X^3 se selecciona entre N y CR^{3C} ; o
 α es un doble enlace, β es un enlace simple, X^3 es NR^{3N} y bien (i) X^1 es N y X^2 es CR^2 o (ii) X^1 es CR^{1C} y X^2 se selecciona entre N y CR^2 ;
 n se selecciona entre 0 y 1;
 10 R^{1C} , R^2 , R^{3C} y R^4 se seleccionan cada un independientemente entre
- (a) hidrógeno; y
 (b) alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- 15 R^{1N} y R^{3N} se seleccionan cada un independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y arilo C_{6-10} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
 R^5 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y
 R^6 se selecciona entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o
 20 R^5 y R^6 , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están respectivamente unidos, forman un anillo heterocíclico C_{3-6} , siendo el anillo heterocíclico monocíclico y teniendo un átomo de anillo que es un heteroátomo;
 X^7 se selecciona entre N y CR^7 ;
 R^7 se selecciona de
- (a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y
 25 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre
- 30 (a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y
 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
- 35 R^8 y R^9 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico C_{4-5} , teniendo el anillo heterocíclico uno o dos átomos de anillo que son heteroátomos, siendo cada uno de los heteroátomos seleccionado independientemente entre N, O y S;
 R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente entre
- 40 (a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y
 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.
- Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto que se selecciona entre los compuestos del ejemplo, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.
- 45 Un aspecto más de la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 Un aspecto adicional de la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo, para su uso como un medicamento.
- Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con GPR139.
- 55 Un aspecto más de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado entre esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, trastorno por uso de sustancias, abuso de sustancias, drogadicción, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad, epilepsia, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- 60 También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo, para la fabricación de un
- 65

medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociados con GPR139.

También se describe en el presente documento un método para activar el GPR139 en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo.

También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociados con GPR139, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo.

También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona entre esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, trastorno por uso de sustancias, abuso de sustancias, drogadicción, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad, epilepsia, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Un aspecto más de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula 1, un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula 1 o tautómero del mismo; y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

Descripción detallada

Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia y al uso de compuestos/composiciones para tratar enfermedades o trastornos en el presente documento deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en esos métodos.

Salvo que se indique de otro modo, en la presente divulgación se usan las definiciones proporcionadas a continuación.

"Sustituido", cuando se utiliza para un sustituyente o una fracción química (p. ej., un grupo alquilo C_{1-6}), significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o la fracción han sido sustituidos por uno o más átomos o grupos de no hidrógeno, siempre que se cumplan los requisitos de valencia y que de la sustitución resulte un compuesto químicamente estable.

"Alrededor de" o "aproximadamente", cuando se utiliza para una variable numérica medible, se refiere al valor de la variable indicado y a todos los valores de la variable que estén dentro del error experimental del valor indicado o dentro de $\pm$ el 10 por ciento del valor indicado, lo que sea mayor.

"Agonista" se refiere tanto a los agonistas totales como a los parciales.

"Alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados de cadena lineal y ramificada, que generalmente tienen un número determinado de átomos de carbono (p. ej., alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, etc.). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, *n*-hexilo y similares.

"Alcanediilo" se refiere a grupos alquilo divalentes, donde alquilo se ha definido anteriormente, y que generalmente tiene un número especificado de átomos de carbono (p. ej., alcanediilo C_{1-4} se refiere a un grupo alcanediilo que tiene de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alcanediilo C_{1-6} se refiere a un grupo alcanediilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, etc.). Algunos ejemplos de grupos alcanediilo son metileno, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, propan-1,1-diilo, propan-2,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,1-diilo, isobutan-1,3-diilo, isobutan-1,1-diilo, isobutano-1,2-diilo y similares.

"Alquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal y ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que generalmente tienen un número determinado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono, y que generalmente tienen un número determinado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo y similares.

"Alcoxi" se refiere a grupos de hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada unidos a través de un átomo de oxígeno, que generalmente tiene un número determinado de átomos de carbono (p. ej., alcoxi C₁₋₄ se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono, alcoxi C₁₋₆ se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, etc.). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *i*-butoxi, *t*-butoxi, pent-1-iloxi, pent-2-iloxi, pent-3-iloxi, 3-metilbut-1-iloxi, 3-metilbut-2-iloxi, 2-metilbut-2-iloxi, 2,2,2-trimetiletil-1-iloxi, *n*-hexoxi y similares.

"Halo", y "halógeno" pueden utilizarse indistintamente y se refieren al flúor, cloro, bromo y yodo.

"haloalquilo", "haloalquenilo", y "haloalquinilo", se refieren, respectivamente, a los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, donde alquilo, alquenilo, y alquinilo se han definido anteriormente, y generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 1-cloro-1-metiletilo y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos y bicíclicos saturados, que generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo o anillos (p. ej., cicloalquilo C₃₋₈ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo). Los grupos hidrocarburo bicíclicos pueden incluir anillos aislados (dos anillos que no comparten ningún átomo de carbono), anillos espiro (dos anillos que comparten un átomo de carbono), anillos fusionados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono comunes) y anillos con puente (dos anillos que comparten dos átomos de carbono, pero no un enlace común). El grupo cicloalquilo puede unirse a través de cualquier átomo del anillo, a menos que dicha unión infrinja los requisitos de valencia, y cuando así se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no sean hidrógeno, a menos que dicha sustitución infrinja los requisitos de valencia.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos fusionados incluyen el biciclo[2.1.0]pentanilo (es decir, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo y biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[4.3.0]nonanilo, biciclo[4.4.0]decanilo y similares. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo con puente son el biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[4.1.1]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo[4.2.1]nonanilo, biciclo[3.3.2]decanilo, biciclo[4.2.2]decanilo, biciclo[4.3.1]decanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, biciclo[4.3.3]dodecanilo y similares. Algunos ejemplos de grupos espirocicloalquilo incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo y similares. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos aislados se incluyen los derivados del bi(ciclobutano), ciclobutano-ciclopentano, bi(ciclopentano), ciclobutanociclohexano, ciclopentanociclohexano, bi(ciclohexano), etc.

"Cicloalcanodiilo" se refiere a grupos cicloalquilo divalentes, donde cicloalquilo se ha definido anteriormente, y que generalmente tiene un número especificado de átomos de carbono (p. ej., cicloalcanodiilo C₃₋₄ se refiere a un grupo cicloalcanodiilo que tiene de 3 a 4 (es decir, 3 o 4) átomos de carbono, cicloalcanodiilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalcanodiilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, etc.). Los ejemplos de grupos cicloalcanodiilos incluyen ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclobutan-1,2-diilo y similares.

"Cicloalquilideno" se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos divalentes, donde cicloalquilo se ha definido anteriormente, que están unidos a través de un único átomo de carbono del grupo, y que generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono que componen el anillo (p. ej., cicloalquilideno C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilideno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo). Los ejemplos incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.

"Cicloalquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos y bicíclicos parcialmente insaturados, generalmente con un número determinado de átomos de carbono que forman el anillo o anillos. Como ocurre con los grupos cicloalquilo, los grupos cicloalquenilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, espiro, fusionados o con puente. De manera similar, el grupo cicloalquenilo puede estar unido a través de cualquier átomo de anillo, y cuando se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución infrinja los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen los análogos parcialmente insaturados de los grupos cicloalquilo descritos anteriormente, tales como el ciclobutenilo (es decir, ciclobuten-1-ilo y ciclobuten-3-ilo), ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares.

"Arilo" se refiere a los hidrocarburos aromáticos monocíclicos totalmente insaturados y a los hidrocarburos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, grupos arilo tanto monocíclicos como policíclicos que generalmente tienen un número especificado de átomos de carbono que comprenden sus miembros de anillo (p. ej., arilo C₆₋₁₄ se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono como miembros anulares). El grupo puede estar unido a través de cualquier átomo de anillo, y donde se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución infrinja los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, ciclobutabencilo, indenilo, naftalenilo, benzocicloheptanilo, bifenilenilo, fluorenilo, grupos

derivados del catión cicloheptatrieno y similares.

"Arileno" se refiere a grupos arilo divalentes, donde arilo es como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de grupos arileno se incluye fenileno (es decir, benceno-1,2-diilo).

"Heterociclo" y "heterociclilo" pueden utilizarse indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen átomos de anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tanto los grupos monocíclicos como los bicíclicos tienen generalmente un número determinado de átomos de carbono en su anillo o anillos (p. ej., heterociclilo C₂₋₈ se refiere a un grupo heterociclilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Al igual que con los grupos cicloalquilo bicíclicos, los grupos heterocíclicos bicíclicos pueden incluir anillos aislados, anillos espiro, anillos fusionados y anillos con puente en los que al menos uno de los anillos incluye uno o más heteroátomos. El grupo heterociclilo puede unirse a través de cualquier átomo de anillo, y cuando se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no sean hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución infrinja los requisitos de valencia o dé lugar a un compuesto químicamente inestable. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo se incluyen oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo (p. ej., aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetanilo, tietanilo, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, morfolino, 1,4-ditiano, piperazino, 1,4-azatiano, oxepano, tiepanilo, azepano, 1,4-dioxepano, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepano, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepano, 1,4-diazepano, 3,4-dihidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, 2H-pirano, 1,2-dihidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,6-dihidropirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo y 1,2-dihidropirazolo[1,5-d][1,2,4]triazinilo.

"Heterociclo-diilo" se refiere a grupos heterociclilo que están unidos a través de dos átomos del anillo del grupo, donde heterociclilo se ha definido anteriormente. Generalmente tienen un número determinado de átomos de carbono en su anillo o anillos (p. ej., heterociclo-diilo C₂₋₈ se refiere a un grupo heterociclo-diilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Los ejemplos de grupos heterociclo-diilo incluyen los análogos multivalentes de los grupos heterociclo descritos anteriormente, tales como morfolin-3,4-diilo, pirrolidin-1,2-diilo, 1-pirrolidinil-2-ilideno, 1-piridinil-2-ilideno, 1-(4H)-pirazolil-5-ilideno, 1-(3H)-imidazolil-2-ilideno, 3-oxazolil-2-ilideno, 1-piperidinil-2-ilideno, 1-piperazinil-6-ilideno y similares.

"Heteroaromático" y "heteroarilo" pueden utilizarse indistintamente y se refieren a grupos aromáticos monocíclicos insaturados y a grupos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, estando cada uno de los grupos con átomos de anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tanto los grupos monocíclicos como los policíclicos tienen generalmente un número especificado de átomos de carbono como miembros del anillo (p. ej., heteroarilo C₁₋₉ se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo) y puede incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los heterociclos monocíclicos enumerados anteriormente esté fusionado a un anillo bencénico. El grupo heteroarilo puede unirse a través de cualquier átomo de anillo (o átomos de anillo para anillos fusionados), y cuando se indique, puede incluir opcionalmente uno o más sustituyentes que no sean hidrógeno, a menos que dicha unión o sustitución infrinja los requisitos de valencia o dé lugar a un compuesto químicamente inestable. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen grupos monocíclicos tales como el pirrolilo (p. ej., pirrol-1-ilo, pirrol-2-il y pirrol-3-ilo), furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Entre los ejemplos de grupos heteroarilo también se incluyen grupos bicíclicos tales como benzofuranoilo, isobenzofuranoilo, benzotienilo, benzo[c]tienilo, 1H-indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, 2H-indazolilo, benzotriazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 7H-purino, indolizino, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolino, isoquinolino, cinolino, quinazolino, quinoxalino, ftalazino, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazino, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, 2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-purino, 5H-pirrol[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo y 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo.

"Heteroarileno" se refiere a los grupos heteroarilo que están unidos a través de dos átomos del anillo del grupo, donde heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Generalmente tienen un número determinado de átomos de carbono en su anillo o anillos (p. ej., heteroarileno C₃₋₅ se refiere a un grupo heteroarileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Los ejemplos de grupos heteroarileno incluyen los análogos

multivalentes de los grupos heteroarileno descritos anteriormente, tales como la piridina-2,3-diílo, piridin-3,4-diílo, pirazol-4,5-diílo, pirazol-3,4-diílo y similares.

"Oxo" se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O).

5 Por "grupo saliente" se entiende cualquier grupo que abandona una molécula durante un proceso de fragmentación, incluidas las reacciones de sustitución, reacciones de eliminación y reacciones de adición-eliminación. Los grupos salientes pueden ser nucleofugales, en los que el grupo sale con un par de electrones que antes servían de enlace entre el grupo saliente y la molécula, o pueden ser electrofugales, en los que el grupo sale sin el par de electrones. La capacidad de un grupo saliente nucleofugal para salir depende de la fuerza de su base, siendo las bases más fuertes las de los grupos salientes más pobres. Los grupos salientes nucleofugales comunes incluyen el nitrógeno (p. ej., de las sales de diazonio); sulfonatos, incluidos los alquilsulfonatos (p. ej., mesilato), fluoroalquilsulfonatos (p. ej., triflato, hexaflato, nonaflato y tresilato), y arilsulfonatos (p. ej., tosilato, brosilato, closilato y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones haluro, aniones carboxilato, iones fenolato y alcóxidos. Algunas bases más fuertes, tales como NH_2^- y OH^- pueden convertirse en mejores grupos salientes mediante tratamiento con un ácido. Entre los grupos salientes electrofugados más comunes se encuentra el protón, CO_2 y metales.

20 "Enantiómero opuesto" se refiere a una molécula que es una imagen especular no superponible de una molécula de referencia, que puede obtenerse invirtiendo todos los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta S, entonces el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica absoluta R. Asimismo, si la molécula de referencia tiene configuración estereoquímica absoluta S,S, entonces el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica R,R, y así sucesivamente.

25 "Estereoisómero" y "estereoisómeros" de un compuesto con una configuración estereoquímica dada se refieren al enantiómero opuesto del compuesto y a cualquier diastereoisómero, incluyendo los isómeros geométricos (*Z/E*) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene configuración estereoquímica S,R,Z, sus estereoisómeros incluirían su enantiómero opuesto que tiene configuración R,S,Z, y sus diastereómeros que tienen configuración S,S,Z, configuración R,R,Z, configuración S,R,E, configuración R,S,E, configuración S,S,E y configuración R,R,E. Si no se especifica la configuración estereoquímica de un compuesto, entonces "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las posibles configuraciones estereoquímicas del compuesto.

35 "Estereoisómero sustancialmente puro" y variantes del mismo se refieren a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente el 95 % de la muestra.

"Estereoisómero puro" y sus variantes se refieren a una muestra que contiene un compuesto con una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente el 99,5 % de la muestra.

40 "Sujeto" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Las sustancias "farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sustancias que son adecuadas para la administración a sujetos.

45 "Tratar" se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir una enfermedad, trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección.

"Tratamiento" se refiere al acto de "tratar", como se ha definido justo anteriormente.

50 "Fármaco", "sustancia farmacéutica", "principio farmacéutico activo", y similares, se refieren a un compuesto (p. ej., compuestos de Fórmula 1, incluyendo compuestos subgenéricos y compuestos específicamente nombrados en la memoria descriptiva) que pueden utilizarse para tratar a un sujeto que necesite tratamiento.

55 "Cantidad eficaz" de un fármaco, "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco y expresiones similares, se refieren a la cantidad de fármaco que puede usarse para tratar a un sujeto y que puede depender del peso y de la edad del sujeto, así como de la vía de administración, entre otras cosas.

"Excipiente" se refiere a cualquier diluyente o vehículo para un fármaco.

60 "Composición farmacéutica" se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes.

65 "Producto farmacéutico", "forma galénica", "forma farmacéutica", "forma farmacéutica final" y expresiones similares, se refieren a una composición farmacéutica adecuada para tratar a un sujeto que necesite tratamiento y, en general, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres que contienen polvo o gránulos, soluciones líquidas o

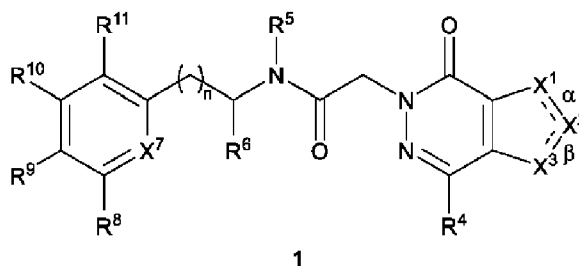
suspensiones, parches, películas y similares.

"Afección asociada a GPR139" y expresiones similares, se refieren a una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto para el que la activación (agonismo) del GPR139 puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas en la memoria descriptiva: Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); PA (ingrediente farmacéutico activo); ac. (acuoso); B₂pin₂ (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)); BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo); Boc (*tert*-butoxicarbonilo); Cbz (carbobencilo); CDI (1,1'-carbonyldiimidazol); dba (dibencilidenoacetona); DAST (trifluoruro de *N,N*-dietilaminosulfuro); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,1-dicloroetano); DCM (diclorometano); DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina, base de Hünig); DMA (*N,N*-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno); DTT (ditiotretol); CE₅₀ (concentración eficaz a la mitad de la respuesta máxima); EDA (alcohol dodecílico etoxilado, Bij[®]35); EDC (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalente); Et (etilo); Et₃N (triethylamina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HATU (hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (V)); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico); HOAc (ácido acético); HOBt (1*H*benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol); Cl₅₀ (concentración al 50 % de inhibición); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropiléter); Ki (constante de inhibición); KO^t-Bu (butóxido terciario de potasio); LDA (diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA (ácido *m*-cloroperoxibenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil *tert*-butil éter); pf (punto de fusión); n-BuLi (n-butil-litio); NaO^t-Bu (butóxido sódico terciario); NBS (*N*-bromosuccinimida); NCS (*N*-clorosuccinimida); NIS (*N*-yodosuccinimida); NMM (*N*-metilmorfolina); NMP (*N*-metilpirrolidona); OTf (triflato); PdCl₂(dtbpf) (dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)); PE (éter de petróleo); Ph (fenilo); pCE₅₀ (-log₁₀(CE₅₀), donde CE₅₀ se da en unidades molares (M)); pCl₅₀ (-log₁₀(Cl₅₀), donde Cl₅₀ se expresa en unidades molares (M)); pKi (-log₁₀(Ki), donde Ki se da en unidades molares (M)); Pr (propilo); *c*-Pr (ciclopropilo); *i*-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); Rac (racémico); TA (temperatura ambiente, de aproximadamente 20 °C a 25 °C); SEM (2-(trimetilsilil)etoximetilo); SEM-Cl ((2-clorometoxietil)trimetilsilano); SFC (cromatografía de fluidos supercríticos); T3P = 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano); TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio); TBS (*tert*-butildimetilsililo); TBSCl (*tert*-butilclorodimetilsilano); TCEP (*tris*(2-carboxietil)fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (2,2,2-trifluoroacético anhídrido); THF (tetrahidrofurano); TLC (cromatografía de capa fina); TMEDA (tetrametiletilendiamina); TMS (trimetilsililo); y tampón Tris (tampón 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol).

Según lo descrito, a continuación, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula 1, tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula 1 o sus tautómeros. Esta divulgación también proporciona materiales y métodos para preparar compuestos de Fórmula 1, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y el uso de compuestos de Fórmula 1 y sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente junto con otros agentes farmacológicamente activos) para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con GPR139.

Además de los compuestos específicos de los ejemplos, los compuestos de Fórmula 1,



1

tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula 1 o tautómeros de los mismos, incluyen aquellos en los que:

(1)

α es un enlace simple, β es un doble enlace, X^1 es NR^{1N} , y bien (i) X^2 es N y X^3 es CR^{3C} o (ii) X^2 es CR^2 y X^3 se selecciona entre N y CR^{3C} ; o
 α es un doble enlace, β es un enlace simple, X^3 es NR^{3N} y bien (i) X^1 es N y X^2 es CR^2 o (ii) X^1 es CR^{1C} y X^2 se selecciona entre N y CR^2 ;
 n se selecciona entre 0 y 1;
 R^{1C} , R^2 , R^{3C} y R^4 se seleccionan cada uno independientemente entre

(a) hidrógeno; y

(b) alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre halo;

R^{1N} y R^{3N} se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y arilo C_{6-10} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

R^5 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y

R^6 se selecciona entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o

R^5 y R^6 , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están respectivamente unidos, forman un anillo heterocíclico C_{3-6} , siendo el anillo heterocíclico monocíclico y teniendo un átomo de anillo que es un heteroátomo;

X^7 se selecciona entre N y CR^7 .

R^7 se selecciona de

(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y

(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre

(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y

(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o

R^8 y R^9 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico C_{4-5} , teniendo el anillo heterocíclico uno o dos átomos de anillo que son heteroátomos, siendo cada uno de los heteroátomos seleccionado independientemente entre N, O y S;

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre

(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y

(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

Además de la realización (1) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(2) α es un enlace simple, β es un doble enlace, X^1 es NR^{1N} , y bien (i) X^2 es N y X^3 es CR^{3C} o (ii) X^2 es CR^2 y X^3 se selecciona entre N y CR^{3C} .

Además de la realización (2) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{1N} se selecciona entre:

(3) alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(4) alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(5) alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(6) alquilo C_{1-4} , ciclopropilo y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o

(7) alquilo C_{1-4} y ciclopropilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

Además de una cualquiera de las realizaciones (3) a (7) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(8) los sustituyentes de R^{1N} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre flúor; o

(9) los sustituyentes de R^{1N} no están sustituidos.

Además de una cualquiera de las realizaciones (2) a (9) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(10) X^2 es N y X^3 es CR^{3C} .

Además de una cualquiera de las realizaciones (2) a (10) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{3C} se selecciona entre:

(11) hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(12) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos

o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
 (13) hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo, en donde alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

5 Además de una cualquiera de las realizaciones (11) a (13) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(14) los sustituyentes de R^{3C} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre flúor; o

10 (15) los sustituyentes de R^{3C} no están sustituidos.

Además de una cualquiera de las realizaciones (2) a (9) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(16) X² es CR² y X³ se selecciona entre N y CR^{3C}.

15 Además de una cualquiera de las realizaciones (2) a (9) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(17) X² es CR² y X³ es CR^{3C}.

20 Además de una cualquiera de las realizaciones (16) a (17) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{3C} se selecciona entre:

(18) hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

25 (19) hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o

(20) hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo, en donde alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

30 Además de una cualquiera de las realizaciones (18) a (20) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(21) los sustituyentes de R^{3C} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre fluoro; o

35 (22) los sustituyentes de R^{3C} no están sustituidos.

Además de una cualquiera de las realizaciones (2) a (9) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(23) X² es CR² y X³ es N.

40 Además de la realización (1), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 (24) α es un doble enlace, β es un enlace simple, X³ es NR^{3N} y bien (i) X¹ es N y X² es CR² o (ii) X¹ es CR^{1C} y X² se selecciona entre N y CR².

45 Además de la realización (24) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{3N} se selecciona entre:

(25) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

50 (26) alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(27) alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

55 (28) alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o

(29) alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

60 Además de una cualquiera de las realizaciones (25) a (29) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

(30) los sustituyentes de R^{3N} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre flúor; o

(31) los sustituyentes de R^{3N} no están sustituidos.

65 Además de una cualquiera de las realizaciones (24) a (31) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1

incluyen aquellos en los que:

- (32) X^1 es N y X^2 es CR^2 ;
- (33) X^1 es CR^{1C} y X^2 se selecciona entre N y CR^2 ; o
- (34) X^1 es CR^{1C} y X^2 es CR^2 .

Además de una cualquiera de las realizaciones (32) a (34) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{1C} se selecciona entre:

- (35) hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- (36) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
- (37) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo, en donde alquilo C_{1-4} y ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

Además de una cualquiera de las realizaciones (35) a (37) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (38) los sustituyentes de R^{1C} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre flúor; o
- (39) los sustituyentes de R^{1C} no están sustituidos.

Además de una cualquiera de las realizaciones (24) a (31) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (40) X^1 es CR^{1C} y X^2 es N.

Además de la realización (40) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{1C} se selecciona de:

- (41) hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- (42) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
- (43) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo, en donde alquilo C_{1-4} y ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

Además de una cualquiera de las realizaciones (41) a (43) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que el sustituyente R^{1C} es:

- (44) los sustituyentes de R^{1C} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre flúor; o
- (45) los sustituyentes de R^{1C} no están sustituidos.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (9) y (16) a (39) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^2 se selecciona entre:

- (46) hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- (47) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- (48) hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo, en donde alquilo C_{1-4} y ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
- (49) hidrógeno y alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
- (50) hidrógeno.

Además de una cualquiera de las realizaciones (46) a (49) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (51) los sustituyentes de R^2 están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre flúor; o
- (52) cada uno de los sustituyentes de R^2 no está sustituido.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (52) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^4 se selecciona entre:

- (53) hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
 5 (54) hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
 (55) hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo, en donde alquilo C₁₋₄ y ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
 (56) hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, en donde el metilo, etilo, los sustituyentes isopropilo y
 10 ciclopropilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;
 (57) hidrógeno y metilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o
 (58) hidrógeno.

15 Además de una cualquiera de las realizaciones (53) a (57) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:

- (59) los sustituyentes de R⁴ están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 fluoro; o
 20 (60) cada uno de los sustituyentes de R⁴ no está sustituido.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (60) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R⁵ se selecciona entre:

- 25 (61) hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
 (62) hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 (63) hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo;
 (64) hidrógeno y metilo; o
 (65) hidrógeno.

30 Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (65) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R⁶ se selecciona entre:

- 35 (66) alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₈;
 (67) alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;
 (68) metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo;
 (69) metilo y etilo; o
 (70) metilo.

40 Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (60) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R⁵ y R⁶, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están respectivamente unidos, forman un:

- 45 (71) anillo heterocíclico C₃₋₅, siendo el anillo heterocíclico monocíclico y teniendo un átomo de anillo que es un heteroátomo;
 (72) anillo heterocíclico C₃₋₄, siendo el anillo heterocíclico monocíclico y teniendo un átomo de anillo que es un heteroátomo;
 (73) pirrolidina; o
 (74) pirrolidin-1,2-diílo.

50 Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (74), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 (75) n es 0.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (75), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 55 (76) X⁷ es N.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (75), los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que:
 (77) X⁷ es CR⁷.

60 Además de la realización (77) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R⁷ se selecciona entre:

(78)

- 65 (a) hidrógeno, halo, ciano e hidroxi; y
 (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre halo;

(79)

- 5 (a) hidrógeno, halo e hidroxil; y
(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(80)

- 10 (a) hidrógeno y halo; y
(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(81)

- 15 (a) hidrógeno y halo; y
(b) alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-3} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

- 20 (82)
(a) hidrógeno y halo; y
(b) metilo, etilo y metoxil, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(83)

- 30 (a) hidrógeno y halo; y
(b) metilo, etilo y metoxil, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor;

(84) hidrógeno, halo, metilo, etilo y metoxil;

(85) hidrógeno, halo, metilo y metoxil;

- 35 (86) hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxil; o

(87) hidrógeno.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (87) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^8 se selecciona entre:

- 40 (88)
(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxil y amino; y
(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(89)

- 50 (a) hidrógeno, halo, ciano e hidroxil; y
(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(90)

- 55 (a) hidrógeno, halo e hidroxil; y
(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(91)

- 60 (a) hidrógeno y halo; y
(b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

(92)

- 65

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

5 (93)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) metilo, etilo y metoxi, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

10 (94)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) metilo, etilo y metoxi, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor;

15

- (95) hidrógeno, halo, metilo, etilo y metoxi;
- (96) hidrógeno, halo, metilo y metoxi;
- (97) hidrógeno, flúor, metilo y metoxi; o
- (98) hidrógeno.

20

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (98) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R⁹ se selecciona entre:

25 (99)

- (a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y
- (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

30 (100)

- (a) hidrógeno, halo, ciano e hidroxilo; y
- (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

35 (101)

- (a) hidrógeno, halo e hidroxilo; y
- (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

40 (102)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

45 (103)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

50 (104)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) metilo, etilo y metoxi, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

55 (105)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) metilo, etilo y metoxi, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor;

60

65

- (106) hidrógeno, halo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi;
- (107) hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi;
- (108) hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi; o
- (109) metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

5

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (87) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^8 y R^9 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico C_{4-5} , teniendo el anillo heterocíclico uno o dos átomos de anillo que son heteroátomos, siendo cada uno de los heteroátomos seleccionado independientemente entre:

10

- (110) N, O y S;
- (111) N y O; o
- (112) O.

15

Además de una cualquiera de las realizaciones (110) a (112) del párrafo anterior, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^8 y R^9 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico C_{4-5} que tiene:

20

- (113) seis átomos de anillo;
- (114) seis átomos de anillo en los que 2 de los átomos de anillo son heteroátomos; o
- (115) seis átomos de anillo en los que 1 de los átomos de anillo es un heteroátomo.

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (115) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{10} se selecciona entre:

25

(116)

- (a) hidrógeno, halo, ciano e hidroxil; y
- (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

30

(117)

- (a) hidrógeno, halo e hidroxil; y
- (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

35

(118)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

40

(119)

- (a) hidrógeno y halo; y
- (b) alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-3} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

45

(120) hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

50

(121) hidrógeno, halo y alquilo C_{1-4} ;

(122) hidrógeno, halo y metilo;

(123) hidrógeno, flúor y metilo; o

(124) hidrógeno.

55

Además de una cualquiera de las realizaciones (1) a (124) de los párrafos anteriores, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que R^{11} se selecciona entre:

60

(125)

- (a) hidrógeno, halo, ciano e hidroxil; y
- (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

65

(126)

- (a) hidrógeno, halo e hidroxi; y
 (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

5

(127)

- (a) hidrógeno y halo; y
 (b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

10

(128)

- (a) hidrógeno y halo; y
 (b) alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

15

(129) hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

20

(130) hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄;

(131) hidrógeno, halo y metilo;

(132) hidrógeno, cloro, flúor y metilo; o

(133) hidrógeno.

25 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen las realizaciones (1) a (133) descritas en los párrafos precedentes y todos los compuestos específicamente nombrados en los ejemplos, y pueden existir en forma de sales, complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos. Asimismo, los compuestos de Fórmula 1 que son sales pueden existir en forma de complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos.

30 Los compuestos de fórmula 1 pueden formar complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos (incluidos los diácidos) y sales de bases. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico y ácidos fosforados, así como sales no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono- y dicarboxílicos

35 alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, sulfato de metilo, naftilato, 2-napsilato,

40 nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de bases, incluidos cationes metálicos, tales como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Algunos ejemplos de cationes metálicos adecuados incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc y aluminio. Algunos ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, *N*-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol, y procaína. Para un análisis de las sales útiles de adición de ácidos y bases, véase S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; véase también Stahl y Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

50

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante diversos métodos. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o una base apropiados para dar la sal deseada. Como alternativa, un precursor del compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o una base para eliminar un grupo protector lábil al ácido o a la base o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Adicionalmente, una sal del

55 compuesto de Fórmula 1 puede convertirse en otra sal (o forma libre) mediante tratamiento con un ácido o una base apropiados o mediante contacto con una resina de intercambio iónico. Después de la reacción, la sal puede aislarse por filtración si precipita de la solución, o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado.

60 Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de rango largo a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, dichos materiales no proporcionan modelos de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene

65

una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, habitualmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables (p. ej., etanol). El término "hidrato" designa un solvato en el que el disolvente es el agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar isotópicamente sustituido (p. ej., D₂O, acetona-d₆, DMSO-d₆).

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es el que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal y coordinados por iones metálicos. Véase, p. ej., K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de disolvente (p. ej., agua) están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas intermedias del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de disolvente se encuentran en canales reticulares donde están junto a otras moléculas de disolvente. En los solvatos coordinados de iones metálicos, las moléculas de disolvente están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua están enlazados firmemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua estén enlazados débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua o disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En dichos casos, normalmente se observará una no estequiometría.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden existir como complejos multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en los que el compuesto (fármaco) y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen los clatratos (complejos de inclusión fármaco-hospedador) y los cocristales. Estos últimos normalmente se definen como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros unidos entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser complejos de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse por cristalización en fusión, por recristalización a partir de disolventes, o por molturación física de los componentes. Véase, p. ej., O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Para una revisión general de los complejos multicomponente, véase J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

Cuando se someten a condiciones adecuadas, los compuestos de Fórmula 1 pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico se encuentra entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el mesomorfismo que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "lipotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases lipotrópicas se describen como "anfífilas" e incluyen moléculas que poseen una fracción iónica polar (p. ej., -COO⁻Ne⁺, -COO⁻K⁺, -SO₃⁻Na⁺) o fracción polar no iónica (tal como -N⁺N⁺(CH₃)₃). Véase, p. ej., N. H. Hartshorne y A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4ª ed., 1970).

Cada compuesto de Fórmula 1 puede existir como polimorfos, estereoisómeros, tautómeros, o alguna combinación de los mismos, pueden estar marcados isotópicamente, puede resultar de la administración de un profármaco o formar un metabolito tras su administración.

Por "profármacos" se entienden compuestos con escasa o nula actividad farmacológica que pueden, cuando se metabolizan *in vivo*, convertirse en compuestos con la actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse sustituyendo las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos farmacológicamente activos por "profracciones", tal como se ha descrito, por ejemplo, en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Algunos ejemplos de profármacos son los ésteres, derivados éter o amida de compuestos de Fórmula 1 que tengan grupos funcionales ácido carboxílico, hidroxilo o amino, respectivamente. Para más información sobre profármacos, véase, p. ej., T. Higuchi y V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", ACS Symposium Series 14 (1975) y E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

"Metabolitos" se refiere a compuestos formados *in vivo* tras la administración de compuestos farmacológicamente activos. Algunos ejemplos incluyen hidroximetilo, hidroxilo, amino secundario, amino primario, fenol, y derivados de ácido carboxílico de compuestos de Fórmula 1 que tengan grupos metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo y amida, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden existir como estereoisómeros que resultan de la presencia de uno o más centros estereogénicos, uno o más dobles enlaces, o ambos. Los estereoisómeros pueden ser puros, sustancialmente puros, o mezclas. Dichos estereoisómeros también pueden resultar de la adición de ácidos o de sales de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, cuando el contraión es D-lactato o L-lisina.

Los compuestos de fórmula 1 pueden existir como tautómeros, que son isómeros resultantes de la tautomerización.

El isomerismo tautomérico incluye, por ejemplo, imina-enamina, ceto-enol, oxima-nitroso y amida-ácido imídico.

Los compuestos de fórmula 1 pueden presentar más de un tipo de isomería.

- 5 Los isómeros geométricos (*cis/trans*) pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía y la cristalización fraccionada.

10 Las técnicas convencionales para preparar o aislar un compuesto con una configuración estereoquímica específica incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en que el compuesto de Fórmula 1 contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía, cristalización fraccionada, etc., y el diastereoisómero apropiado se convierte en el compuesto que tiene la configuración estereoquímica requerida. Para más información sobre las técnicas de separación de estereoisómeros, véase E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

20 Los compuestos de Fórmula 1 pueden poseer variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, sino una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los isótopos adecuados para su inclusión en compuestos de Fórmula 1 incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; isótopos de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; isótopos de azufre, tales como ^{35}S ; isótopos de flúor, tales como ^{18}F ; isótopos de cloro, tales como ^{36}Cl , e isótopos de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I . El uso de variaciones isotópicas (p. ej., deuterio, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosis reducidos. Adicionalmente, determinadas variaciones isotópicas de los compuestos descritos pueden incorporar un isótopo radiactivo (p. ej., tritio, ^3H , o ^{14}C), que pueden ser útiles en estudios de distribución de fármacos y / o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

30 Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar mediante procesos análogos a los descritos en otra parte de la divulgación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que uno o más R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} pueden ser opcionalmente deuterio, o uno o más de R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} pueden incluir un sustituyente que tenga uno o más átomos de hidrógeno que sean deuterio. A menos que se indique lo contrario, cuando un sustituyente se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que tiene deuterio en una abundancia al menos 3000 veces superior a la abundancia natural de deuterio, que es del 0,015 % (es decir, al menos un 45 % de incorporación de deuterio).

40 Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse mediante las técnicas que se describen a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, incluidas las oxidaciones, reducciones, etc., técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares), y procedimientos analíticos, que son conocidos por las personas con conocimientos habituales en la técnica de la química orgánica. Los detalles de estas reacciones y técnicas pueden encontrarse en varios tratados, incluyendo a Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), y la serie en varios volúmenes editada por Michael B. Smith y otros, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.). Los materiales de partida y los reactivos pueden obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse utilizando métodos bibliográficos. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos menores resultantes de transformaciones químicas (p. ej., un alcohol procedente de la hidrólisis de un éster, CO_2 procedente de la descarboxilación de un diácido, etc.). Además, en algunos casos, los productos intermedios de la reacción pueden utilizarse en etapas posteriores sin aislamiento ni purificación (es decir, *in situ*).

55 En algunos de los esquemas de reacción y ejemplos siguientes, algunos compuestos pueden prepararse utilizando grupos protectores, que impiden reacciones químicas no deseadas en lugares que, de otro modo, serían reactivos. Los grupos protectores también pueden utilizarse para mejorar la solubilidad o modificar de otro modo las propiedades físicas de un compuesto. Para un análisis de las estrategias de los grupos de protección, una descripción de materiales y métodos para instalar y eliminar grupos protectores, y una recopilación de grupos protectores útiles para grupos funcionales comunes, que incluyen aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, etc., véase T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

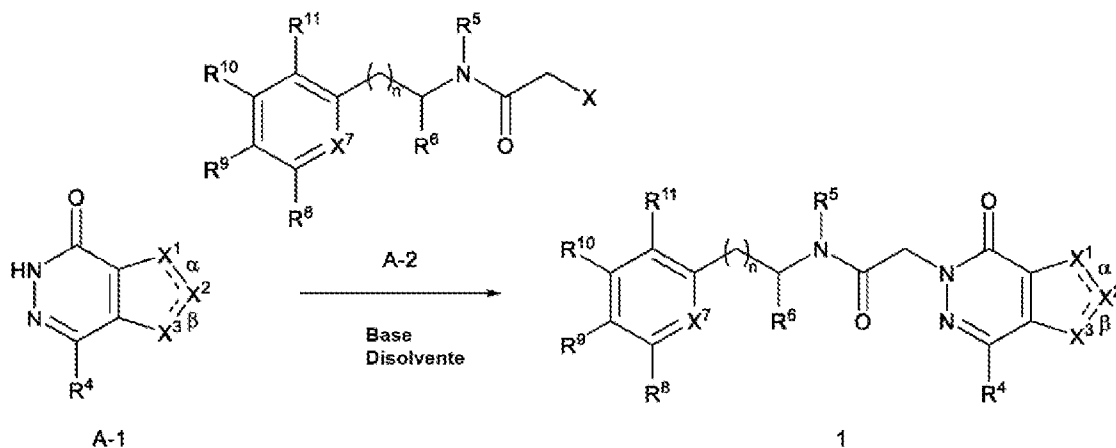
60 En general, las transformaciones químicas descritas a lo largo de la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo utilizando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, aunque ciertas reacciones pueden beneficiarse del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. Adicionalmente, muchas de las reacciones descritas en esta memoria descriptiva pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente (TA) y presión ambiente, pero dependiendo de la cinética de la reacción, rendimientos, etc., algunas reacciones pueden realizarse a presiones elevadas o emplear temperaturas más altas (p. ej., condiciones de reflujo) o más bajas (p. ej., de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$). Cualquier referencia en

la divulgación y las reivindicaciones a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperatura, un intervalo de pH, etc., ya sea utilizando expresamente la palabra "intervalo", también incluye los puntos finales indicados.

Muchas de las transformaciones químicas también pueden emplear uno o varios disolventes compatibles, lo que puede influir en la velocidad de reacción y el rendimiento. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, el uno o más disolventes pueden ser disolventes próticos polares (incluida el agua), disolventes apróticos polares, disolventes no polares, o alguna combinación. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (p. ej., *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclohexano, metilciclohexano); hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (p. ej., metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (p. ej., acetona, metiletilcetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); disolventes que contengan nitrógeno (p. ej., formamida, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, *N*-metil-pirrolidona, piridina, quinoleína, nitrobenzono); disolventes que contengan azufre (p. ej., disulfuro de carbono, dimetilsulfóxido, tetrahidro-tiofen-1,1-dióxido); y disolventes que contengan fósforo (p. ej., triamida hexametilfosfórica).

En el esquema, a continuación, los identificadores de sustituyentes (α , β , n , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , X^3 y X^7) son como se han definido anteriormente para la Fórmula 1. Como se ha mencionado anteriormente, algunos de los materiales de partida y productos intermedios pueden incluir grupos protectores, que se eliminan antes del producto final. En dichos casos, el identificador de sustituyente se refiere a los grupos definidos en la Fórmula 1 y a los grupos con grupos protectores apropiados (a menos que se indique explícitamente). Por ejemplo, un material de partida o producto intermedio en los esquemas puede incluir un sustituyente ($X^3 = NR^{3N}$) con una amina potencialmente reactiva ($R^{3N} = H$). En dichos casos, el sustituyente R^{3N} incluiría también bencilo, Boc, Cbz, etc.

El esquema A muestra un método general para preparar compuestos de Fórmula 1. De acuerdo con el método, la amina secundaria sustituida convenientemente (A-1) y haluro de alquilo (A-2, $X = Cl, Br, I$) se hacen reaccionar en presencia de una base no nucleofílica o inorgánica (p. ej., K_2CO_3 , NaH, etc.) y un disolvente aprótico polar (p. ej., DMF, NMP, ACN, etc.), a una temperatura que puede variar entre la TA y 60 °C aproximadamente, para proporcionar el compuesto de Fórmula 1. La amina secundaria (A-1) y el haluro de alquilo (A-2) pueden obtenerse mediante los procedimientos descritos en (o análogos a) las preparaciones específicas proporcionadas en la sección de ejemplos, a continuación.



Esquema A

Los métodos representados en los esquemas pueden variar según se desee. Por ejemplo, pueden añadirse o eliminarse grupos protectores, y los productos intermedios o productos pueden seguir elaborándose mediante, por ejemplo, alquilación, acilación, halogenación, hidrólisis, oxidación, reducción, amidación, sulfonación, alquínación, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición y similares para obtener el producto final deseado. Además, cualquier producto intermedio o final que comprenda una mezcla de estereoisómeros puede purificarse opcionalmente mediante cromatografía en columna quiral (p. ej., cromatografía en fluido supercrítico) o mediante derivatización con reactivos ópticamente puros, como se ha descrito anteriormente, para dar el estereoisómero deseado.

Los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, deben evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como la solubilidad y la estabilidad de la solución en función del pH, permeabilidad, y similares, para seleccionar una forma

farmacéutica y una vía de administración adecuadas. Los compuestos destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos, y pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas, mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, secado por evaporación, secado por microondas o secado por radiofrecuencia.

5 Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse solos o combinados entre sí o con uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes de los compuestos de Fórmula 1. En general, uno o más de estos compuestos se administran como una composición farmacéutica (una formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de los excipientes depende del modo de administración, del efecto del
10 excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y de la naturaleza de la forma farmacéutica, entre otras cosas. Se pueden encontrar composiciones farmacéuticas útiles y métodos para su preparación, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed., 2000).

15 Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, en cuyo caso el compuesto entra en el torrente sanguíneo a través del tracto gastrointestinal. Como alternativa o adicionalmente, la administración oral puede implicar la administración a través de las mucosas (p. ej., administración bucal, sublingual, supralingual) tal que el compuesto entre en el torrente circulatorio a través de la mucosa oral.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen partículas múltiples o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar que pueden estar rellenas de líquido; chicles; geles; formas farmacéuticas de rápida dispersión; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden normalmente un portador (p. ej., agua,
25 etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido (p. ej., de un sobre).

30 Los compuestos de fórmula 1 también pueden utilizarse en formas farmacéuticas de disolución y desintegración rápidas, tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el ingrediente farmacéutico activo (PA) puede comprender aproximadamente del 1 % al 80 % en peso de la forma farmacéutica o, más normalmente, del 5 % al 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del PA, los comprimidos pueden incluir uno o más desintegrantes,
35 aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y enmascaradores del sabor. Algunos ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo C₁₋₆, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el desintegrante comprenderá desde aproximadamente el 1 % en peso hasta aproximadamente el 25 % en peso o desde aproximadamente el 5 % en peso hasta aproximadamente el 20 %
40 en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a la formulación de un comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y
45 sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

50 Los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, tales como el lauril sulfato sódico y el polisorbato 80, y agentes deslizantes como el dióxido de silicio y el talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso del comprimido.
55

Los comprimidos también pueden contener lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes pueden comprender desde aproximadamente el 0,25 % en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso o desde
60 aproximadamente el 0,5 % en peso hasta aproximadamente el 3 % en peso del comprimido.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante compactación con rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar el comprimido. Si se desea, antes de mezclar uno o más de los componentes se pueden dimensionar mediante cribado o molienda o
65 ambos. La forma farmacéutica final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta, no recubierta o encapsulada. Los comprimidos ilustrativos pueden contener hasta aproximadamente un 80 % en peso de PA, de

- aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de desintegrante, y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante. Para saber más sobre las mezclas, granulación, molienda, cribado, formación de comprimidos, recubrimiento, así como una descripción de técnicas alternativas de preparación de productos farmacéuticos, véase A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman *et al.* (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2ª ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).
- 10 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película fina flexibles, solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas. Además del PA, una película típica incluye uno o más polímeros filmógenos, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizadores o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad y disolventes. Otros ingredientes de la película pueden incluir antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes
- 15 estimulantes de la saliva, agentes refrescantes, codisolventes (incluidos los aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de PA en la película puede depender de su solubilidad. Si es
- 20 hidrosoluble, el PA normalmente comprendería de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de los componentes no disolventes (solutos) de la película o de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de los solutos de la película. Un PA menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, normalmente hasta un 88 % en peso de los componentes no disolventes de la película.
- 25 El polímero filmógeno puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos, y normalmente comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso o de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de la película.
- Las formas farmacéuticas peliculares se preparan normalmente por secado evaporativo de finas películas acuosas
- 30 recubiertas sobre un soporte pelable o papel, que puede llevarse a cabo en un horno o túnel de secado (p. ej., en un aparato combinado de recubrimiento y secado), en un equipo de liofilización o en un horno de vacío.
- Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada,
- 35 sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación modificada adecuadas, véase la patente de los Estados Unidos n.º 6.106.864. Para detalles de otras tecnologías de lanzamiento útiles, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma *et al.*, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2):1-14.
- 40 Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en el torrente circulatorio, músculo o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen
- 45 inyectores de aguja, incluidos los inyectores de microagujas, inyectores sin aguja y dispositivos de infusión.
- Las formulaciones parenterales suelen ser soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tampón (p. ej., pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Para algunas aplicaciones, sin embargo, los compuestos de Fórmula 1 pueden formularse más adecuadamente como una solución
- 50 no acuosa estéril o como una forma desecada para ser utilizada junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles (p. ej., mediante liofilización) puede realizarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas convencionales.
- La solubilidad de los compuestos que se utilizan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.
- 55 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la Fórmula 1 pueden formularse en forma de una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para su administración como depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Entre los ejemplos de tales formulaciones se incluyen endoprótesis
- 60 vasculares recubiertas de fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármacos.
- Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse por vía tópica, por vía intradérmica o por vía transdérmica en la piel o las mucosas. Las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones,
- 65 cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los portadores típicos pueden incluir alcohol, agua,

aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, p. ej., Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).

- 5 Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (p. ej., Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para administración tópica pueden ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

- 10 Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco, un aerosol o gotas nasales. Puede utilizarse un inhalador para la administración del polvo seco, que comprende únicamente el PA, una mezcla en polvo del PA y un diluyente, tal como lactosa, o una partícula de componente mixto que incluye el PA y un fosfolípido, tales como fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, p. ej., quitosano o ciclodextrina. Puede utilizarse un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador para generar el aerosol a partir de una solución o suspensión que contenga el PA, uno o varios agentes para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del PA (p. ej., EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (p. ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven de propulsor, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico. Puede utilizarse un atomizador electrohidrodinámico para producir una niebla fina.

- 20 Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el medicamento suele triturarse hasta alcanzar un tamaño de partícula adecuado para su administración por inhalación (normalmente el 90 % de las partículas, en función del volumen, con una dimensión mayor inferior a 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método adecuado de reducción de tamaño, tal como la molienda por chorro en espiral, la molienda por chorro en lecho fluido, el procesamiento de fluidos supercríticos, la homogeneización a alta presión o el secado por pulverización.

- 25 Las cápsulas, ampollas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para su uso en un inhalador o insuflador puede formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto activo, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 30 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del PA por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de Fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH y NaCl. Los disolventes alternativos, que pueden utilizarse en lugar del propilenglicol, incluyen el glicerol y el polietilenglicol.

- 35 Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal, o ambas, pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada mediante, por ejemplo, PGLA. Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones destinadas a la administración inhalada/intranasal.

- 40 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades suelen estar preparadas para administrar una dosis o "bocanada" que contiene entre 10 µg y 1000 µg del PA. La dosis diaria total normalmente variará de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg, que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

- 45 Los compuestos activos pueden administrarse por vía rectal o vaginal, p. ej., en forma de supositorio, óvulo o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado. Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

- 50 Los compuestos de la Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de gel absorbibles, colágeno), implantes no biodegradables (p. ej., de silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen el ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros celulósicos (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa), y polímeros heteropolisacáridos (p. ej., goma gelana). Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular o auditiva pueden ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

- 55 Para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad o estabilidad, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, incluidos la ciclodextrina y

sus derivados y los polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos PA-ciclodextrina suelen ser útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el PA, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizante. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas se utilizan habitualmente para estos fines. Véase, p. ej., los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Como se ha indicado anteriormente, uno o más compuestos de Fórmula 1, incluidos los compuestos específicamente nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente activos, pueden combinarse entre sí o con otro u otros compuestos farmacéuticamente activos para tratar diversas enfermedades, afecciones y trastornos. En dichos casos, los compuestos activos se pueden combinar en una única forma de dosificación como se describió anteriormente o se pueden proporcionar en forma de un kit que sea adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, al menos uno de los cuales comprende un compuesto de Fórmula 1; y (2) un dispositivo para retener por separado las dos composiciones farmacéuticas, tal como un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el conocido blíster usado para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (p. ej., oral y parenteral) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas a intervalos de dosificación separados, o para valorar las diferentes composiciones farmacéuticas entre sí. Para ayudar al cumplimiento del paciente, el kit normalmente comprende instrucciones de administración y puede estar provisto de una ayuda memoria.

Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y divulgados suele variar de 0,1 mg a 3000 mg, dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solo una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, según el criterio del médico, pueden quedar fuera de los intervalos típicos indicados anteriormente. Aunque estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el facultativo podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (p. ej., un lactante) cuyo peso no se encuentra en este intervalo de peso.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula 1 pueden utilizarse para tratar enfermedades, trastornos o afecciones para los que esté indicada la activación de GPR139. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones se refieren generalmente a cualquier estado enfermo o anormal en un sujeto para el que la activación de GPR139 proporciona un beneficio terapéutico. Más concretamente, los compuestos de Fórmula 1 pueden utilizarse para tratar enfermedades, trastornos o afecciones del SNC, incluidos esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, trastorno por uso de sustancias, abuso de sustancias, drogadicción, trastornos de la alimentación (incluida la anorexia nerviosa), trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad, epilepsia, dolor y fibromialgia.

Además, los compuestos de Fórmula 1 pueden utilizarse para tratar la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia (es decir, trastornos neurocognitivos mayores o leves) asociadas a una o más afecciones médicas, incluida la degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, traumatismo craneoencefálico, consumo de sustancias o medicamentos, infección por VIH, enfermedad priónica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. Los compuestos de Fórmula 1 también pueden utilizarse para tratar trastornos neurocognitivos graves o leves asociados a la depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar y autismo.

Los compuestos reivindicados y divulgados pueden combinarse con uno o más compuestos o tratamientos farmacológicamente activos para tratar uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para las que está indicada la GPR139. Estas combinaciones pueden ofrecer importantes ventajas terapéuticas, incluyendo menos efectos secundarios, mayor capacidad para tratar a poblaciones de pacientes desatendidas, o una actividad sinérgica. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1, que incluyen compuestos específicamente nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse de manera simultánea, secuencialmente o por separado junto con uno o más compuestos o terapias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, incluidos los inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprocina, fenilbutazona, piroxicam, salicilatos de colina y magnesio, salsalato y sulindac), vitamina E y anticuerpos antiamiloides. Entre los ejemplos específicos de compuestos utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer se incluye donepezilo, rivastigmina, memantina y galantamina.

Además de los fármacos utilizados para mejorar la cognición, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, tranquilizantes y otros medicamentos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de la depresión (antidepresivos) y/o la esquizofrenia (antipsicóticos atípicos o típicos), incluida la amitriptilina, amoxapina, aripiprazol, asenapina, bupropión, clordiazepóxido, citalopram, clorpromazina, clozapina, desipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina,

escitalopram, fluoxetina, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, iloperidona, imipramina, isocarboxazida, lamotrigina, levomilnaciprán, lurasidona, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, paliperidona, paroxetina, perfenazina, fenelzina, protriptilina, quetiapina, risperidona, selegilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina y ziprasidona.

Asimismo, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de la ansiedad (ansiolíticos), incluidas las benzodiacepinas (alprazolam, clordiazepóxido, clobazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quacepam, temazepam y triazolam), antihistamínicos (hidroxizina), no benzodiacepinas (eszopiclona, zaleplón, zolpidem y zopiclona) y buspirona.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de la epilepsia (antiepilépticos o anticonvulsivantes), incluida la acetazolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampamel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, valproato de sodio, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de los trastornos del movimiento, incluida la enfermedad de Parkinson. Entre estos compuestos se encuentra la levodopa; los inhibidores de la DOPA descarboxilasa tales como la carbidopa, benserazida, metildopa, α -difluorometil-DOPA y 3',4',5,7-tetrahidroxi-8-metoxiisoflavona; agonistas de la dopamina, tales como clorhidrato de apomorfina, bromocriptina, rotigotina, pramipexol y ropinirol; anticolinérgicos, tales como trihexifenidilo y mesilato de bengtropina; inhibidores de la monoaminooxidasa selectiva B (MAO-B), tales como la selegilina y la rasagilina; antagonistas de receptores de A2A, tales como istradefilina preladenante; e inhibidores de la catecol O-metil transferasa (COMT), tales como entacapona y tolcapona.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se puede determinar la actividad de los compuestos de Fórmula 1 utilizando diversos métodos, incluyendo métodos *in vitro* e *in vivo*.

Unión de competición a GPR139

Este ensayo basado en membranas mide la capacidad de los compuestos para unirse competitivamente a GPR139 en membranas TReX™-CHO transfectadas de forma estable. Para preparar las membranas, se expresan células T-REX™-CHO (Thermo Fisher Scientific®) de forma estable con el receptor de GPR139 humano, cuya expresión está controlada por un elemento inducible por tetraciclina. Las células se cultivan en medio que contiene mezcla de nutrientes F-12K-modificación de Kaighn, 10 % de FBS sin tetraciclina, blasticidina S HCl (10 µg/ml) e higromicina B (200 µg/ml). La expresión del receptor de GPR139 se induce durante 18 horas con 2 µg/ml de doxíciclina (Sigma D9891) en medios de crecimiento. Después de la adición de doxíciclina, las células se recogen en PBS y se centrifugan durante 5 minutos a 200 x G. Se aspira el líquido y se resuspenden las células en tampón de lisis helado (HEPES 20 mM/EDTA 5 mM, pH 7,4/1x inhibidor de proteasas Roche®). Las muestras se agitan mezclándose bien hasta que estén homogéneas y, a continuación, se colocan en hielo y se homogeneizan utilizando un homogeneizador Dounce al 50 % de potencia (3 ciclos, 10 golpes por ciclo). El lisado se centrifuga a 4 °C durante 10 minutos en una centrífuga Sorvall® de sobremesa a 2000 x G. El sobrenadante se recupera y se centrifuga en una ultracentrífuga Sorvall® a 35.000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. Se desecha el sobrenadante y el precipitado restante se resuspende en tampón de lisis (HEPES 20 mM/EGTA 0,1 mM/Inhibidor de proteasas Roche®). La concentración de proteínas de membrana se determina utilizando el kit de cuantificación BCA de Thermo Fisher® y se distribuye en alícuotas en microtubos. Los tubos se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan a -80 °C. Antes del uso, las membranas se retiran de la cámara frigorífica, se descongelan a temperatura ambiente, se agitan mezclándose bien hasta la homogeneidad y se diluyen en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,3, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, 1x inhibidor de proteasas Thermo Scientific® Halt™ (78429)).

El ensayo se realiza en placas de 96 pocillos, de polipropileno y fondo en V (Greiner Bio-One® 651201). Se añade el compuesto de ensayo en DMSO a los pocillos de cada placa (curva dosis-respuesta de 11 puntos, 30 µM de concentración máxima, diluciones con factor de dilución de 3). Se añade una cantidad fija de ligando marcado con tritio, (S)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil-2-t)propan-2-il)acetamida (Quotient Bioresearch) en tampón de ensayo (concentración de ensayo 6,5 nM) a cada pocillo de la placa de ensayo, que luego se agita en un agitador de placas durante 30 segundos. A continuación, se añade una cantidad fija de membranas en tampón de ensayo (2 µg de membranas) a cada pocillo de la placa de ensayo, que luego se centrifugan durante 30 segundos a 300 rpm en una centrífuga Eppendorf de sobremesa y a continuación se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. utilizando una cosechadora Tomtec, se transfiere el contenido de la placa de ensayo a Filtermat A (PerkinElmer® n.º 1450-421) que, antes de su uso, se impregna previamente en PEI al 0,5 % (Sigma P3143) durante 3 horas y se seca a temperatura ambiente durante la noche. Después de la transferencia, el Filtermat se lava 5 veces con tampón de lavado frío (HEPES 20 mM, pH 7,3, NaCl 100 mM). El Filtermat se seca con un horno microondas y se introduce en una bolsa de muestras (PerkinElmer® n.º 1450-432) con una lámina de centelleo (PerkinElmer® n.º 1450-411). La lámina de centelleo se funde con el Filtermat utilizando un bloque térmico ajustado a

65 °C, colocado en un cartucho MicroBeta® y leído utilizando un contador de centelleo MicroBeta®. Las curvas de unión se generan con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism® 6 y la constante de inhibición K_i se indica como pK_i .

5 Medición de la activación de GPR139 a través de la señalización de calcio

Este ensayo celular mide la capacidad de los compuestos para activar el GPR139 en células T-REx™-CHO transfectadas de forma estable. Las células T-REx™-CHO (Thermo Fisher Scientific®) se expresan de forma estable con el receptor de GPR139 humano, cuya expresión está controlada por un elemento inducible por tetraciclina. Las células se cultivan en medio que contiene mezcla de nutrientes F-12K-modificación de Kaighn, TripleLE™ Express (1x)-rojo de fenol, solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (1x), 10 % de FBS sin tetraciclina, blasticidina S HCl (10 µg/ml) e higromicina B (200 µg/ml). Las células se introducen en los pocillos de una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos (Costar®) a 10.000 células/pocillo. La expresión del receptor de GPR139 se induce con 2 µg/ml de doxiciclina (Sigma D9891). La placa se deja reposar a temperatura ambiente durante 10-30 minutos y luego se incuba a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 17 horas antes del ensayo.

Se retira el medio de cultivo de las células y se añaden 45 µl de colorante de calcio 1x (2,5 mM) a cada pocillo y se incuba a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 40 minutos. La placa se retira de la incubadora y se deja reposar a TA durante 20 minutos sin cubrirla antes de medir la señalización de calcio. El colorante de calcio se prepara añadiendo 10 ml de tampón de ensayo (Hank's Balanced Salt Solution (1x), HEPES 1 mM a pH 7,4) a un vial de colorante de calcio (kit de ensayo de calcio 5 FLIPR®, Molecular Devices) a temperatura ambiente, mezclando bien la mezcla hasta que se vuelve homogénea, y se transfiere el colorante a un matraz de 250 ml utilizando 10 ml de tampón de ensayo para enjuagar el vial. A continuación, el colorante se transfiere a un matraz Erlenmeyer, que se llena hasta la marca de 200 ml con tampón de ensayo, y se añade 1 ml de solución de probenecid 500 nM (142,68 mg/ml en solución ac. de NaOH 1 M).

Los compuestos ilustrativos suspendidos en DMSO se reciben del tratamiento de los compuestos en placas de microtitulación (0,25 µl/pocillo) y se diluyen en tampón de ensayo (25 µl). Tras la incubación de la placa celular, los compuestos ilustrativos se añaden a las células (respuesta a la dosis de 11 puntos, 10 µM de concentración máxima) utilizando un sistema FLIPR® Tetra (Molecular Devices) y se mide la fluorescencia de forma continua durante 1 minuto. Las curvas de CE₅₀ se generan con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism® 6, y la activación de GPR139 para cada compuesto ilustrativo se informa como pCE_{50} .

Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos y no limitativos, y representan realizaciones específicas de la presente divulgación.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H para muchos de los compuestos en los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales, incluyendo s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) y a (ancho). Las siguientes abreviaturas se usan para disolventes comunes: CDCl₃ (deuterocloroformo), DMSO-*d*₆ (deuterodimetilsulfóxido), CD₃OD (deuterometanol), CD₃CN (deuteroacetronitrilo) y THF-*d*₈ (deuterotetrahidrofurano). Los espectros de masas (*m/z* para [M+H]⁺) se registraron mediante espectrometría de masas de ionización por electronebulización (ESI-MS) o de ionización química a presión atmosférica (APCI-MS).

Cuando se indica, las preparaciones intermedias y los compuestos de ejemplo se purifican mediante HPLC. En las Tablas 1 a 4 se enumeran los equipos, materiales y condiciones para algunas de las separaciones por HPLC.

TABLA 1: Método A de HPLC

Bomba	Shimadzu LC-8A o LC-20AP
UV/Vis	Shimadzu SPD-20A
Programa informático	Solución LC
Columna	Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, DI 30 mm x 150 mm
Fases móviles	ACN (0,035 % de TFA) en agua (0,05 % de TFA)
Gradiente	del 10 % al 100 % de ACN (salvo que se indique lo contrario)

TABLA 2: Método de HPLC B

Bomba	Shimadzu LC-8A o LC-20AP
UV/Vis	Shimadzu SPD-20A
Programa informático	Solución LC
Columna	Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, DI 30 mm x 150 mm
Fases móviles	Agua/ACN (NH ₄ HCO ₃ 10 mM en agua/ACN 20/80, pH 9,5-10) en agua (NH ₄ HCO ₃ 10 mM, pH 9,5-10)
Gradiente	del 10 % al 100 % de ACN (salvo que se indique lo contrario)

TABLA 3: Método C de HPLC

Bomba	Gilson 322
UV/Vis	Gilson 156 UV
Programa informático	Trilución 2.1
Columna	Phenomenex Gemini® 5 µm, DI 25 mm x 150 mm
Fases móviles	agua (0,05 % de hidróxido de amonio v/v)/ACN
Gradiente	del 30 % al 60 % de ACN, 10 minutos (salvo que se indique lo contrario)

5

TABLA 4: Método D de HPLC

Bomba	Gilson 322
UV/Vis	Gilson 156 UV
Programa informático	Trilución 2.1
Columna	Phenomenex Gemini® 10 µm, DI 25 mm x 150 mm
Fases móviles	Agua (0,05 % de HCl)/ACN
Gradiente	del 10 % al 40 % de ACN, 10 minutos (salvo que se indique lo contrario)

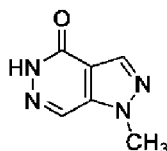
Además de HPLC, algunas de las preparaciones y ejemplos pueden emplear cromatografía ultrarrápida o cromatografía en capa fina (TLC) preparativa. La TLC preparativa se lleva a cabo normalmente en placas de gel de sílice 60 F₂₅₄. Las preparaciones y los ejemplos pueden emplear la SFC para separar los enantiómeros.

10

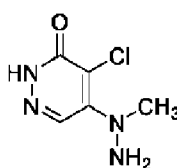
Después del aislamiento por cromatografía, puede eliminarse el disolvente y secarse el producto en un evaporador centrífugo (p. ej., GeneVac™), evaporador rotatorio, matraz de vacío, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno) o reactiva (p. ej., H₂) se llevan a cabo normalmente a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (101,35 kPa [14,7 psi]).

15

PREPARACIÓN 1: 1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



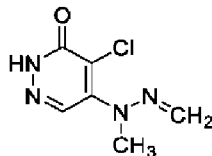
20 ETAPA 1: 4-cloro-5-(1-metilhidrazineil)piridazin-3(2*H*)-ona



25 A una solución de 4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (500 mg, 3,03 mmol) en MeOH (12,1 ml), se añadió metilhidrazina (479 µl, 9,09 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y después se filtró. La torta de

filtración se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (443 mg, 84 %).

ETAPA 2: 4-cloro-5-(1-metil-2-metilenhidrazineil)piridazin-3(2H)-ona

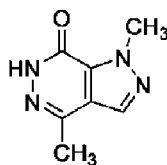


A una solución de 4-cloro-5-(1-metilhidrazinil)piridazin-3(2H)-ona (220 mg, 1,260 mmol) en EtOH (6301 μ l), se añadió formaldehído (118 μ l, 1,512 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se filtró. La torta filtrada se lavó con EtOH frío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (245 mg, 104 %).

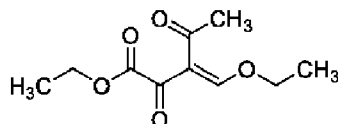
ETAPA 3: 1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

Una solución de 4-cloro-5-(1-metil-2-metilenhidrazinil)piridazin-3(2H)-ona (245 mg, 1,313 mmol) en acetona (26,3 ml) se irradió con una lámpara de 120 V durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM y se purificó utilizando un sistema de purificación automatizado ISCO®, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en heptanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se combinaron, se concentraron en un rotavapor a 35 °C y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 22 %).

PREPARACIÓN 2: 1,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

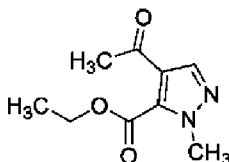


ETAPA 1: (E)-3-(etoximetilen)-2,4-dioxopentanoato de etilo



A una solución de 2,4-dioxopentanoato de etilo (0,888 ml, 6,32 mmol) y anhídrido acético (1,195 ml, 12,65 mmol), se añadió trietoximetano (1,052 ml, 6,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 hora y después a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite pardo oscuro, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

ETAPA 2: 4-acetil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



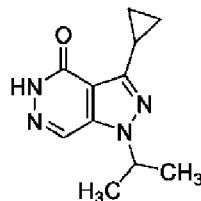
A una solución de (E)-3-(etoximetilen)-2,4-dioxopentanoato de etilo (1,354 g, 6,32 mmol) en éter (126 ml) a 0 °C, se añadió metilhidrazina (0,333 ml, 6,32 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo anaranjado, que se usó en la etapa sin purificación adicional.

ETAPA 3: 1,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

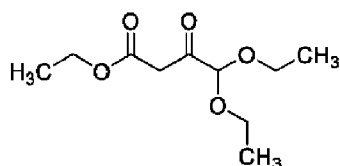
A una solución de 4-acetil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1240 mg, 6,32 mmol) en etanol (13 ml), se añadió hidrato de hidrazina (884 μ l, 6,32 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró. El material en bruto resultante se disolvió en DCM y se purificó utilizando un sistema de purificación automatizado ISCO® (columna NH) eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos. Las

fracciones que contenían el producto se recogieron y combinaron, se concentraron en un rotavapor a 35 °C y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color canela (25 mg, 2,4 %).

PREPARACIÓN 3: 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

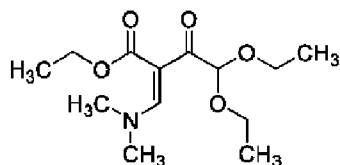


ETAPA 1: 4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo



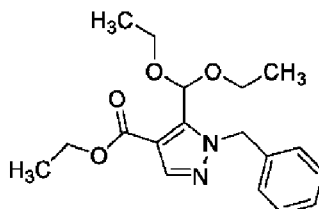
A una mezcla de NaH (7,87 g, 196,64 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF (250 ml), se añadió gota a gota una mezcla de 2,2-dietoxiacetato de etilo (24,75 g, 140,46 mmol, 25 ml) y EtOAc (13,74 g, 155,91 mmol, 15,26 ml) a 50 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas y después a 25 °C durante 12 horas, se inactivó con solución ac. de HOAc (15 %, 150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. de NaHCO₃ (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (36 g, en bruto) que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

ETAPA 2: (Z)-2-((dimetilamin)metilen)-4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo



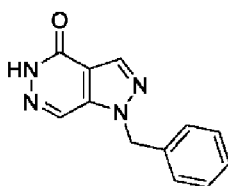
Una mezcla de 4,4-dietoxi-3-oxo-butanoato de etilo (36 g, 164,95 mmol) y DMF-DMA (23,59 g, 197,94 mmol, 26,21 ml) en tolueno (200 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 10:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (31 g, 69 %).

ETAPA 3: 1-bencil-5-(dietoximetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



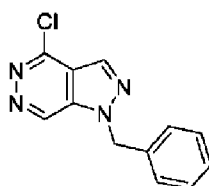
A una solución de bencilhidrazina (23,55 g, 120,74 mmol, 2 HCl) en EtOH (50 ml), se añadió Et₃N (33,32 g, 329,28 mmol, 45,64 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 0,2 horas y después se añadió una solución de (Z)-2-((dimetilamino)metilen)-4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo (30,00 g, 109,76 mmol) en EtOH (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,8 horas y después se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 30:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (28 g, 77 %).

ETAPA 4: 1-bencil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



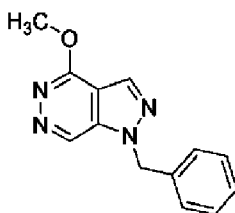
5 A una solución de 1-bencil-5-(dietoximetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (28 g, 84,24 mmol) en HOAc (200 ml), se añadieron $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14,88 g, 252,72 mmol, 14,45 ml, 85 %) y solución ac. de HCl (12 M, 702,00 μl). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas y después se vertió en agua helada (400 ml) y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (200 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,5 g, 87 %).

ETAPA 5: 1-bencil-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



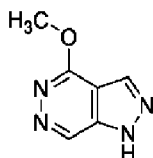
10 Una solución de 1-bencil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (13,00 g, 57,46 mmol) en POCl_3 (204,50 g, 1,33 mol, 123,94 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con NaHCO_3 (400 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (15 g, en bruto) que se utilizó sin más purificación.

ETAPA 6: 1-bencil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



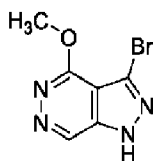
20 Una mezcla de 1-bencil-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (14,00 g, 57,22 mmol) y NaOMe (9,27 g, 171,66 mmol) en MeOH (200,00 ml) se agitó a 70 °C durante 0,5 horas y después se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 10/1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8 g, 58 %).

ETAPA 7: 4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



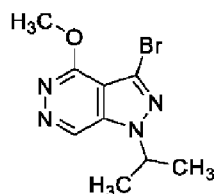
30 Una solución de 1-bencil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (7,00 g, 29,14 mmol) en H_2SO_4 (40,00 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas y después se añadió lentamente a solución ac. de NaHCO_3 (400 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 500 ml x 8). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,10 g, 71 %).

ETAPA 8: 3-bromo-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



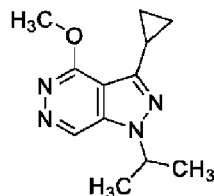
A una mezcla de 4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (1,00 g, 6,66 mmol) y NaOAc (3.82 g, 46,62 mmol) en EtOH (20 ml) y agua (20 ml), se añadió Br₂ (4,26 g, 26,64 mmol, 1,37 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas y después se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con solución ac. saturada de Na₂S₂O₃ (30 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter de petróleo/EtOAc (5:1, 30 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1 g, 66 %).

ETAPA 9: 3-bromo-1-isopropil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1*H*-pirazol[3,4-*d*]piridazina (1 g, 4,37 mmol), 2-yodopropano (1,49 g, 8,74 mmol, 873,95 µl) y K₂CO₃ (1,81 g, 13,11 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas y después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (de 100:1 a 40:1) para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

ETAPA 10: 3-ciclopropil-1-isopropil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina

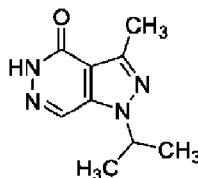


Una mezcla de regioisómeros, 3-bromo-1-isopropil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina y 3-bromo-2-isopropil-4-metoxi-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (total 550 mg, 2,03 mmol), ácido ciclopropilborónico (348,75 mg, 4,06 mmol), Na₂CO₃ (430,32 mg, 4,06 mmol) y Pd(dppf)Ch (148,54 mg, 203,00 µmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (de 100:1 a 40:1). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (180 mg).

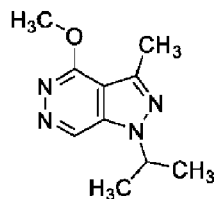
ETAPA 11: 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

Una solución de 3-ciclopropil-1-isopropil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (160,00 mg, 688,82 µmol) en dioxano (5 ml) y solución ac. de HCl (2 M, 5,00 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC (método C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (102,40 mg, 67 % de rendimiento, 99 % de pureza).

PREPARACIÓN 4: 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 1-isopropil-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina

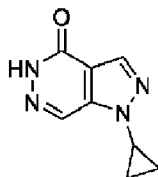


- 5 Una mezcla de regioisómeros, 3-bromo-1-isopropil-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina y 3-bromo-2-isopropil-4-metoxi-2H-pirazolo[3,4-d]piridazina (total 400 mg, 1,48 mmol), ácido metilborónico (180,00 mg, 3,01 mmol), Na₂CO₃ (319,03 mg, 3,01 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (110,12 mg, 150,50 μmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (de 100:1 a 40:1). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (120 mg).

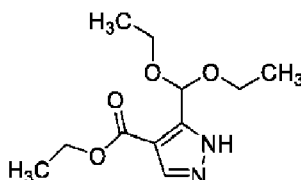
ETAPA 2: 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

- 15 Una solución de 1-isopropil-4-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (120 mg, 581,85 μmol) en dioxano (5 ml) y solución ac. de HCl (2 M, 5,00 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter de petróleo/EtOAc (10:1, 10 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (84,10 mg, 75 %).

PREPARACIÓN 5: 1-ciclopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

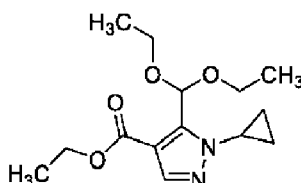


- 25 ETAPA 1: 5-(dietoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



- 30 A una solución de (Z)-2-((dimetilamino)metileno)-4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo (5,00 g, 18,29 mmol) en EtOH (100,00 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (1,29 g, 21,95 mmol, 1,25 ml, pureza del 85 %) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 10:1 a 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3 g, 68 %).

ETAPA 2: 1-ciclopropil-5-(dietoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



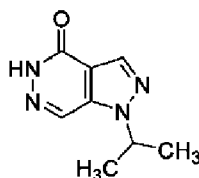
- 40 Una mezcla de 5-(dietoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,13 mmol), ácido ciclopropilborónico (709,13 mg, 8,26 mmol), Cu(OAc)₂ (1,13 g, 6,20 mmol), Na₂CO₃ (874,97 mg, 8,26 mmol) y 2-(2-piridil)piridina (966,98 mg, 6,20 mmol) en DCE (20 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo O₂ (103,421 kPa [15 psi]). La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío.

El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 30:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (600 mg, 51 %).

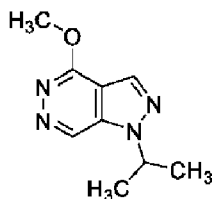
ETAPA 3: 1-ciclopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

A una solución de 1-ciclopropil-5-(dietoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500,00 mg, 1,77 mmol) en HOAc (10 ml), se añadieron $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (312,90 mg, 5,31 mmol, 303,79 μl , pureza del 85 %) y HCl (12 M, 6,32 μl). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas y después se vertió en agua helada (30 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con MTBE (15 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta filtrada se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg, 42 % de rendimiento, 100 % de pureza).

PREPARACIÓN 6: 1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 1-isopropil-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina

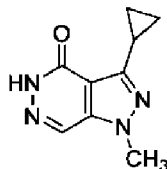


Una mezcla de 4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (400 mg, 2,66 mmol), 2-yodopropano (904,35 mg, 5,32 mmol, 531,97 μl) y K_2CO_3 (1,10 g, 7,98 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas y después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con DCM/MeOH (de 100:1 a 40:1). El producto se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (1:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (80 mg, 16 %).

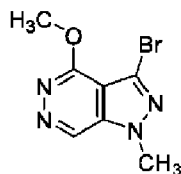
ETAPA 2: 1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

Una solución de 1-isopropil-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (160 mg, 832,38 μmol) en dioxano (5 ml) y HCl (2 M, 357,34 μl) se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con MTBE/MeOH (50:1, 30 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (100 mg, 67 % de rendimiento, 99 % de pureza).

PREPARACIÓN 7: 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

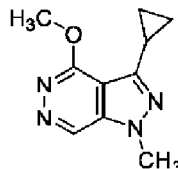


ETAPA 1: 3-bromo-4-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina



Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (3,00 g, 13,10 mmol), yodometano (2,23 g, 15,72 mmol, 978,07 μ l) y K_2CO_3 (5,43 g, 39,30 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas y después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 5:1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,10 g, en bruto).

ETAPA 2: 3-ciclopropil-4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina

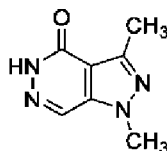


Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (600 mg, 2,47 mmol), ácido ciclopropilborónico (636,14 mg, 7,41 mmol), Na_2CO_3 (784,92 mg, 7,41 mmol) y $Pd(dppf)Cb$ (361,25 mg, 493,71 μ mol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N_2 y después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con DCM/MeOH (de 1:0 a 40:1). El producto resultante se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

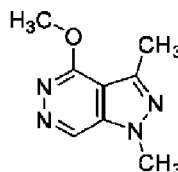
ETAPA 3: 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

Una solución de 3-ciclopropil-4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (370 mg, 1,81 mmol) en dioxano (5 ml) y solución ac. de HCl (4 M, 5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con éter de petróleo/EtOAc (10:1, 10 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta filtrada se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (191,1 mg, 56 % de rendimiento, 100 % de pureza).

PREPARACIÓN 8: 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 4-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina

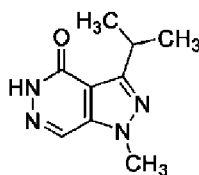


Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (900 mg, 3,70 mmol), ácido metilborónico (443,3 mg, 7,40 mmol), Na_2CO_3 (1,18 g, 11,1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (541,87 mg, 740,00 μ mol) en dioxano (15 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N_2 y después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La combinación de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (200 mg, 30 %).

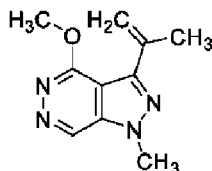
ETAPA 2: 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

Una solución de 4-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (200 mg, 1,12 mmol) en dioxano (2 ml) y solución ac. de HCl (4 M, 2 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (156 mg, 82 % de rendimiento, 97 % de pureza).

PREPARACIÓN 9: 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 4-metoxi-1-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina

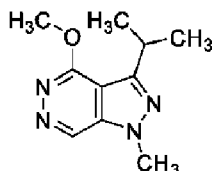


5

Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (900 mg, 3,70 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,24 g, 7,40 mmol), Na₂CO₃ (1,18 g, 11,10 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (270,94 mg, 370 μmol) en dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N₂ y después se filtró. El filtrado se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (100:1 a 50:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (400 mg, 49 % de rendimiento, 92 % de pureza).

10

ETAPA 2: 3-isopropil-4-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina



15

Una mezcla de 4-metoxi-1-metil-3-(prop-1-en-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (350 mg, 1,71 mmol) y Pd/C (base húmeda) (100,00 mg, 10 % de pureza) en THF (10 ml) se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H₂ (103,421 kPa [15 psi]) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC (método D) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 34 %).

20

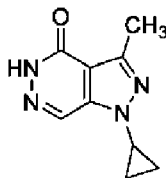
ETAPA 3: 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

Una solución de 3-isopropil-4-metoxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (120 mg, 581,85 μmol) en dioxano (2 ml) y solución ac. de HCl (4 M, 2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío, se trituró con éter de petróleo/EtOAc (10:1, 10 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta filtrada se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (89,3 mg, 80 % de rendimiento, 100 % de pureza).

25

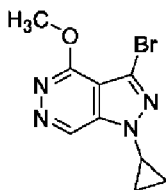
PREPARACIÓN 10: 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

30



ETAPA 1: 3-bromo-1-ciclopropil-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina

35

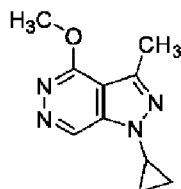


Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (1,00 g, 4,37 mmol), ácido ciclopropilborónico (750,12 mg, 8,74 mmol), Cu(OAc)₂ (1,19 g, 6,56 mmol), Na₂CO₃ (925,56 mg, 8,74 mmol) y 2-(2-piridil)piridina (1,02 g, 6,56

mmol) en DCE (20 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas bajo O₂ (103,421 kPa [15 psi]) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (500 mg) que se utilizó sin purificación adicional.

5

ETAPA 2: 1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina

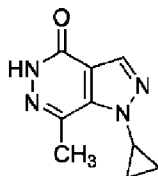


- 10 Una mezcla de 3-bromo-1-ciclopropil-4-metoxi-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (450 mg, 1,67 mmol), ácido metilborónico (200,2 mg, 3,34 mmol), Na₂CO₃ (354,48 mg, 3,34 mmol) y Pd(dppf)Cb (122,36 mg, 167,22 μmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N₂ y después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La combinación de capas orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg, 38 %).

ETAPA 3: 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

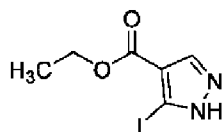
- 20 Una solución de 1-ciclopropil-4-metoxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (120 mg, 587,57 μmol) en dioxano (5 ml) y HCl (4 M, 5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter de petróleo/EtOAc (10:1, 10 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (85,1 mg, 75 % de rendimiento, 98 % de pureza).

- 25 PREPARACIÓN 11: 1-ciclopropil-7-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



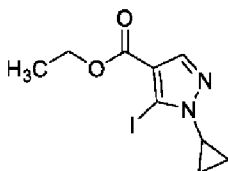
ETAPA 1: 5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

30



- 35 Se añadió de 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (34 g, 219,14 mmol) en porciones a una solución de H₂SO₄ (21,93 g, 219,14 mmol, 72,00 ml, pureza del 98 %) en agua (60 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (22,68 g, 328,71 mmol, 17,86 ml) en agua (100 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora adicional. A continuación, se añadió gota a gota a 0 °C una solución de KI (72,76 g, 438,28 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14,5 horas y después se diluyó con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución ac. saturada de Na₂SO₃ (200 ml x 3) y salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 50:1 a 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (38,10 g, 65 %).

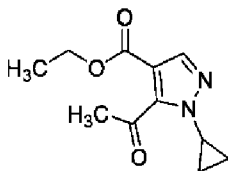
ETAPA 2: 1-ciclopropil-5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



45

Una mezcla de 5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,76 mmol), ácido ciclopropilborónico (645,77 mg, 7,52 mmol), Cu(OAc)₂ (1,02 g, 5,64 mmol) y piridina (594,83 mg, 7,52 mmol, 606,97 µl) en DCE (20 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas en aire y después se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 50:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (150 mg, 13 %).

ETAPA 3: 5-acetil-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

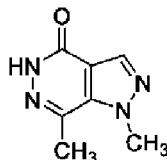


Una mezcla de 1-ciclopropil-5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,63 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (883,01 mg, 2,45 mmol, 825,24 µl) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (114,41 mg, 163,00 µmol) en tolueno (12 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ (3 x). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂ y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución de THF (5 ml) y HCl (2 M, 5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas y después se diluyó con solución ac. Saturada de KF (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 50:1 a 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (550 mg, en bruto).

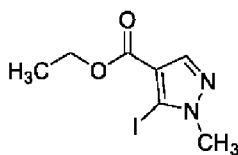
ETAPA 4: 1-ciclopropil-7-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

A una solución de 5-acetil-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (550 mg, 2,47 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (436,41 mg, 7,41 mmol, 423,70 µl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (de 50:1 a 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (87 mg, 18 % de rendimiento, 97 % de pureza).

PREPARACIÓN 12: 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

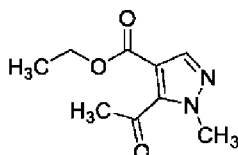


ETAPA 1: 5-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una suspensión de 5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,76 mmol) y K₂CO₃ (1,04 g, 7,52 mmol) en DMF (15 ml), se añadió MeI (1,60 g, 11,28 mmol, 701,75 µl). La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 3 horas y después se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 50:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (420 mg, 40 %).

ETAPA 2: 5-acetil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



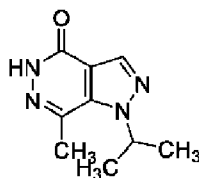
Una mezcla de 5-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,43 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano

(774,67 mg, 2,14 mmol, 723,99 μ l) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (100,37 mg, 143,00 μ mol) en tolueno (15 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N_2 y después se evaporó al vacío, se diluyó con THF (5 ml) y HCl (2 M, 5 ml) y se agitó a 28 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con solución ac. saturada de KF (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 50:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (270 mg, 96 %).

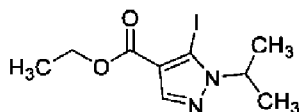
ETAPA 3: 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

Una mezcla de 5-acetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (250 mg, 1,27 mmol) y $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (150,09 mg, 2,55 mmol, 145,72 μ l, pureza del 85 %) en HOAc (5 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas y después se concentró al vacío, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con MTBE (10 ml) durante 15 minutos y se filtró para aislar un producto sólido, que se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (78 mg, 37 % de rendimiento, 98 % de pureza).

PREPARACIÓN 13: 1-isopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

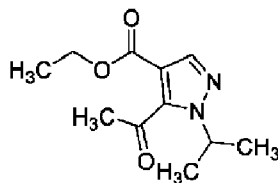


ETAPA 1: 5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 5-yodo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,10 g, 11,65 mmol) y K_2CO_3 (4,83 g, 34,96 mmol) en DMF (40 ml), se añadió 2-yodopropano (7,92 g, 46,61 mmol, 4,66 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 20:1 a 15:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,25 g, 35 %).

ETAPA 2: 5-acetil-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

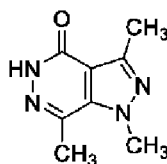


Una mezcla de 5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,20 g, 3,89 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (2,11 g, 5,84 mmol, 1,97 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (273,04 mg, 389,00 μ mol) en tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo N_2 y después se concentró al vacío. Se añadieron THF (10 ml) y HCl (2 M, 10 ml). La mezcla se agitó a 28 °C durante 12 horas y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución saturada de KF (50 ml) y salmuera (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (700 mg, 80 %).

ETAPA 3: 1-isopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

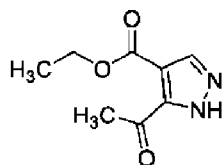
Una mezcla de 5-acetil-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200,00 mg, 891,82 μ mol) y $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (52,52 mg, 891,82 μ mol, 50,99 μ l) en EtOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con MTBE (10 ml) durante 15 minutos y se filtró para aislar un producto sólido, que se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (116 mg, 68 % de rendimiento, 95 % de pureza).

PREPARACIÓN 14: 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 5-acetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

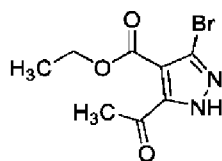
5



A una solución de 5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (23,00 g, 86,45 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,07 g, 8,65 mmol) en tolueno (200 ml), se añadió tributil(1-etoxivinil)estano (46,83 g, 129,67 mmol, 43,77 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ (3 x), se agitó a 100 °C durante 14 horas bajo atmósfera de N₂ y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (100 ml) y HCl (2 M, 100 ml) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con solución saturada de KF (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 20:1 a 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro.

15

ETAPA 2: 5-acetil-3-bromo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

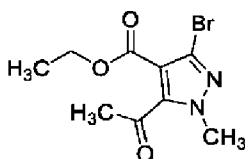


20

A una solución de 5-acetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (25,00 g, 137,23 mmol) en EtOH (150 ml), se añadió NaOAc (90,05 g, 1,10 mol) seguido de Br₂ (109,65 g, 686,15 mmol, 35,37 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas y después se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (300 ml) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

25

ETAPA 3: 5-acetil-3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

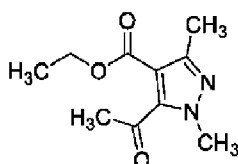


30

A una solución de 5-acetil-3-bromo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (15,00 g, 57,46 mmol) y K₂CO₃ (23,82 g, 172,38 mmol) en DMF (50 ml), se añadió MeI (32,62 g, 229,84 mmol, 14,31 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 50:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (6 g, 38 %).

35

ETAPA 4: 5-acetil-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



40

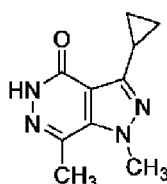
A una solución de 5-acetil-3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,82 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂

(297,26 mg, 364,00 μ mol) y Cs_2CO_3 (1,78 g, 5,46 mmol) en agua (1 ml) y tolueno (10 ml), se añadió ácido metilborónico (217,89 mg, 3,64 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (x 3) y después se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2 , y se filtró, lavando la torta de filtración con EtOAc (10 ml). El filtrado se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 15:85). El producto se purificó aún más mediante HPLC (método C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (78 mg, 20 %).

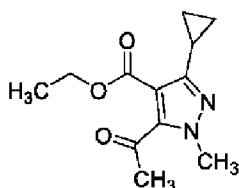
ETAPA 5: 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

A una solución de 5-acetil-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (78 mg, 371,02 μ mol) en EtOH (10 ml), se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (55,72 mg, 1,11 mmol, 54,10 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC (método C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58 mg, 88 %).

PREPARACIÓN 15: 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 5-acetil-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

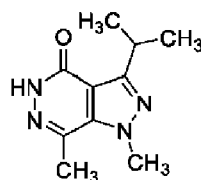


A una solución de 5-acetil-3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,82 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (297,26 mg, 364,00 μ mol) y Cs_2CO_3 (1,78 g, 5,46 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (1 ml), se añadió ácido ciclopropilborónico (312,68 mg, 3,64 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (x 3) y después se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se diluyó con salmuera (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (200 mg, 47 %).

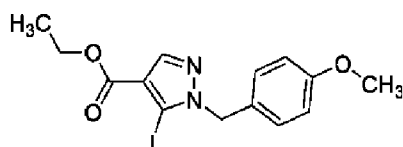
ETAPA 2: 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

A una solución de 5-acetil-3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (270 mg, 1,14 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (201,91 mg, 3,43 mmol, 196,02 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC (método C) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (80 mg, 34 %).

PREPARACIÓN 16: 3-isopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

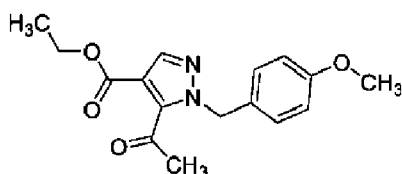


ETAPA 1: 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



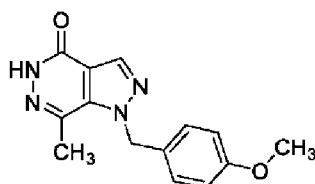
Una mezcla de 5-yodo-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (72 g, 270,64 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (50,86 g, 324,77 mmol, 44,23 ml) y K_2CO_3 (74,81 g, 541,28 mmol) en DMF (700 ml) se agitó a 10 °C durante 12 horas y después se diluyó con agua (1,4 l) y se extrajo con EtOAc (700 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 20:1 a 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (105 g, en bruto).

ETAPA 2: 5-acetil-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



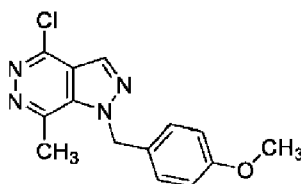
Una mezcla de 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (50 g, 129,47 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (66,5 g, 184,13 mmol, 62,15 ml) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18,18 g, 25,89 mmol) en tolueno (600 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo N_2 . La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con THF (300 ml) y HCl (2 M, 400 ml), se agitó a 10 °C durante 2 horas y, a continuación, se diluyó con KF acuoso (500 ml) y se extrajo con EtOAc (800 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 10:1 a 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

ETAPA 3: 1-(4-metoxibencil)-7-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



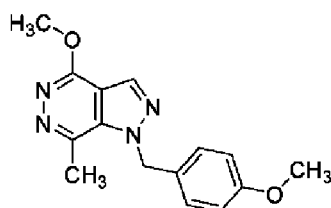
Una mezcla de 5-acetil-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (50,00 g, 165,38 mmol) y $N_2H_4 \cdot H_2O$ (29,22 g, 496,15 mmol, 28,37 ml, pureza del 85 %) en EtOH (1 l) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con éter de petróleo/EtOAc (2:1, 300 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 g, en bruto).

ETAPA 4: 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



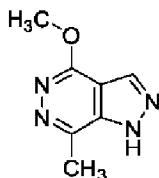
Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-7-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (50 g, 184,99 mmol) en $POCl_3$ (521,9 g, 3,40 mol, 316,30 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con DCM/MeOH (10:1, 800 ml), se lavó con agua (300 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (60 g, en bruto).

ETAPA 5: 4-metoxi-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



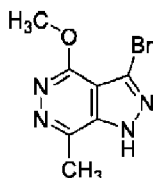
Una mezcla de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (60 g, 207,81 mmol) y NaOMe (33,68 g, 623,42 mmol) en MeOH (500 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 500 ml x 2). La combinación de capas orgánicas se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 5:1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 g, en bruto).

ETAPA 6: 4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



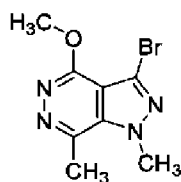
Una solución de 4-metoxi-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (28 g, 98,48 mmol) en H₂SO₄ (150 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se añadió a una suspensión de NaHCO₃ (500 g) en DCM/MeOH (10:1, 1,2 l) y se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM/MeOH (10:1, 1,2 l x 5) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 g, en bruto).

ETAPA 7: 3-bromo-4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



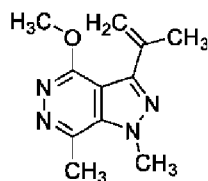
A una mezcla de 4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (10 g, 60,91 mmol) y NaOAc (34,98 g, 426,40 mmol) en EtOH (100 ml) y agua (100 ml), se añadió Br₂ (38,94 g, 243,66 mmol, 12,56 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas y después se inactivó con solución ac. de Na₂SO₃ (200 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 300 ml x 8). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con éter de petróleo/EtOAc (1:1, 100 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,2 g, 28 %).

ETAPA 8: 3-bromo-4-metoxi-1,7-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (5 g, 20,57 mmol), yodometano (9,7 g, 68,34 mmol, 4,25 ml) y K₂CO₃ (8,53 g, 61,71 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 10 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 5:1 a 0:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,8 g, en bruto).

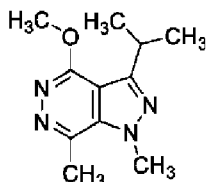
ETAPA 9: 4-metoxi-1,7-dimetil-3-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-1,7-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (2,8 g, 10,89 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,66 g, 21,78 mmol), Na₂CO₃ (3,46 g, 32,67 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (796,92 mg, 1,09

mmol) en dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo N₂ y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (de 100:1 a 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,6 g, en bruto).

5 ETAPA 10: 3-isopropil-4-metoxi-1,7-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina

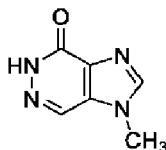


10 Se purgó una mezcla de 4-metoxi-1,7-dimetil-3-(prop-1-en-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (1,2 g, 5,50 mmol) y Pd/C (100 mg, 10 % de pureza, base húmeda) en THF (20 ml) con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H₂ (103,421 kPa [15 psi]) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 2:1 a 0:1). El producto se purificó por HPLC (método D) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,45 g, 37 %).

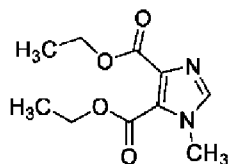
15 ETAPA 11: 3-isopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

20 Una solución de 3-isopropil-4-metoxi-1,7-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (0,45 g, 2,04 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl acuoso (4 M, 10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (414,3 mg, 97 %).

PREPARACIÓN 17: 1-metil-1,5-dihidro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

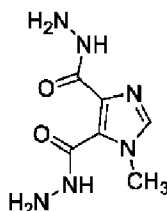


25 ETAPA 1: 1-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo



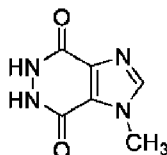
30 A una solución de 1*H*-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (20 g, 94,25 mmol) en DMF (200 ml), se añadieron K₂CO₃ (39,08 g, 282,75 mmol, 3 eq) y MeI (53,51 g, 377,00 mmol, 23,47 ml, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 8 horas y después se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (80 ml) y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 1:0 a 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (14 g, 63 % de rendimiento, 95 % de pureza).

35 ETAPA 2: 1-metil-1*H*-imidazole-4,5-dicarbohidrazida



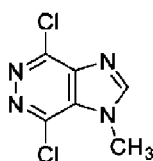
40 A una solución agitada de 1-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxilato de dietilo (14 g, 61,88 mmol) en EtOH (100 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (12,64 g, 247,54 mmol, 12,28 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (11,3 g, en bruto).

ETAPA 3: 1-metil-5,6-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina-4,7-diona



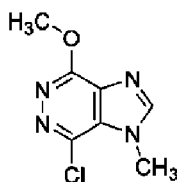
- 5 A solución ac. de HCl (4 M, 100 ml), se añadió 1-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarbohidrazida (11,3 g, 57,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas y después se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (18,3 g, en bruto).

ETAPA 4: 4,7-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina

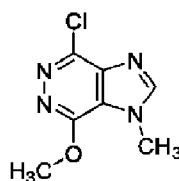


- 10 A POCl₃ (460,35 g, 3,00 mol, 279,00 ml), se añadió 1-metil-5,6-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4,7-diona (9,3 g, 55,98 mmol) y DMF (981,67 mg, 13,43 mmol, 1,03 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 40 g SepaFlash®) eluyendo con MeOH/DCM (de 0:100 a 6:94) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g, 29 % de rendimiento, 95 % de pureza).

- 20 ETAPA 5: 7-cloro-4-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina

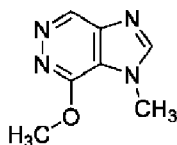


- 25 y
4-cloro-7-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina

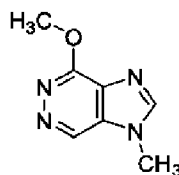


- 30 A una solución agitada de 4,7-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (3,5 g, 17,24 mmol) en MeOH (50 ml), se añadió NaOMe (1,12 g, 20,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (15:1) para dar una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido blanco (total 3,3 g).

- 35 ETAPA 6: 7-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina



- 40 y
4-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina

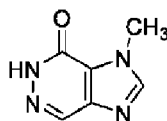


A una mezcla de 7-cloro-4-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina y 4-cloro-7-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (2,3 g total) en MeOH (100 ml) se añadió Pd/C (400 mg, 10 % de pureza, base húmeda). La mezcla se purgó con H₂ varias veces y después se agitó a 10 °C durante 16 horas bajo H₂ (103,421 kPa [15 psi]) y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH (40 ml) y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 40 g SepaFlash®) eluyendo con MeOH/DCM (de 0:100 a 6:94). Los productos se purificaron mediante HPLC (método C) para dar 7-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina en forma de un sólido blanco (550 mg) y 4-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina en forma de un sólido amarillo (1 g).

ETAPA 7: 1-metil-1,5-dihidro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

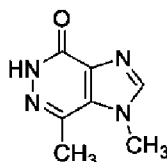
Una solución de 4-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (170 mg, 1,04 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl (4 M, 10 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituroó con éter de petróleo/EtOAc (1:1, 15 ml) durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (146,6 mg, 91 %).

PREPARACIÓN 18: 3-metil-3,5-dihidro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

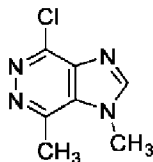


A 7-metoxi-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (550 mg, 3,35 mmol) disuelta en dioxano (10 ml), se añadió HCl (4 M, 11,48 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se trituroó con éter de petróleo/EtOAc (5:1, 10 ml) durante 10 minutos y se filtró. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (485 mg, 94 %).

PREPARACIÓN 19: 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

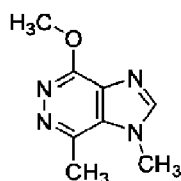


ETAPA 1: 4-cloro-1,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina



A una solución de 4,7-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (500 mg, 2,46 mmol), CH₃B(OH)₂ (147,42 mg, 2,46 mmol) y Cs₂CO₃ (2,41 g, 7,39 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (1 ml), se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (402,23 mg, 492,54 μmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ (x3) y después se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂ y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml), y el filtrado se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 12 g SepaFlash®) eluyendo con DCM/MeOH (0:100 a 10:90) para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (250 mg).

ETAPA 2: 4-metoxi-1,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina



A una solución de 4-cloro-1,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (530 mg, 2,90 mmol) en MeOH (15 ml), se añadió NaOMe (470,39 mg, 8,71 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas y después se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con DCM/MeOH (de 0:100 a 15:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (520 mg, 96 % de rendimiento, 95 % de pureza).

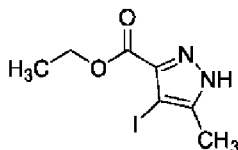
ETAPA 3: 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-4-ona

Una solución de 4-metoxi-1,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazina (520 mg, 2,92 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl (4 M, 10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas y después se filtró. La torta de filtración se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (397,7 mg, 83 %).

PREPARACIÓN 20: 1,3,4-trimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

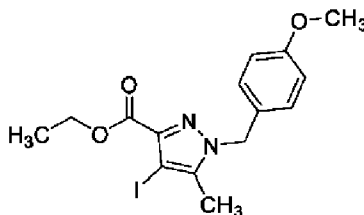


ETAPA 1: 4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



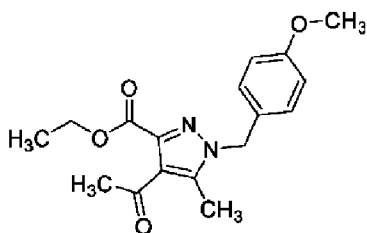
A una solución de 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (20 g, 129,73 mmol) en DMF (250 ml), se añadió NIS (35,02 g, 155,68 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas y después se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20:1 a 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

ETAPA 2: 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



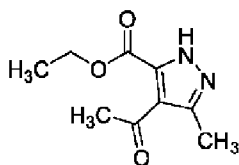
A una mezcla de 4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (42 g, 149,97 mmol) y K₂CO₃ (62,18 g, 449,90 mmol) en DMF (400 ml), se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (35,23 g, 224,95 mmol, 30,63 ml). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 220 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 20:80) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

ETAPA 3: 4-acetil-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo



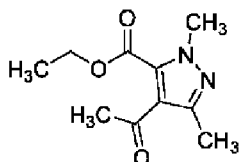
5 A una solución de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (30 g, 74,96 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5,26 g, 7,50 mmol) en tolueno (300 ml), se añadió tributil(1-etoxivinil)estano (40,61 g, 112,44 mmol, 37,95 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con N₂ (x 3) y después se agitó a 100 °C bajo N₂ durante 14 horas y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (90 ml). A continuación, se añadió HCl (2 M, 90 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, se inactivó con solución ac. saturada de KF (200 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite pardo oscuro (23 g, 97 %).

ETAPA 4: 4-acetil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



15 Una mezcla de 4-acetil-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (23 g, 72,70 mmol) y H₂SO₄ (128,80 g, 1,29 mol, 70 ml, pureza del 98 %) se agitó a 50 °C durante 5 horas y después se añadió lentamente a una suspensión de NaHCO₃ (240 g) en DCM/MeOH (10:1, 1500 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (10:1 a 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,3 g, 30 %).

ETAPA 5: 4-acetil-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

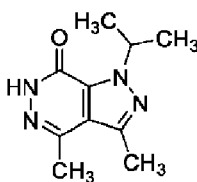


25 A una mezcla de 4-acetil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,8 g, 9,17 mmol) y K₂CO₃ (2,54 g, 18,35 mmol) en DMF (18 ml), se añadió MeI (3,91 g, 27,52 mmol, 1,71 ml). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 12 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 4:96) para dar el compuesto del título como aceite amarillo (930 mg, 48 %).

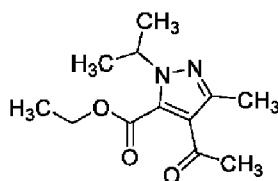
ETAPA 6: 1,3,4-trimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

35 A una solución de 4-acetil-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (700 mg, 3,33 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (510,26 mg, 9,99 mmol, 495,40 µl, pureza del 98 %). La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (507,1 mg, 85 %).

PREPARACIÓN 21: 1-isopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona



ETAPA 1: 4-acetil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

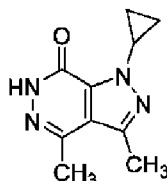


A una solución de 4-acetil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,53 mmol) en DMF (3 ml), se añadió K_2CO_3 (422,64 mg, 3,06 mmol, 2 eq) y 2-yodopropano (519,85 mg, 3,06 mmol, 305,79 μ l). La mezcla se agitó a 18 °C durante 16 horas y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (20 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (3:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (200 mg, 55 %).

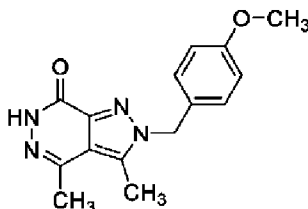
ETAPA 2: 1-isopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

A una solución de 4-acetil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (200 mg, 839,34 μ mol) en EtOH (5 ml), se añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (128,63 mg, 2,52 mmol, 124,88 μ l, pureza del 98 %). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg, 81 %).

PREPARACIÓN 22: 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

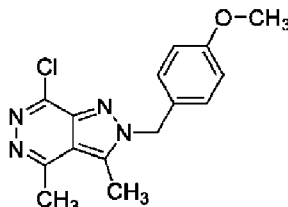


ETAPA 1: 2-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona



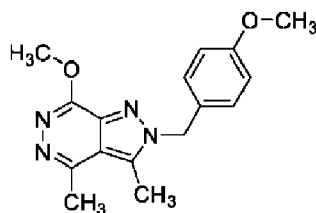
A una solución de 4-acetil-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (3 g, 9,48 mmol) en EtOH (40 ml), se añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,45 g, 28,45 mmol, 1,41 ml, pureza del 98 %). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo/EtOAc (3:1, 80 ml) durante 15 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (3,1 g, en bruto).

ETAPA 2: 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



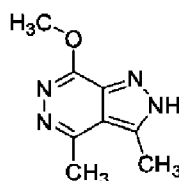
El producto intermedio 2-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (25 g, 87,93 mmol) se añadió a $POCl_3$ (206,25 g, 1,35 mol, 125 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas y después se evaporó a presión reducida, se diluyó con DCM/MeOH (10:1, 330 ml) y se neutralizó a pH 7~8 mediante adición de solución ac. saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (29 g, en bruto).

ETAPA 3: 7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



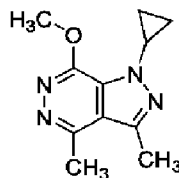
A una solución de 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2H-pirazolo[3,4-d]piridazina (29 g, 95,79 mmol) en MeOH (300 ml), se añadió NaOMe (20,70 g, 383,14 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM/MeOH (10:1, 55 ml) y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 60 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 100:0) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (18 g, 63 %).

10 ETAPA 4: 7-metoxi-3,4-dimetil-2H-pirazolo[3,4-d]piridazina



Una mezcla de 7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-3,4-dimetil-2H-pirazolo[3,4-d]piridazina (15 g, 50,28 mmol) y H₂SO₄ (82,80 g, 827,32 mmol, 45 ml, pureza del 98 %) se agitó a 50 °C durante 5 horas y después se añadió lentamente a una suspensión de NaHCO₃ (150 g) en DCM/MeOH (10:1, 1000 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12,9 g, en bruto).

20 ETAPA 5: 1-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina

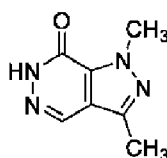


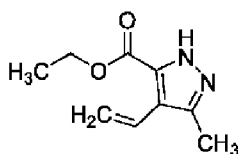
A una solución de 7-metoxi-3,4-dimetil-2H-pirazolo[3,4-d]piridazina (2,5 g, 14,03 mmol) en DCE (30 ml), se añadieron Cu(OAc)₂ (3,82 g, 21,04 mmol), 2-(2-piridil)piridina (3,29 g, 21,04 mmol), Na₂CO₃ (2,97 g, 28,06 mmol) y ácido ciclopropilborónico (2,41 g, 28,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas y después se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM (300 ml) y el filtrado se lavó con agua (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 8 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 50:50) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (470 mg, 14 %).

ETAPA 6: 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

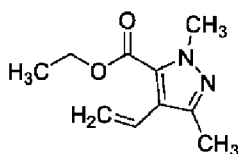
A una solución de 1-ciclopropil-7-metoxi-3,4-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazina (420 mg, 1,92 mmol) en DCM (6 ml), se añadió BBr₃ (2,41 g, 9,62 mmol, 927,11 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas y después se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 4 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0:100 a 40:60). El producto en bruto resultante se lavó con DCM (5 ml x 2) y se filtró. Los sólidos se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

PREPARACIÓN 23: 1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

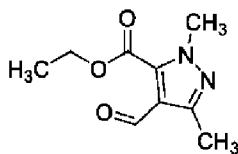


ETAPA 1: 3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-yodo-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (20 g, 71,41 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5,23 g, 7,14 mmol), Na₂CO₃ (22,71 g, 214,24 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (22,00 g, 142,83 mmol, 24,23 ml) en dioxano (200 ml) y agua (20 ml) se agitó a 100 °C durante 14 horas bajo N₂. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

ETAPA 2: 1,3-dimetil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (4 g, 22,20 mmol) en DMF (40 ml), se añadieron MeI (9,45 g, 66,59 mmol, 4,15 ml) y K₂CO₃ (6,14 g, 44,39 mmol). La mezcla se agitó a 18 °C durante 2 horas y después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 12 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 1,5:98,5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 g, 46 %).

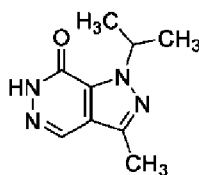
ETAPA 3: 4-formil-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1,3-dimetil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (2 g, 10,30 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml), se añadieron NaIO₄ (6,61 g, 30,89 mmol, 1,71 ml) y OsO₄ (solución 0,1 M en agua, 10,30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 14 horas y después se inactivó con Na₂S₂O₃·5H₂O acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 100:1 a 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (600 mg, 30 %).

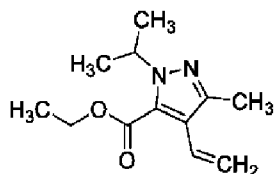
ETAPA 4: 1,3-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

A una solución de 4-formil-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (600 mg, 3,06 mmol) en EtOH (8 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (468,64 mg, 9,17 mmol, 454,99 µl, pureza del 98 %). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 horas y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 4 g de SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 20:80) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (315,6 mg, 62 %).

PREPARACIÓN 24: 1-isopropil-3-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona



ETAPA 1: 1-isopropil-3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

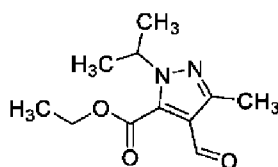


5

A una solución de 3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 5,38 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron K₂CO₃ (1,49 g, 10,77 mmol) y 2-yodopropano (1,83 g, 10,77 mmol, 1,08 ml). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 14 horas y después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 8 g SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 20:80) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (580 mg, 48 %).

10

15 ETAPA 2: 4-formil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



20

A una solución de 1-isopropil-3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,8 g, 8,10 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml), se añadieron NaIO₄ (5,20 g, 24,29 mmol, 1,35 ml) y OsO₄ (solución 0,1 M en agua, 12,15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 16 horas y después se inactivó con solución ac. saturada de Na₂S₂O₃·5H₂O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 12 g de SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 4:96) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (800 mg, 44 %).

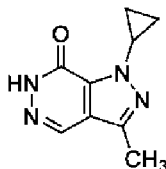
25

ETAPA 3: 1-isopropil-3-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

A una solución de 4-formil-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (700 mg, 3,12 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (478,35 mg, 9,36 mmol, 464,42 µl, pureza del 98 %). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 horas y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 4 g de SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 12:88) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (228,3 mg, 37 %).

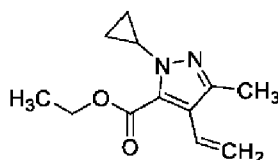
30

35 PREPARACIÓN 25: 1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona



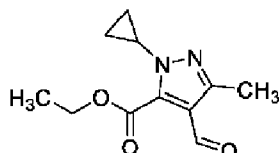
ETAPA 1: 1-ciclopropil-3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

40



Una mezcla de 3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (4 g, 22,20 mmol), ácido ciclopropilborónico (3,81 g, 44,39 mmol), Se añadieron Na₂CO₃ (4,71 g, 44,39 mmol), Cu(OAc)₂ (6,05 g, 33,30 mmol) y 2-(2-piridil)piridina (5,20 g, 33,30 mmol) en DCE (40 ml) se agitó a 70 °C durante 14 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se acidificó con HCl (1 M) hasta pH <7. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 500:1 a 200:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (3 g, 61 %).

ETAPA 2: 1-ciclopropil-4-formil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

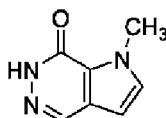


A una solución de 1-ciclopropil-3-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,8 g, 12,71 mmol) en dioxano (32 ml) y agua (8 ml), se añadieron OsO₄ (solución 0,1 M en agua, 12,71 ml) y NaIO₄ (8,16 g, 38,14 mmol, 2,11 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 16 horas y después se inactivó con solución ac. Saturada de Na₂S₂O₃·5H₂O (150 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 100:1 a 80:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (900 mg, 32 %).

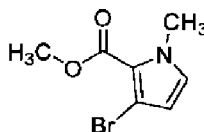
ETAPA 3: 1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

A una solución de 1-ciclopropil-4-formil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (900 mg, 4,05 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió N₂H₄·H₂O (620,60 mg, 12,15 mmol, 602,52 µl, pureza del 98 %). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 14 horas y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® 12 g de SepaFlash®) eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 0:100 a 18:82) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (500,2 mg, 64 %).

PREPARACIÓN 26: 1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona

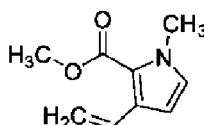


ETAPA 1: 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo



A una mezcla de 3-bromo-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,5 g, 17,16 mmol) en DMF (40 ml), se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 1,37 g, 34,31 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió MeI (5,2 g, 36,64 mmol, 2,28 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc (50 ml), se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,75 g, en bruto).

ETAPA 2: 1-metil-3-vinil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo

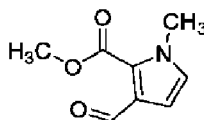


Una mezcla de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,3 g, 19,72 mmol), tributil(vinil)estano (27,8 g, 87,67 mmol, 25,50 ml) y Pd(PPh₃)₄ (2,28 g, 1,97 mmol) en DMF (60 ml) se desgasificó y purgó con N₂ (x 3) y se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. Se añadió solución ac. saturada de KF (150 ml). La mezcla se agitó

durante 30 minutos y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 40 g SepaFlash) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 0:100 a 3:97) para dar el compuesto del título como aceite amarillo.

5

ETAPA 3: 3-formil-1-metil-1*H*-pirrole-2-carboxilato de metilo



- 10 A una mezcla de 1-metil-3-vinil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,8 g, 10,79 mmol) y *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (2,27 g, 19,42 mmol, 2,05 ml) en ACN (30 ml) y agua (15 ml), se añadió dipotasio; dióxido(dioxo)osmio; dihidrato (198,74 mg, 539,38 μmol). Después de agitar durante 3 horas a 15 °C, se añadió NaIO_4 (4,95 g, 23,14 mmol, 1,28 ml). La mezcla se agitó durante 0,25 horas y después se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 40 g SepaFlash®) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 0:100 a 10:90) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,8 g, 44 %).

15

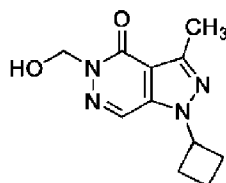
ETAPA 4: 1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona

20

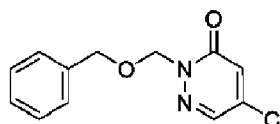
A una mezcla de 3-formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (800 mg, 4,71 mmol) en EtOH (20 ml), se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (722,40 mg, 14,14 mmol, 701,36 μl , pureza del 98 %). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas y después se enfrió a 5 °C y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOH (10 ml). El residuo se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (460 mg, 64 %).

25

PREPARACIÓN 27: 1-ciclobutil-5-(hidroximetil)-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



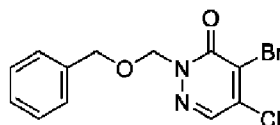
- 30 ETAPA 1: 2-((benciloxi)metil)-5-cloropiridazin-3(2*H*)-ona



- 35 A una mezcla de 5-cloropiridazin-3(2*H*)-ona (2 g, 15,32 mmol) y Cs_2CO_3 (6,49 g, 19,92 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se añadió ((clorometoxi)metil)benceno (2,56 ml, 18,39 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas y después se diluyó con acetato de isopropilo (400 ml) y se lavó con solución ac. saturada de NH_4Cl (400 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 50 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,08 g, 54 %).

40

ETAPA 2: 2-((benciloxi)metil)-4-bromo-5-cloropiridazin-3(2*H*)-ona

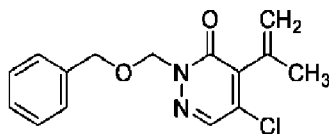


- 45 A una solución 1,0 M de cloruro de litio (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)cinc (II) en THF (2,87 ml, 2,87 mmol), se añadió 2-((benciloxi)metil)-5-cloropiridazin-3(2*H*)-ona (600 mg, 2,393 mmol) en THF (10 ml) gota a gota durante 1 minuto. La solución se agitó a 20 °C durante 1 minuto. Se añadió bromo (0,247 ml, 4,79 mmol) en una porción y la solución se agitó a 20 °C durante 3 horas. Se añadieron tiosulfato sódico (378 mg, 2,393 mmol) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas y después se concentró sobre Celite® y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 50 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (620

50

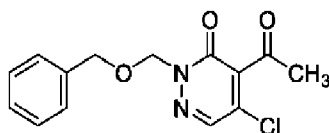
mg, 79 %).

ETAPA 3: 2-((benciloxi)metil)-5-cloro-4-(prop-1-en-2-il)piridazin-3(2H)-ona



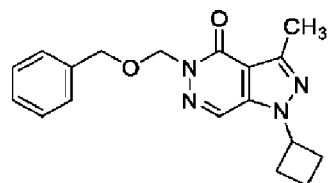
Una mezcla de 2-((benciloxi)metil)-4-bromo-5-cloropiridazin-3(2H)-ona (300 mg, 0,910 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,428 ml, 2,276 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (37,2 mg, 0,046 mmol) en dioxano (3 ml) y solución ac. saturada de NaHCO₃ (3 ml, 3,30 mmol) se calentó a 50 °C en un baño de aceite durante 3 horas. La LCMS indicó que la reacción estaba incompleta, de modo que se añadió más Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (37,2 mg, 0,046 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 horas. La reacción aún estaba incompleta, por lo que se añadió más Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (37,2 mg, 0,046 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,215 ml, 1,14 mmol) y solución ac. saturada de NaHCO₃ (124 mg, 1,821 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 7 horas y después se diluyó con acetato de isopropilo (60 ml), se lavó con solución ac. saturada de NH₄Cl (60 ml), se filtró al vacío, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 20 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (169 mg, 64 %).

ETAPA 4: 4-acetil-2-((benciloxi)metil)-5-cloropiridazin-3(2H)-ona



Una solución de 2-((benciloxi)metil)-5-cloro-4-(prop-1-en-2-il)piridazin-3(2H)-ona (0,275 g, 0,946 mmol), cloruro de rutenio (III) trihidratado (0,012 g, 0,047 mmol) y peryodato sódico (0,415 g, 1,939 mmol) en THF (2 ml), acetona (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 20 °C durante 4 horas. La LCMS indicó que la reacción estaba incompleta, se añadió más peryodato sódico (220 mg, 1,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción aún estaba incompleta, de modo que se añadió más peryodato sódico (400 g, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas y después se diluyó con acetato de isopropilo (50 ml), se lavó con una solución de tiosulfato sódico (8,2 g, 20,75 mmol) en agua (50 ml) seguida de salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 50 % de EtOAc en heptanos, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite claro e incoloro (200 mg, 72 %).

ETAPA 5: 5-((benciloxi)metil)-1-ciclobutil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

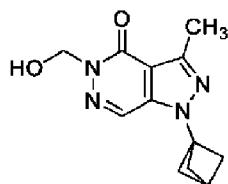


A una solución de 4-acetil-2-((benciloxi)metil)-5-cloropiridazin-3(2H)-ona (60 mg, 0,205 mmol) y clorhidrato de ciclobutilhidrazina (50,3 mg, 0,410 mmol) en DMF (1,5 ml) a -10 °C (baño de sal/hielo), se añadió DIPEA (0,179 ml, 1,025 mmol). La mezcla se agitó a -10 °C durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla se elevó a 0 °C durante 20 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y después se diluyó con acetato de isopropilo (40 ml), se lavó con solución de NH₄Cl (40 ml) y con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 60 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (57 mg, 86 %).

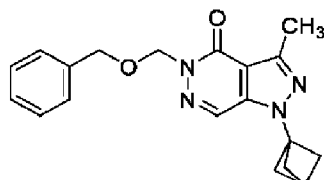
ETAPA 6: 1-ciclobutil-5-(hidroximetil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

A una solución de 5-((benciloxi)metil)-1-ciclobutil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (54 mg, 0,166 mmol) en MeOH (2 ml) bajo nitrógeno se añadió Pd/C (Degussa®, 10 %) (30 mg, 0,028 mmol). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se añadió ácido acético (0,048 ml, 0,832 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, se enjuagó con metanol y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

PREPARACIÓN 28: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 5-((benciloxi)metil)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

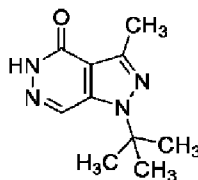


A una solución de 4-acetil-2-((benciloxi)metil)-5-cloropiridazin-3(2H)-ona (60 mg, 0,205 mmol) y diclorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilhidrazina (70,1 mg, 0,410 mmol) en DMF (1,5 ml) a -10 °C (baño de sal/hielo), se añadió DIPEA (0,215 ml, 1,230 mmol). La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 minutos, tiempo durante el cual la temperatura aumentó hasta 0 °C, y después a 0 °C durante otros 30 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y después se diluyó con acetato de isopropenilo (40 ml), se lavó con solución de NH₄Cl (40 ml) y con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 40 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 48 %).

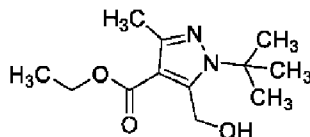
ETAPA 2: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

A una solución de 5-((benciloxi)metil)-1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (31 mg, 0,092 mmol) en MeOH (2 ml) (calentado para disolver completamente el sólido), se añadió Pd/C (Degussa®, 10 %) (28 mg, 0,026 mmol) bajo nitrógeno. La suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas y después se filtró a través de un lecho corto de Celite®, se aclaró con metanol y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg, 93 %).

PREPARACIÓN 29: 1-(*terc*-butil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona

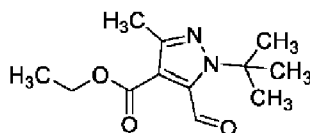


ETAPA 1: 1-(*terc*-butil)-5-(hidroximetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 2-metil-4-oxo-4,5-dihidrofurano-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0,441 mmol) y clorhidrato de *terc*-butilhidrazina (65,9 mg, 0,529 mmol) en etanol (0,5 ml), se añadió DIPEA (0,185 ml, 1,058 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 3 horas y después se concentró sobre Celite® y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 50 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (68 mg, 64 %).

ETAPA 2: 1-(*terc*-butil)-5-formil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



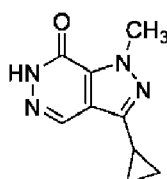
Una mezcla de 1-(*terc*-butil)-5-(hidroximetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (52 mg, 0,22 mmol) y peryodinano

de Dess-Martin (138 mg, 0,32 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre Celite® y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 25 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 84 %).

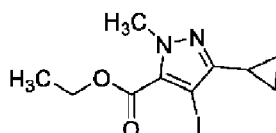
5 ETAPA 3: 1-(*terc*-butil)-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

A una solución de 1-(*terc*-butil)-5-formil-3-metil-1*H* pirazol-4-carboxilato de etilo (42 mg, 0,176 mmol) en etanol (1,5 ml), se añadieron hidracina anhidra (200 µl, 6,4 mmol) y ácido acético (500 µl, 8,73 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 16 horas y después se concentró sobre Celite® y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 100 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 85 %).

PREPARACIÓN 30: 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

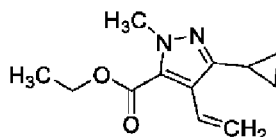


ETAPA 1: 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



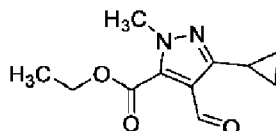
Una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (460 mg, 2,368 mmol) y 1-yodopirrolidina-2,5-diona (799 mg, 3,55 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Se añadió más 1-yodopirrolidin-2,5-diona (1,066 g, 4,736 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (325 mg, 43 %).

ETAPA 2: 3-ciclopropil-1-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



Una solución de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (325 mg, 1,015 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (313 mg, 2,030 mmol) y cloruro de trifenilfosfina paladio (71,3 mg, 0,102 mmol) en dioxano (4 ml) y solución ac. de Na₂CO₃ (1,8 M, 2 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (87 mg, 39 %).

ETAPA 3: 3-ciclopropil-4-formil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



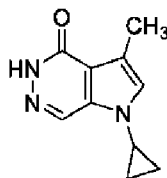
A una solución de 3-ciclopropil-1-metil-4-vinil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (87 mg, 0,395 mmol) en dioxano (4 ml) a 0 °C, se añadió tetróxido de osmio (solución al 2,5% en peso en *t*-butanol) (0,149 ml, 0,012 mmol). A continuación, se añadió lentamente una solución de peryodato sódico (169 mg, 0,790 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y después se diluyó con solución ac. de Na₂S₂O₃ (1 M, 10 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 100 %).

ETAPA 4: 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona

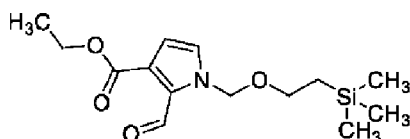
A una solución de 3-ciclopropil-4-formil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (88 mg, 0,396 mmol) en EtOH (3 ml),

se añadió hidrato de hidrazina (99 mg, 0,096 ml, 1,980 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche y después se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con solución sat. de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (74 mg, 98 %).

5 PREPARACIÓN 31: 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona

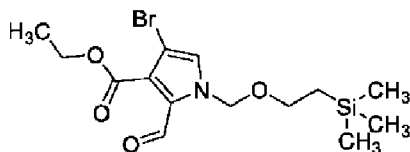


10 ETAPA 1: 2-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



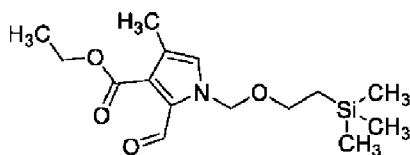
15 A una solución de 2-formil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (501 mg, 3,00 mmol) en DMF (7493 µl), se añadió hidruro de sodio (180 mg, 4,50 mmol). La mezcla se agitó durante 1 horas. A continuación, (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (532 µl, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora más, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (766 mg, 86 %).

20 ETAPA 2: 4-bromo-2-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



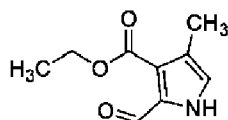
25 A una solución de 2-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (766 mg, 2,58 mmol) en acetonitrilo (6,439 ml), se añadió *N*-bromosuccinimida (458 mg, 2,58 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 30 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de aceite (542 mg, 56 %).

30 ETAPA 3: 2-formil-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



35 Una solución de 4-bromo-2-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (542 mg, 1,440 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (401 µl, 2,88 mmol), SPhos G1, aducto de éter metil-*t*-butílico (110 mg, 0,144 mmol) y fosfato potásico (917 mg, 4,32 mmol) en THF (6,858 ml) y agua (343 µl) se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró sobre Celite® y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 40 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título en forma de aceite (379 mg, 84 %).

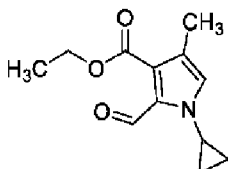
40 ETAPA 4: 2-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 2-formil-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (369 mg, 1,185 mmol)

en DCM (11,8 ml), se añadió dietil-eterato de trifluoruro de boro (439 μ l, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con agua y solución saturada de NaHCO_3 y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para obtener un sólido de color rojo claro. El sólido se disolvió en etanol (9,272 ml) y agua (1,854 ml). Se añadió carbonato potásico (1,538 g, 11,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se tomó en EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (194 mg, 96 %).

ETAPA 5: 1-ciclopropil-2-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

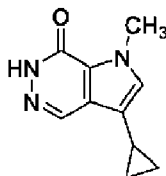


Una solución de 2-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (184 mg, 1,016 mmol), ácido ciclopropilborónico (262 mg, 3,05 mmol), Na_2CO_3 (323 mg, 3,05 mmol), acetato de cobre (II) (277 mg, 1,523 mmol) y 2,2'-bipiridina (238 mg, 1,523 mmol) en DCE (5,078 ml) se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre Celite® y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con del 0 al 80 % de EtOAc en heptanos, para dar el compuesto del título (137 mg, 61 %).

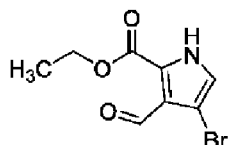
ETAPA 6: 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona

Una solución de 1-ciclopropil-2-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (127 mg, 0,574 mmol) e hidrato de hidrazina (255 μ l, 2,87 mmol) en ácido acético (1,435 ml) se calentó a 80 °C durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre DCM y solución acuosa de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 59 %).

PREPARACIÓN 32: 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona

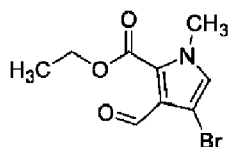


ETAPA 1: 4-bromo-3-formil-1*H*-pirrole-2-carboxilato de etilo



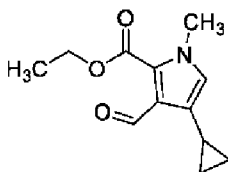
A una solución enfriada con hielo de 3-formil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (702 mg, 4,20 mmol) en ácido acético (11,2 ml) y dioxano (5,599 ml), se añadió *N*-bromosuccinimida (860 mg, 4,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 horas y después se repartió entre salmuera y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con solución ac. saturada de Na_2CO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con DCM al 0-5% en EtOAc, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (348 mg, 34 %).

ETAPA 2: 4-bromo-3-formil-1-metil-1*H*-pirrole-2-carboxilato de etilo



Se enfrió a 0 °C una solución de 4-bromo-3-formil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (305 mg, 1,240 mmol) en DMF (4,958 ml). Se añadió hidruro sódico (99 mg, 2,479 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (116 μ l, 1,859 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA y se diluyó con agua. Se aisló un precipitado por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido (160 mg, 50 %).

ETAPA 3: 4-ciclopropil-3-formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

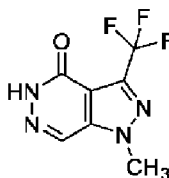


Una solución de 4-bromo-3-formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (160 mg, 0,615 mmol), ácido ciclopropilborónico (106 mg, 1,230 mmol), SPhos G1, aducto de éter metil-*t*-butílico (23,40 mg, 0,031 mmol), y fosfato potásico (392 mg, 1,846 mmol) en tolueno (1,465 ml) y agua (73,2 µl) se calentó a 130 °C durante 1 hora y después se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (39 mg, 29 %).

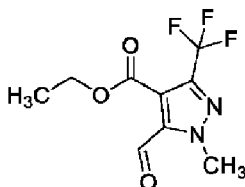
ETAPA 4: 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona

Una solución de 4-ciclopropil-3-formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (39 mg, 0,176 mmol) e hidrato de hidrazina (47,0 µl, 0,529 mmol) en ácido acético (881 µl) se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (30 mg, 90 %).

PREPARACIÓN 33: 1-metil-3-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona



ETAPA 1: 5-formil-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



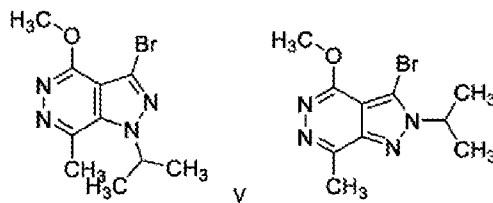
Una solución de *n*-butilitio 2,5 M en hexanos (1,58 ml, 3,96 mmol), se añadió gota a gota mediante una jeringa a una solución agitada de diisopropilamina (565 µl, 3,96 mmol) en THF anhidro (2,57 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 minutos y después a 0 °C durante 30 minutos. La solución de LDA resultante se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,80 mmol) en THF (2,57 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos y después se añadió gota a gota DMF (1,12 ml, 14,4 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de 1 hora a 20 °C, la mezcla de reacción se vertió en una solución rápidamente agitada de solución ac. saturada de NH₄Cl. El producto se extrajo con EtOAc (x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. saturada de NH₄Cl, y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El sobrenadante se decantó del agente desecante y los disolventes se eliminaron al vacío. El aislado en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un sistema de purificación automatizado ISCO®, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-20 % en heptanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y combinaron, se concentraron en un rotavapor a 35 °C y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (300 mg, 67 %).

ETAPA 2: 1-metil-3-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

A un matraz cargado con 5-formil-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 1,20 mmol) en EtOH/HOAc (10:1 v/v, 4,00 ml), se añadió hidrato de hidrazina (174 µl, 3,60 mmol) gota a gota a temperatura ambiente con agitación. El matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20,5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración al vacío sobre un embudo fritado para dar el compuesto del título en forma de blanco, sólido cristalino (196 mg, 75 %).

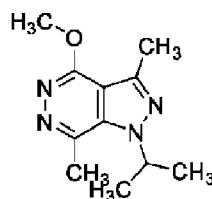
PREPARACIÓN 34: 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona

ETAPA 1: 3-bromo-1-isopropil-4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina y 3-bromo-2-isopropil-4-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



A una solución de 3-bromo-4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (1,00 g, 4,11 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron 2-yodopropano (2,79 g, 16,44 mmol, 1,64 ml) y K_2CO_3 (1,70 g, 12,33 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas y después se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (de 5:1 a 1:1) para dar una mezcla de los compuestos del título en forma de un sólido blanco (220 mg).

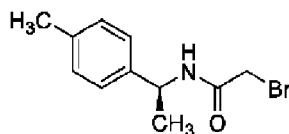
ETAPA 2: 1-isopropil-4-metoxi-3,7-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina



A una solución de 3-bromo-1-isopropil-4-metoxi-7-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina y 3-bromo-2-isopropil-4-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (1 g) en tolueno (6 ml) y agua (1 ml) se añadieron ácido metilborónico (314,9 mg, 5,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (286,4 mg, 350,71 μ mol) y Cs_2CO_3 (3,43 g, 10,53 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (x 3) y después se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 12 g SepaFlash®) eluyendo con un gradiente de 0-45 % de EtOAc en éter de petróleo. El producto en bruto se trituró con ACN/DMSO (20:1, 10 ml) en un baño de hielo seco/acetona y después se filtró a temperatura subambiental. La torta de filtración se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg).

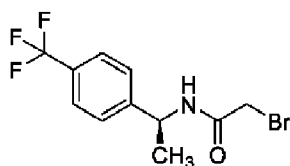
ETAPA 3: 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona. A una solución de 1-isopropil-4-metoxi-3,7-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina (250 mg, 1,13 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió HCl (4 M, 10,00 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (172 mg, 72 %).

PREPARACIÓN 35: (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



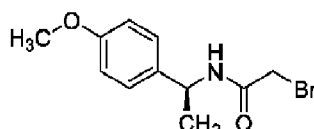
A una solución de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina (16,32 ml, 111 mmol) y Et_3N (15,46 ml, 111 mmol) en DCM (185 ml) a -10 °C se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (9,66 ml, 111 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se dispersó en hexanos (200 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26,97 g, 95 %).

PREPARACIÓN 36: (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



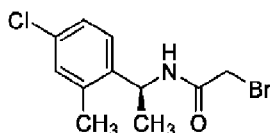
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina (21,00 g, 111 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (30,4 g, 88 %).

PREPARACIÓN 37: (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



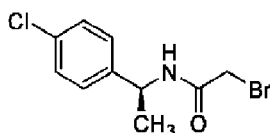
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina (48,8 ml, 331 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (84,7 g, 94 %).

PREPARACIÓN 38: (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-cloro-2-metilfenil)etil)acetamida



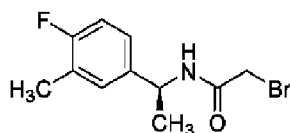
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(4-cloro-2-metilfenil)etan-1-amina (700 mg, 4,13 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco (670 mg, 56 %).

PREPARACIÓN 39: (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-clorodenil)etil)acetamida



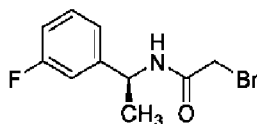
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(4-clorofenil)etan-1-amina (5,68 ml, 40,5 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (10,1 g, 90 %).

PREPARACIÓN 40: (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)etanamina (700 mg, 4,57 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,1 g, 88 %).

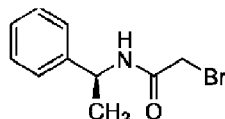
PREPARACIÓN 41: (S)-2-bromo-*N*-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(3-fluorofenil)etanamina (700 mg,

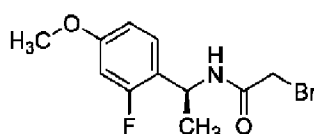
5,03 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido rosa (1,1 g, 86 %).

PREPARACIÓN 42: (S)-2-bromo-*N*-(1-feniletil)acetamida



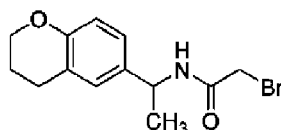
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-feniletan-1-amina (5,32 ml, 41,3 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color tostado (8,8 g, 88 %).

PREPARACIÓN 43: (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida



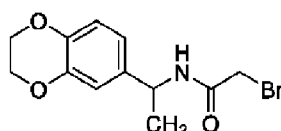
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando (S)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanamina (6,338 g, 37,5 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color tostado (7,5 g, 69 %).

PREPARACIÓN 44: 2-bromo-*N*-(1-(croman-6-il)etil)acetamida



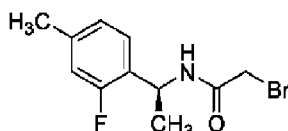
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando 1-(croman-6-il)etan-1-amina (700 mg, 3,95 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite pardo (829 mg, 70 %).

PREPARACIÓN 45: 2-bromo-*N*-(1-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)etil)acetamida



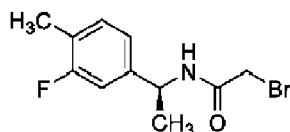
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 35, utilizando 1-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (600 mg, 3,35 mmol) en lugar de (S)-1-(*p*-tolil)etanamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (590 mg, 59 %).

PREPARACIÓN 46: (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



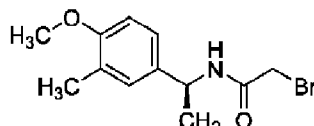
A una solución de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl (10 g, 52,7 mmol) y Et₃N (14,70 ml, 105 mmol) en DCM (88 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (4,58 ml, 52,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sumergió en hexanos (200 ml), se agitó durante 3 horas y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,37 g, 86 %).

PREPARACIÓN 47: (S)-2-bromo-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



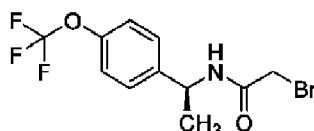
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl (4 g, 21,09 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (5,14 g, 89 %).

PREPARACIÓN 48: (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxi-3-metilfenil)etil)acetamida



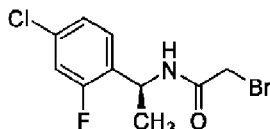
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(4-metoxi-3-metilfenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,47 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido pardo (260 mg, 26 %).

PREPARACIÓN 49: (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



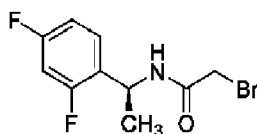
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etan-1-amina, HCl (5 g, 20,69 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (4,87 g, 72 %).

PREPARACIÓN 50: (S)-2-bromo-N-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)acetamida



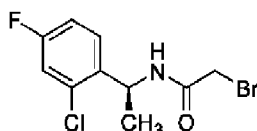
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,33 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (660 mg, 67 %).

PREPARACIÓN 51: (S)-2-bromo-N-(1-(2,4-difluorofenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,62 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (439 mg, 44 %).

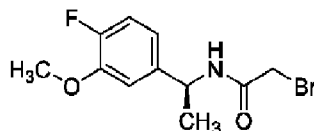
PREPARACIÓN 52: (S)-2-bromo-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina,

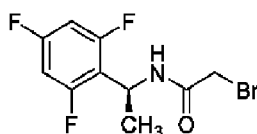
HCl (723 mg, 3,44 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (424 mg, 42 %).

PREPARACIÓN 53: (S)-2-bromo-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)acetamida



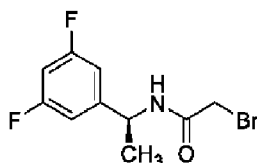
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanamina, HCl (1 g, 4,86 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (639 mg, 45 %).

PREPARACIÓN 54: (S)-2-bromo-N-(1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)acetamida



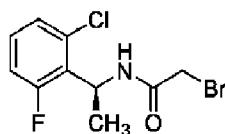
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,31 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite naranja (596 mg, 61 %).

PREPARACIÓN 55: (S)-2-bromo-N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida



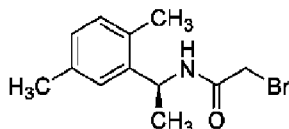
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(3,5-difluorofenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,62 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (594 mg, 59 %).

PREPARACIÓN 56: (S)-2-bromo-N-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)acetamida



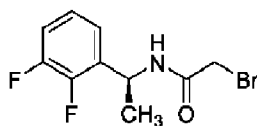
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(2-cloro-6-fluorofenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,33 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (800 mg, 82 %).

PREPARACIÓN 57: (S)-2-bromo-N-(1-(2,5-dimetilfenil)etil)acetamida



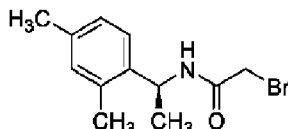
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(2,5-dimetilfenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,77 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido pardo (620 mg, 61 %).

PREPARACIÓN 58: (S)-2-bromo-N-(1-(2,3-difluorofenil)etil)acetamida



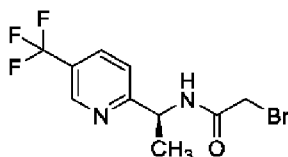
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(2,3-difluorofenil)etanamina, HCl (700 mg, 3,62 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (595 mg, 59 %).

PREPARACIÓN 59: (S)-2-bromo-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)acetamida



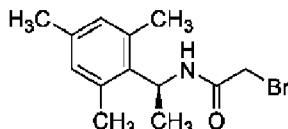
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando clorhidrato de (S)-1-(2,4-dimetilfenil)etan-1-amina (1 g, 5,39 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (500 mg, 34 %).

PREPARACIÓN 60: (S)-2-bromo-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



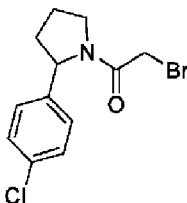
El compuesto del título se preparó como en la PREPARACIÓN 46, utilizando (S)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etanamina, HCl (500 mg, 2,206 mmol) en lugar de (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etan-1-amina, HCl. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite verde (412 mg, 60 %).

PREPARACIÓN 61: (S)-2-bromo-N-(1-mesitiletil)acetamida



A una solución de (S)-1-mesitiletan-1-amina, HCl (0,300 g, 1,502 mmol) y Et₃N (0,419 ml, 3,00 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (0,130 ml, 1,502 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y después se inactivó con solución ac. saturada de NH₄Cl y se dejó calentar hasta 20 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (45 ml), se lavó con solución ac. saturada de NH₄Cl (50 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía (columna de gel de sílice de 40 g) eluyendo con del 0 al 50 % de EtOAc en heptano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (268 mg, 63 %).

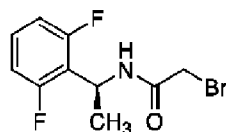
PREPARACIÓN 62: 2-bromo-1-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona



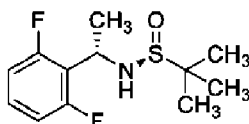
A una solución de 2-(4-clorofenil)pirrolidina (1,7 g, 9,36 mmol) y Et₃N (1,304 ml, 9,36 mmol) en DCM (15,60 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (0,813 ml, 9,36 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se disolvió en DCM y se purificó mediante el sistema de purificación automatizado ISCO®, eluyendo con del 0 al 20 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria a 35 °C. El producto se secó al vacío para dar el

compuesto del título en forma de aceite incoloro (2,62 g, 93 %).

PREPARACIÓN 63: (S)-2-bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)etil)acetamida

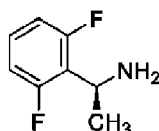


ETAPA 1: (S)-N-((S)-1-(2,6-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una solución de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,64 g, 54,8 mmol), tetraetoxititanio (25,00 g, 110 mmol) y THF (110 ml) a TA, se añadió 1-(2,6-difluorofenil)etanona (10,27 g, 65,8 mmol). La solución se agitó a 75 °C durante la noche y se dejó enfriar a TA. La solución se enfrió a -45 °C en un baño de hielo seco/ACN/acetona, se añadió gota a gota a una suspensión de tetrahidrobórato sódico (8,29 g, 219 mmol) y THF (60 ml) a -45 °C, y se calentó a TA durante varias horas. Después de agitar a TA durante 48 horas, la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota MeOH (20 ml) hasta que cesó la evolución del gas. La solución se dejó calentar hasta TA y se añadió NaCl acuoso saturado (unos 100 ml). La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se disolvió en DCM y se purificó mediante el sistema de purificación automatizado ISCO®, eluyendo con EtOAc del 0 al 70 % en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria a 35 °C. El producto se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite claro (7,45 g, 52 %).

ETAPA 2: (S)-1-(2,6-difluorofenil)etan-1-amina

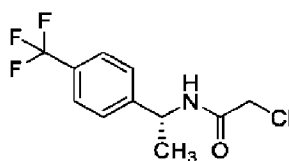


A una solución de (S)-N-((S)-1-(2,6-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (365 mg, 1,397 mmol) en metanol (2,793 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (1,397 ml, 5,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se concentró al vacío para obtener una sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido blanco (271 mg, 1,3996 mmol). El sólido se disolvió en THF (6 ml) y se añadió Et₃N (0,2 ml, 1,4 mmol). El precipitado blanco resultante se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar la base libre del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (108 mg, 49 %).

ETAPA 3: (S)-2-bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)etil)acetamida

A una solución de (S)-1-(2,6-difluorofenil)etan-1-amina (4,005 g, 25,5 mmol) y Et₃N (3,55 ml, 25,5 mmol) en DCM (42,5 ml) a -10 °C se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (2,220 ml, 25,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto resultante se disolvió en DCM y se purificó mediante el sistema de purificación automatizado ISCO®, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 % en heptano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria a 35 °C. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (3,204 g, 45,2 %).

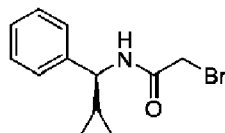
PREPARACIÓN 64: (R)-2-cloro-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con (R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (2,0 g, 10,57 mmol), Et₃N (1,474 ml, 10,57 mmol) y ACN (20 ml), se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,841 ml, 10,57 mmol) a una

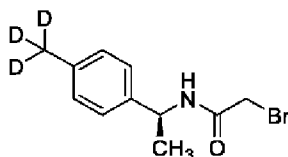
temperatura inferior a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó de 0 a 5 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El sólido resultante se sumergió en heptano (20 ml) a temperatura ambiente y se filtró. La torta filtrada se lavó con heptano (5 ml x 2) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,51 g, 89 %).

PREPARACIÓN 65: (S)-2-bromo-N-(ciclopropil(fenil)metil)acetamida

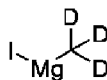


A una solución de clorhidrato de (S)-ciclopropil(fenil)metanamina (0,9743 g, 5,30 mmol) y Et₃N (1,479 ml, 10,61 mmol) en DCM (20,4 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (0,462 ml, 5,30 mmol) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después se inactivó con agua (20 ml). El sistema bifásico se transfirió a un embudo separador y se separaron las dos capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml y luego 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como sólido de color naranja pálido (1,3686 g, 96 %).

PREPARACIÓN 66: (S)-2-bromo-N-(1-(4-(metil-d₃)fenil)etil)acetamida

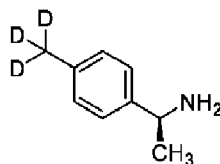


ETAPA 1: yoduro de (metil-d₃)magnesio



A una suspensión de Mg (3,27 g, 134,52 mmol) e I₂ (131,32 mg, 517,39 µmol, 104,22 µl) en Et₂O (25 ml), se añadió gota a gota una solución de yodometano-d₃ (15 g, 103,48 mmol, 6,44 ml) en Et₂O (75 ml) a 15 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 horas para dar el compuesto del título en forma de una solución 0,97 M en Et₂O (100 ml).

ETAPA 2: (S)-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-amina

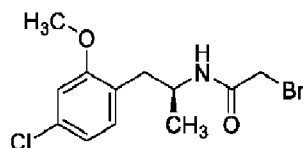


A una solución de (S)-1-(4-bromofenil)etan-1-amina (4,5 g, 22,49 mmol, 3,24 ml) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3,67 g, 4,50 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota yoduro de (metil-d₃)magnesio (0,97 M, 100 ml, 4,31 eq) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas y después se inactivó con HCl (0,5 M, 300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se ajustó a pH 9 con Na₂CO₃ y se extrajo con DCM/MeOH (300 ml x 3, 10:1). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,5 g, 80 %).

ETAPA 3: (S)-2-bromo-N-(1-(4-(metil-d₃)fenil)etil)acetamida

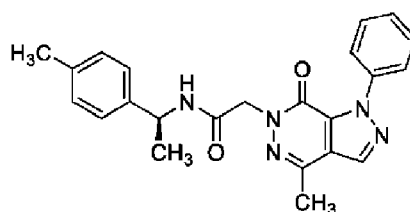
A una solución de (S)-1-(4-(metil-d₃)fenil)etan-1-amina (2,5 g, 18,09 mmol) y Et₃N (5,49 g, 54,26 mmol, 7,55 ml) en DCM (50 ml), se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (4,38 g, 21,70 mmol, 1,89 ml, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y después se lavó con HCl (1,5 M, 50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna ISCO® de 40 g SepaFlash®) eluyendo con un gradiente de 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,11 g, 57 %).

PREPARACIÓN 67: (S)-2-bromo-N-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)acetamida



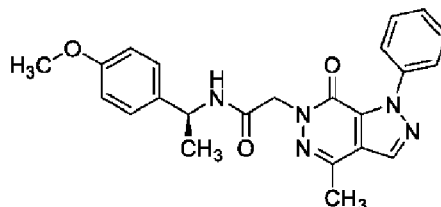
A una solución de clorhidrato de (S)-1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-amina (400 mg, 1,694 mmol) y Et₃N (472 µl, 3,39 mmol) en DCM (2823 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (147 µl, 1,694 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sumergió en heptanos (20 ml), se agitó durante 60 horas y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (349 mg, 64 %).

EJEMPLO 1: (S)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



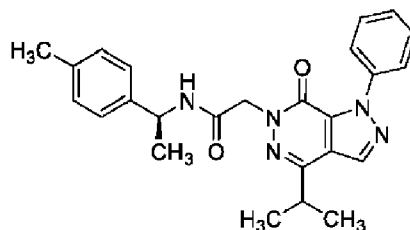
A una solución de (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida (30 mg, 0,117 mmol) en DMF (586 µl), se añadió 4-metil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (29,1 mg, 0,129 mmol) y K₂CO₃ (32,4 mg, 0,234 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas y después se vertió en DMF, se filtró a través de un filtro hidrófilo de PTFE de 0,45 µm (Millipore® Millex-LCR) y se purificó por HPLC preparativa (método A). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se condensaron en un rotavapor a 45 °C y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,5 mg, 27 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 4,73 (s, 2 H), 4,87 (quin, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,46-7,58 (m, 3 H), 7,64-7,69 (m, 2 H), 8,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,48-8,51 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 402,2.

EJEMPLO 2: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 1, utilizando 4-metil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (28 mg, 62 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29-1,36 (m, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,69-3,75 (m, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 4,86 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,81-6,88 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 7,45-7,57 (m, 3 H), 7,62-7,71 (m, 2 H), 8,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,46-8,50 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418,2.

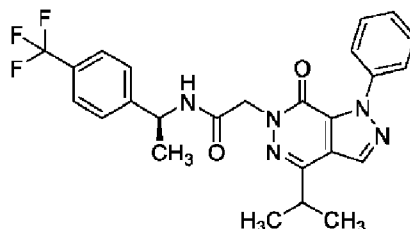
EJEMPLO 3: (S)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 1, utilizando 4-isopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (37 mg, 55 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30-1,37 (m, 10 H), 2,24-2,29 (m, 3 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 4,71-4,76 (m, 2 H), 4,89 (quin, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,46-7,57 (m, 3 H), 7,63-7,68 (m, 2

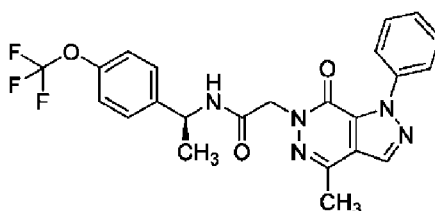
H), 8,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 430,3.

EJEMPLO 4: (S)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



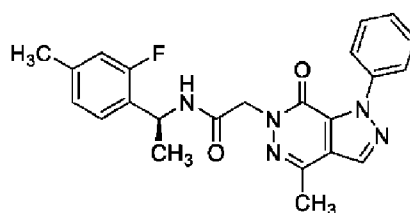
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 1, utilizando 4-isopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (51 mg, 81 %). RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (dd, $J = 6,8, 4,9$ Hz, 6 H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,98 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,47-7,57 (m, 5 H), 7,63-7,67 (m, 4 H), 8,59-8,65 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 484,2.

EJEMPLO 5: (S)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



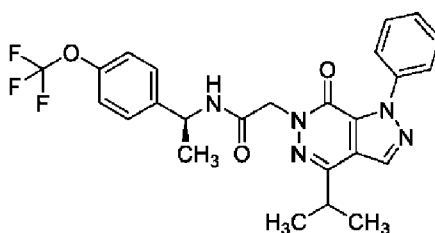
A un vial que contenía 4-metil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (30 mg, 0,133 mmol) en DMF (553 μ l), se añadieron (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida (40,1 mg, 0,111 mmol) y K_2CO_3 (18,33 mg, 0,133 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. Después de enfriar, se añadió HCl 1 M (200 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28,4 mg, 55 %). RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,49 (d, $J = 7,32$ Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,88 (s, 2 H), 5,07 (c, $J = 7,00$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H), 7,42-7,57 (m, 6 H), 7,66-7,72 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 472,3.

EJEMPLO 6: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida



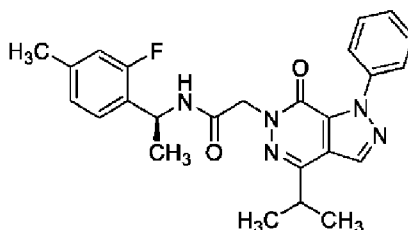
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 5, utilizando 4-metil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (36 mg, 79 %). RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,86-4,88 (m, 2 H), 5,23 (d, $J = 7,08$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 12,20$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,05$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 7,48-7,55 (m, 3 H), 7,66-7,70 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,3.

EJEMPLO 7: (S)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



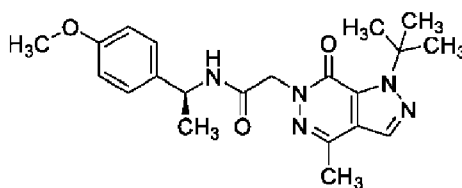
A un vial se añadió 4-isopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (0,025 g, 0,096 mmol), (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida (0,03 g, 0,092 mmol) y K₂CO₃ (0,036 g, 0,263 mmol) en DMF (0,438 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA y después se añadieron HCl 1 N (1 ml) y metanol (1 ml). El material en bruto se purificó por HPLC (Método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,0 mg, 21%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (dd, J = 7,08, 4,15 Hz, 6 H), 1,47 (d, J = 7,32 Hz, 3 H), 3,27 (sept, J = 6,92 Hz, 1 H), 4,82-4,96 (m, 2 H), 5,14 (quin, J = 7,08 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,81 Hz, 2 H), 7,29-7,33 (m, 2 H), 7,46-7,58 (m, 3 H), 7,63-7,70 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 500,3.

EJEMPLO 8: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida



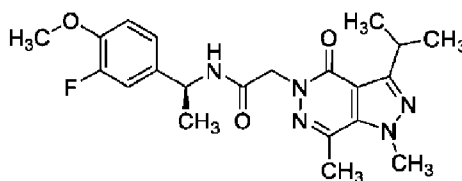
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 7, utilizando 4-isopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (9 mg, 20 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (dd, J = 6,83, 2,93 Hz, 6 H), 1,46 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,27 (sept, J = 6,92 Hz, 1 H), 4,73-4,98 (m, 2 H), 5,23 (quin, J = 7,32 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 6,77-6,92 (m, 2 H), 7,12 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,43-7,56 (m, 3 H), 7,66-7,71 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 448,4.

EJEMPLO 9: (S)-2-(1-(terc-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 7, utilizando 1-(terc-butil)-4-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (20 mg, 45 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 1,81 (s, 9 H), 2,50 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,80-4,92 (m, 2 H), 5,09 (quin, J = 7,20 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 6,74-6,86 (m, 2 H), 7,15-7,24 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 398,3.

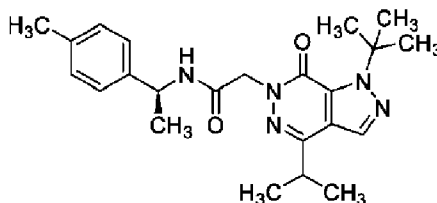
EJEMPLO 10: (S)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-2-(3-isopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5(4H)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 7, utilizando 3-isopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un

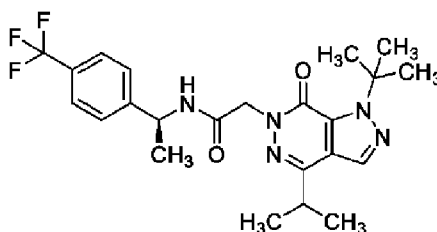
sólido blanco (11 mg, 30 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (d, $J = 6,83$ Hz, 6 H) 1,43 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 3,57 (quin, $J = 6,96$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,17 (s, 3 H), 4,73-4,89 (m, 2 H), 4,99-5,09 (m, 1 H), 6,68 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 6,86 (t, $J = 8,79$ Hz, 1 H), 6,94-7,03 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,3.

- 5 EJEMPLO 11: (S)-2-(1-(*terc*-butil)-4-isopropil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



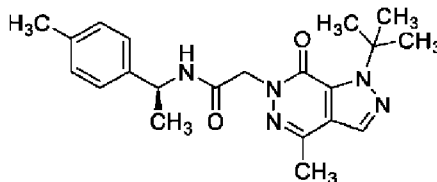
- 10 A una solución de (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida (40 mg, 0,156 mmol) en DMF (781 μl), se añadió 1-(*terc*-butil)-4-isopropil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (36,6 mg, 0,156 mmol) y K_2CO_3 (43,2 mg, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas y después se diluyó en DMF, se filtró a través de un filtro hidrófilo de PTFE de 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) y se purificó por HPLC preparativa (método A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron en un rotavapor a 45 $^\circ\text{C}$ y se secaron al vacío para dar el
- 15 compuesto del título en forma de un sólido blanco (48,4 mg, 76 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 (dd, $J = 6,8$, 3,4 Hz, 6 H), 1,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,75 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 4,71-4,80 (m, 2 H), 4,90 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,3.

- 20 EJEMPLO 12: (S)-2-(1-(*terc*-butil)-4-isopropil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



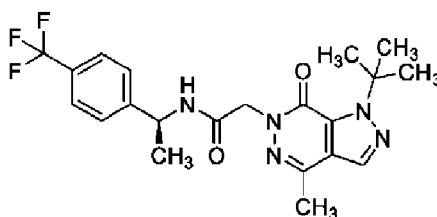
- 25 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-(*terc*-butil)-4-isopropil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (48 mg, 81 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,27 (dd, $J = 6,8$, 5,4 Hz, 6 H), 1,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,99 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464,3.

- 30 EJEMPLO 13: (S)-2-(1-(*terc*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



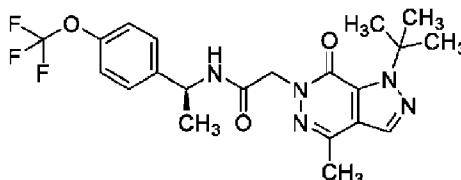
- 35 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-(*terc*-butil)-4-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (23 mg, 63 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 2,42-2,45 (m, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 4,89 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,10-8,14 (m, 1 H), 8,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,3.

- 40 EJEMPLO 14: (S)-2-(1-(*terc*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



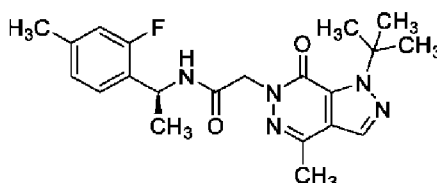
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-(*terc*-butil)-4-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (19 mg, 45 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 4,73-4,83 (m, 2 H), 4,99 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,2.

EJEMPLO 15: (S)-2-(1-(*terc*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



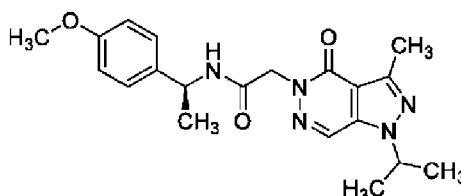
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-(*terc*-butil)-4-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (22 mg, 50 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 4,71-4,82 (m, 2 H), 4,95 (quin, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452,2.

EJEMPLO 16: (S)-2-(1-(*terc*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-(*terc*-butil)-4-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (21 mg, 54 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,76 (s, 2 H), 5,09 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,93-7,00 (m, 2 H), 7,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,11-8,14 (m, 1 H), 8,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,3.

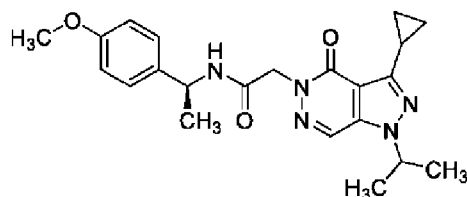
EJEMPLO 17: (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (16 mg, 56 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,65-4,76 (m, 2 H), 4,86 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,91-4,99 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 7,20-7,27 (m, 2 H), 8,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,2.

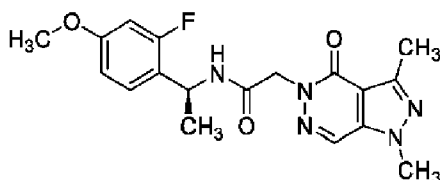
EJEMPLO 18: (S)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-

metoxifenil)etil)acetamida



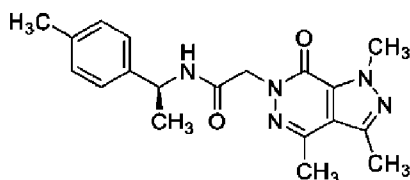
- 5 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (16 mg, 54 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,95-1,01 (m, 4 H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H), 2,39-2,45 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 4,65-4,77 (m, 2 H), 4,83-4,96 (m, 2 H), 6,85-6,89 (m, 2 H), 7,21-7,26 (m, 2 H), 8,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,2.

10 EJEMPLO 19: (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida



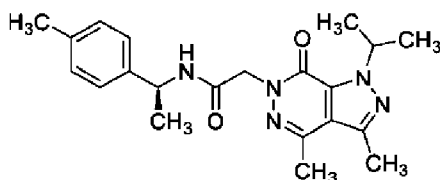
- 15 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (14 mg, 44 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,67-4,76 (m, 2 H), 5,06 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,74-6,80 (m, 2 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,2.

20 EJEMPLO 20: (S)-N-(1-(p-tolil)etil)-2-(1,3,4-trimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1,3,4-trimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (9 mg, 45 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 4,86 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,09-7,14 (m, 2 H), 7,17-7,21 (m, 2 H), 8,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,1.

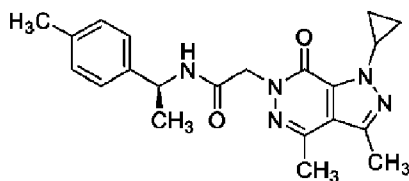
30 EJEMPLO 21: (S)-2-(1-isopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



- 35 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-isopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 73 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,43-2,45 (m, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 4,68 (s, 2 H), 4,86 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,50-5,58 (m, 1 H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,1.

40 EJEMPLO 22: (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-

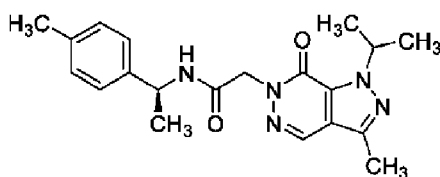
tolil)etil)acetamida



- 5 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (17 mg, 74 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00-1,06 (m, 2 H), 1,12-1,18 (m, 2 H), 1,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,56 (tt, $J = 7,6, 3,9$ Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,87 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,09-7,14 (m, 2 H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,1.

10

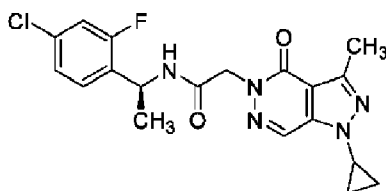
EJEMPLO 23: (S)-2-(1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (15 mg, 69 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 1,43 (d, $J = 6,83$ Hz, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,44-2,45 (m, 3 H), 4,74 (d, $J = 0,98$ Hz, 2 H), 4,87 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H), 5,49 (quin, $J = 6,83$ Hz, 1 H), 7,08-7,13 (m, 2 H), 7,16-7,21 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,51 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,1.

20

EJEMPLO 24: (S)-N-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida

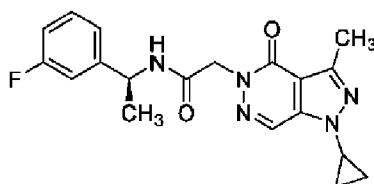


25

El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (17 mg, 83 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06-1,13 (m, 4 H), 1,34 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,83-3,88 (m, 1 H), 4,69-4,78 (m, 2 H), 5,03-5,10 (m, 1 H), 7,28 (dd, $J = 8,42, 2,07$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J = 10,25, 1,95$ Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,0.

30

EJEMPLO 25: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida

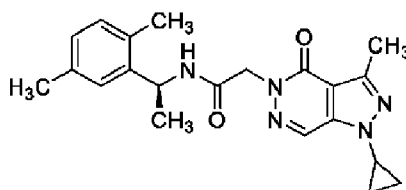


35

El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (18 mg, 85 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07-1,13 (m, 4 H), 1,35 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,83-3,89 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,92 (t, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 7,01-7,06 (m, 1 H), 7,12-7,17 (m, 2 H), 7,35 (td, $J = 8,05, 6,35$ Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,58 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,0.

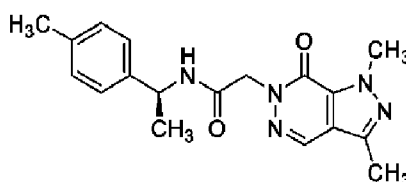
40

EJEMPLO 26: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2,5-dimetilfenil)etil)acetamida



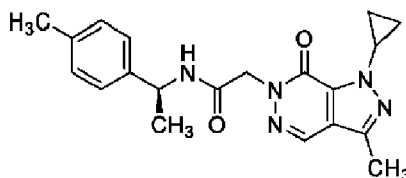
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2,5-dimetilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (14 mg, 66 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,04-1,12 (m, 4 H), 1,32 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,85 (tt, $J = 7,20, 3,66$ Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,82 (t, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 6,98-7,02 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 2 H), 8,44-8,50 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,1.

10 EJEMPLO 27: (S)-2-(1,3-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



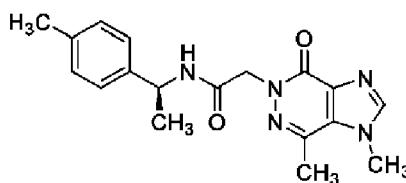
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12 mg, 60 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42-2,45 (m, 3 H), 4,17 (s, 3 H), 4,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 2 H), 4,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,0.

20 EJEMPLO 28: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



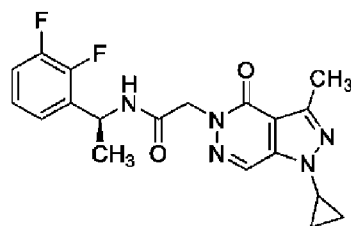
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (13 mg, 61 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,02-1,08 (m, 2 H), 1,14-1,19 (m, 2 H), 1,33 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,52 (tt, $J = 7,47, 3,87$ Hz, 1 H), 4,75 (d, $J = 1,71$ Hz, 2 H), 4,87 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,30$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 8,05$ Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 8,51 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,1.

30 EJEMPLO 29: (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



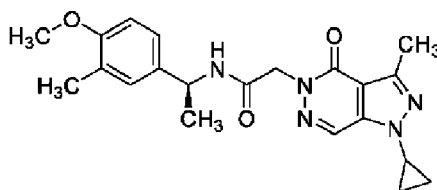
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (5 mg, 26 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,66-4,75 (m, 2 H), 4,86 (t, $J = 7,44$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,30$ Hz, 2 H), 7,18-7,21 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,46 (d, $J = 8,05$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,1.

40 EJEMPLO 30: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2,3-difluorofenil)etil)acetamida



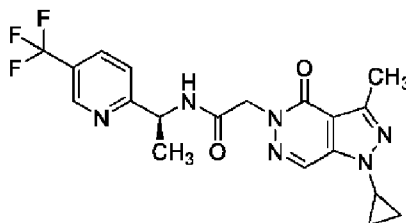
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2,3-difluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (16 mg, 74 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,06-1,13 (m, 4 H), 1,37 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,85 (tt, $J = 7,23, 3,75$ Hz, 1 H), 4,69-4,79 (m, 2 H), 5,12 (t, $J = 7,08$ Hz, 1 H), 7,16-7,24 (m, 2 H), 7,26-7,34 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,72 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,0.

EJEMPLO 31: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxi-3-metilfenil)etil)acetamida



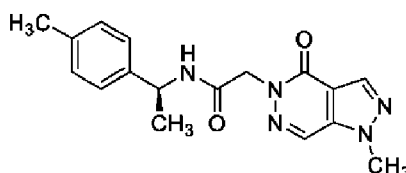
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxi-3-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12 mg, 57 %). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,0.

EJEMPLO 32: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 11, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12 mg, 28 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,07-1,13 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 7,08$ Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,82-3,88 (m, 1 H), 4,73-4,82 (m, 2 H), 5,00 (t, $J = 7,44$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 8,30, 2,44$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 8,88-8,91 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,0.

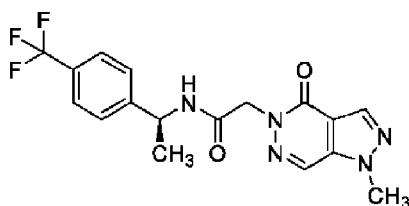
EJEMPLO 33: (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



A una solución de (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida (23,88 mg, 0,093 mmol) en DMF (466 μl), se añadieron 1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (14 mg, 0,093 mmol) y K_2CO_3 (25,8 mg, 0,186 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas y después se diluyó en DMF, se filtró a través de un filtro hidrófilo de PTFE de 0,45 μm (Millipore® Millex-LCR) y se purificó por HPLC (método B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron en un rotavapor a 45 $^\circ\text{C}$ y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,2 mg, 30 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,71-4,81 (m, 2 H), 4,88 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,19-7,23 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,3.

EJEMPLO 34:
(trifluorometil)fenil)etil)acetamida

(S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-



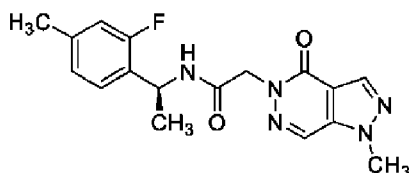
5

El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (13 mg, 37 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,75-4,85 (m, 2 H), 4,98 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,22 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,1.

10

EJEMPLO 35: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida

15

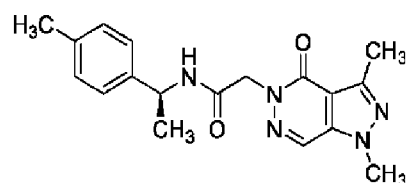


El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12 mg, 37 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,10 (s, 3 H), 4,73-4,83 (m, 2 H), 5,09 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,94-7,03 (m, 2 H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 8,57-8,63 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,2.

20

EJEMPLO 36: (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida

25



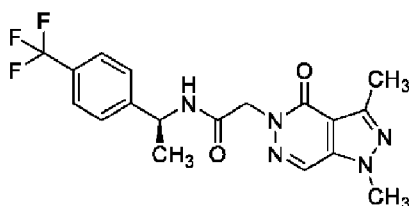
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (11 mg, 47 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,67-4,77 (m, 2 H), 4,88 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 8,46-8,51 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,2.

30

EJEMPLO 37:
(trifluorometil)fenil)etil)acetamida

35

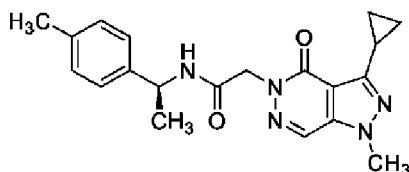
(S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (9 mg, 36 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,39 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,70-4,82 (m, 2 H), 4,98 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,52-7,59 (m, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,47-8,51 (m, 1 H), 8,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,2.

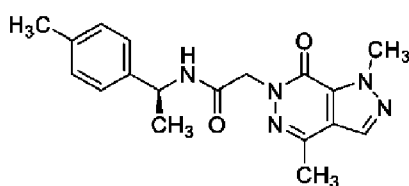
40

EJEMPLO 38: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



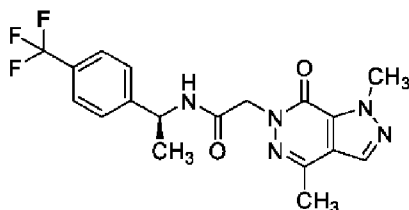
5 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (8 mg, 37 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 366,2.

10 EJEMPLO 39: (S)-2-(1,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



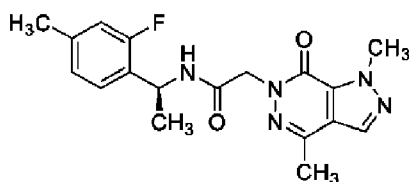
15 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (7 mg, 44 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,26-2,29 (m, 3 H), 2,42-2,44 (m, 3 H), 4,26 (s, 3 H), 4,63-4,77 (m, 2 H), 4,88 (quin, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 340,1.

20 EJEMPLO 40: (S)-2-(1,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



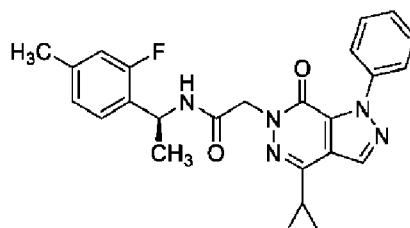
25 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (8 mg, 39 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,26 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 4,99 (quin, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,65-8,70 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 394,1.

30 EJEMPLO 41: (S)-2-(1,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



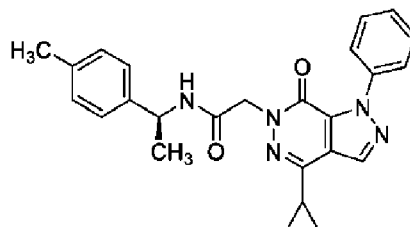
35 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 33, utilizando 1,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (6 mg, 37 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,41-2,43 (m, 3 H), 4,26 (s, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 5,09 (quin, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,94-7,02 (m, 2 H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,14-8,17 (m, 1 H), 8,57-8,62 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 358,1.

40 EJEMPLO 42: (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



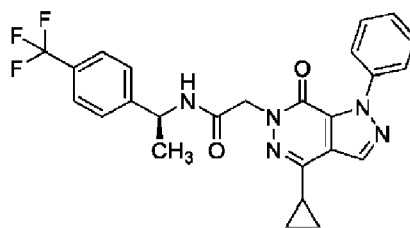
A una solución de (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida (32,6 mg, 0,119 mmol) en DMF (0,6 ml), se añadieron 4-ciclopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (30 mg, 0,119 mmol) y K₂CO₃ (32,9 mg, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28-45 °C durante 18 horas y después se diluyó en DMF, se filtró a través de un filtro hidrófilo de PTFE de 0,45 µm (Millipore® Millex-LCR) y se purificó por HPLC (método A). La fracción que contenía el producto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24,7 mg, 47 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 1,02-1,09 (m, 2 H), 1,09-1,17 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,83 Hz, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 4,70-4,90 (m, 2 H), 5,16-5,25 (m, 1H), 6,42-6,49 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,67-7,71 (m, 2H), 8,19 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 446,2.

EJEMPLO 43: (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



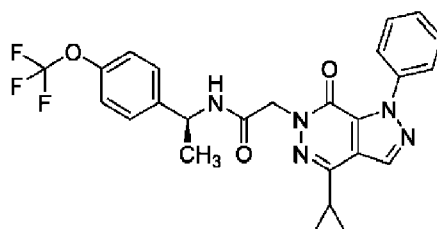
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 4-ciclopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (24,8 mg, 49 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428,3.

EJEMPLO 44: (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 4-ciclopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (16,8 mg, 29 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05-1,16 (m, 4 H), 1,47 (d, *J* = 7,32 Hz, 3 H), 2,13-2,21 (m, 1 H), 4,77-4,91 (m, 2 H), 5,11-5,19 (m, 1 H), 6,29-6,38 (m, 1 H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,46-7,57 (m, 5 H), 7,66-7,70 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482,3.

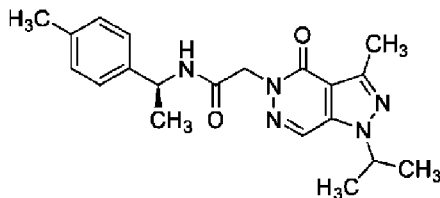
EJEMPLO 45: (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 4-ciclopropil-1-fenil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-

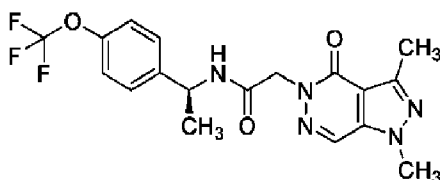
d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (21,7 mg, 37 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 498,2.

EJEMPLO 46: (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



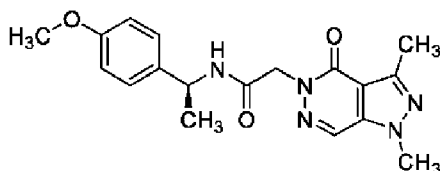
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (17,3 mg, 60 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,83 Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,63-4,72 (m, 1 H), 4,81-4,89 (m, 2 H), 5,11 (quin, J = 7,20 Hz, 1 H), 6,35 (s a, 1 H), 7,08-7,15 (m, 2 H), 7,15-7,21 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

EJEMPLO 47: (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



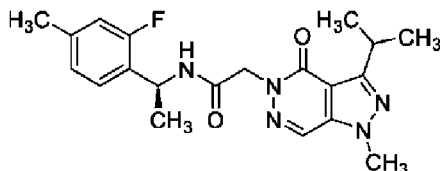
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (18,2 mg, 38 %). RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,49 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 4,86-4,89 (m, 2 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 7,41-7,48 (m, 2 H), 8,33-8,37 (m, 1 H), 8,68 (d, J = 7,32 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,1.

EJEMPLO 48: (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



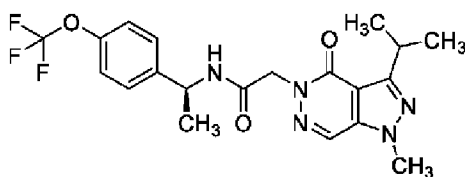
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12,2 mg, 43 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 356,2.

EJEMPLO 49: (S)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



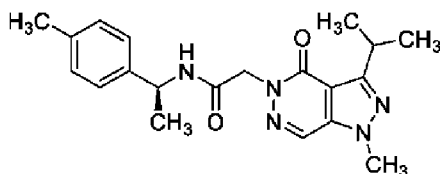
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (19,5 mg, 50 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,2.

EJEMPLO 50: (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



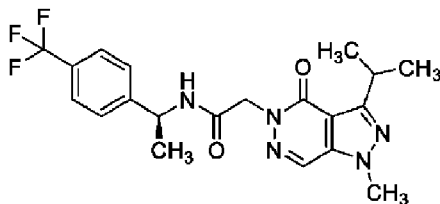
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (25,5 mg, 59 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,31-1,40 (m, 6 H), 1,47-1,52 (m, 3 H), 3,43-3,56 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,88 (d, $J = 2,44$ Hz, 2 H), 5,01-5,11 (m, 1 H), 7,18-7,26 (m, 2 H), 7,41-7,48 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,67 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,2.

EJEMPLO 51: (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



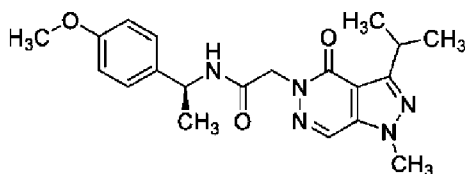
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (17,9 mg, 48 %). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,2.

EJEMPLO 52: (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



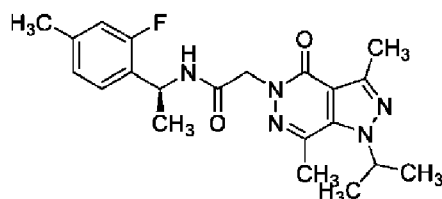
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (24,1 mg, 58 %). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,2.

EJEMPLO 53: (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



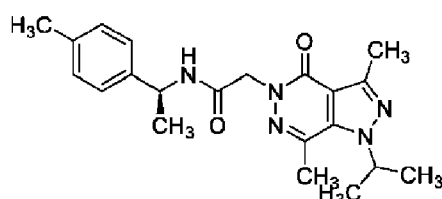
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 3-isopropil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (14,2 mg, 37 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,33-1,39 (m, 6 H), 1,45-1,50 (m, 3 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,83-4,89 (m, 2 H), 4,97-5,06 (m, 1 H), 6,82-6,91 (m, 2 H), 7,22-7,31 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,51 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,2.

EJEMPLO 54: (S)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



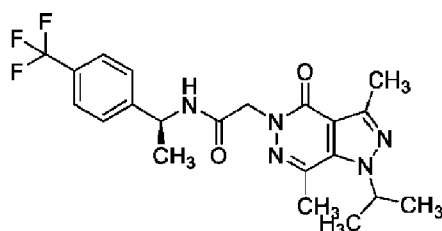
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (26,6 mg, 71 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 1,55 (d, $J = 6,35$ Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,65 (d, $J = 1,46$ Hz, 3 H), 4,76-4,89 (m, 2 H), 5,04-5,13 (m, 1 H), 5,19-5,26 (m, 1 H), 6,87 (d, $J = 11,72$ Hz, 1 H), 6,93-7,00 (m, 1 H), 7,23-7,30 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,2.

EJEMPLO 55: (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



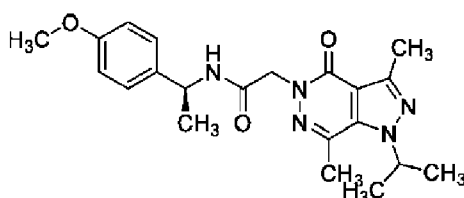
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (0,8 mg, 2 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 1,55 (d, $J = 6,35$ Hz, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 4,81 (d, $J = 9,76$ Hz, 2 H), 4,98-5,04 (m, 1 H), 5,06-5,13 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,81$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J = 8,30$ Hz, 2 H), 8,52 (d, $J = 6,83$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,2.

EJEMPLO 56: (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



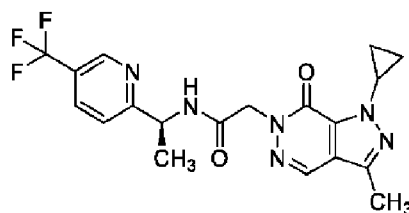
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (20,2 mg, 50 %). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,2.

EJEMPLO 57: (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



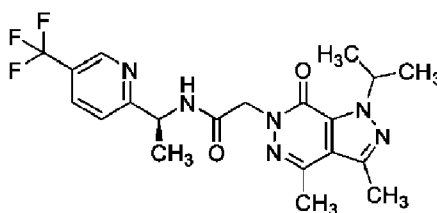
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (2,1 mg, 6 %). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,2.

EJEMPLO 58: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



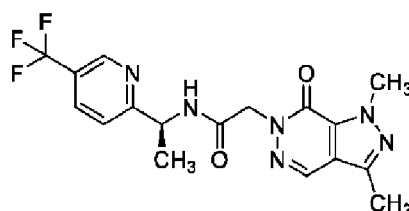
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (9,5 mg, 35 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 421,1.

EJEMPLO 59: (S)-2-(1-isopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



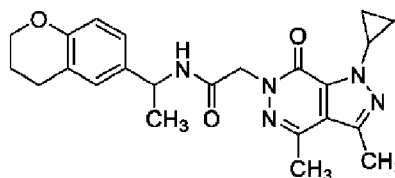
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-isopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (2,5 mg, 9 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48-1,55 (m, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,82-4,94 (m, 2 H), 5,21-5,31 (m, 1H), 5,61-5,72 (m, 1 H), 7,34-7,41 (m, 1 H), 7,42-7,48 (m, 1 H), 7,92-7,97 (m, 1 H), 8,73-8,78 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 437,1.

EJEMPLO 60: (S)-2-(1,3-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



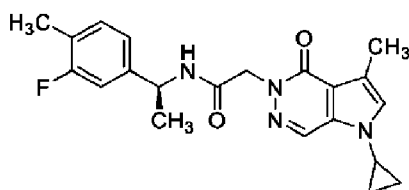
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1,3-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (4,0 mg, 16 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 395,1.

EJEMPLO 61: N-(1-(croman-6-il)etil)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida



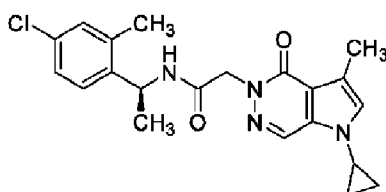
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y 2-bromo-N-(1-(croman-6-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (0,8 mg, 3 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 422,2.

EJEMPLO 62: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol-2-il)piridazin-5-il)-N-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (18,8 mg, 62 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,02-1,17 (m, 4 H), 1,45 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,23 (d, *J* = 1,76 Hz, 3 H), 2,46 (d, *J* = 0,88 Hz, 3 H), 3,39 (tt, *J* = 7,12, 3,67 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 14,68 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 14,81 Hz, 1 H), 5,09 (t, *J* = 7,28 Hz, 1 H), 6,64-6,75 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 0,88 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 10,85, 1,57 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7,84, 1,69 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 383,2.

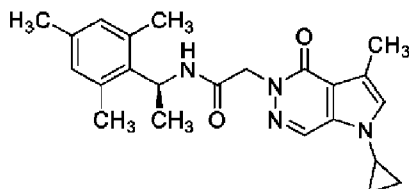
- 10 EJEMPLO 63: (*S*)-*N*-(1-(4-cloro-2-metilfenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetamida



- 15 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-cloro-2-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (22,7 mg, 72 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 399,1.

EJEMPLO 64: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-mesitiletil)acetamida

20

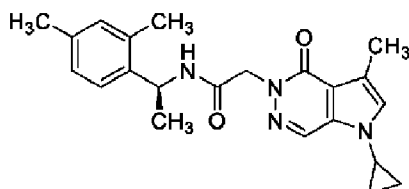


El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-mesitiletil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (20,2 mg, 65 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 0,98-1,07 (m, 2 H), 1,07-1,16 (m, 2 H), 1,46 (d, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 3,38 (tt, *J* = 7,11, 3,62 Hz, 1 H), 4,80-4,94 (m, 2 H), 5,51 (t, *J* = 7,28 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 6,96 (d, *J* = 6,65 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 393,2.

25

EJEMPLO 65: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)acetamida

30

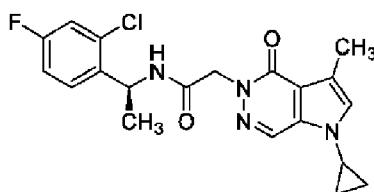


El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (19,9 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 379,2.

35

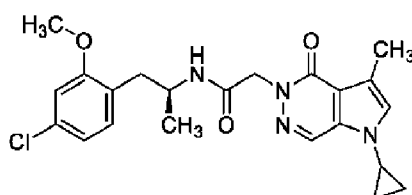
EJEMPLO 66: (*S*)-*N*-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetamida

40



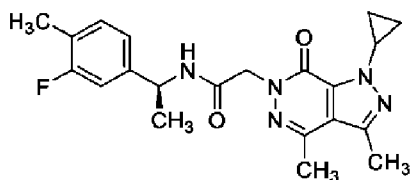
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (17,7 mg, 55 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 1,02-1,10 (m, 2 H), 1,10-1,18 (m, 2 H), 1,45 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H), 2,46 (d, *J* = 1,00 Hz, 3 H), 3,40 (tt, *J* = 7,12, 3,67 Hz, 1 H), 4,84-4,96 (m, 2 H), 5,34 (t, *J* = 7,15 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 8,28, 2,64 Hz, 1 H), 6,98 (d a, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 8,47, 2,57 Hz, 1 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 403,1.

- 10 EJEMPLO 67: (S)-*N*-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)acetamida



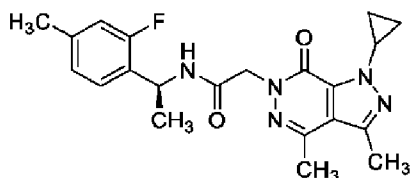
- 15 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (20,7 mg, 61 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 429,1.

- 20 EJEMPLO 68: (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



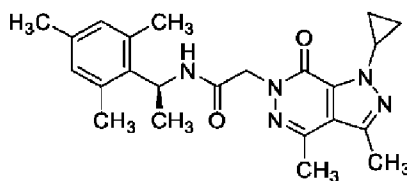
- 25 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (10,4 mg, 36 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 398,2.

- 30 EJEMPLO 69: (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



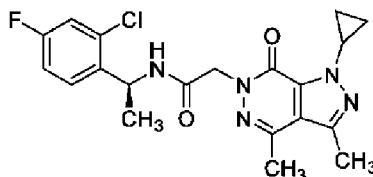
- 35 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (10,1 mg, 35 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 1,05-1,19 (m, 2 H), 1,30-1,41 (m, 2 H), 1,48 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,57 (tt, *J* = 7,59, 3,89 Hz, 1 H), 4,85 (c, *J* = 15,18 Hz, 2 H), 5,21-5,30 (m, 1 H), 6,61 (d a, *J* = 8,28 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 11,92 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 7,84 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 398,2.

- 40 EJEMPLO 70: (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-mesitiletil)acetamida



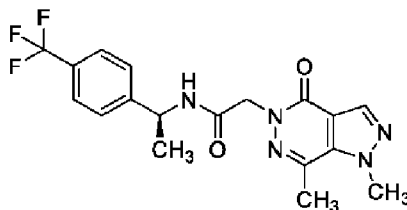
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-mesitiletil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (12,3 mg, 41 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,2.

EJEMPLO 71: (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida



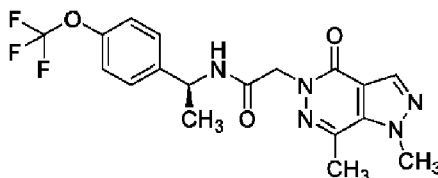
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 42, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (14,3 mg, 47 %). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 1,08-1,17 (m, 2 H), 1,28-1,41 (m, 2 H), 1,49 (d, J = 7,03 Hz, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,58 (tt, J = 7,58, 3,84 Hz, 1 H), 4,86 (c, J = 15,06 Hz, 2 H), 5,36 (quin, J = 7,06 Hz, 1 H), 6,62 (d a, J = 6,90 Hz, 1 H), 6,95 (td, J = 8,28, 2,64 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,41, 2,64 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,72, 6,09 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418,1.

EJEMPLO 72: (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



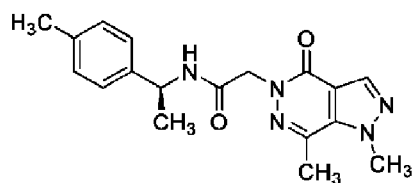
Un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora se cargó con K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol) y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (45 mg, 0,15 mmol). Se añadió una solución de 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (20 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h y después se filtró a través de una frita de 0,45 μm y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título (7,4 mg, 15 %). RMN de 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,52 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 4,89 (d, J = 3,42 Hz, 2 H), 5,07-5,14 (m, 1 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 8,14 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,1.

EJEMPLO 73: (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



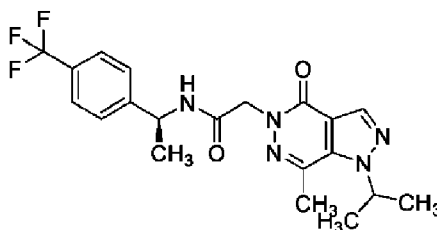
El compuesto del título (13,4 mg, 27 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. RMN de 1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,50 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 4,87 (d, J = 3,91 Hz, 2 H), 5,04-5,11 (m, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,79, 0,98 Hz, 2 H), 7,44-7,49 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,1.

EJEMPLO 74: (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



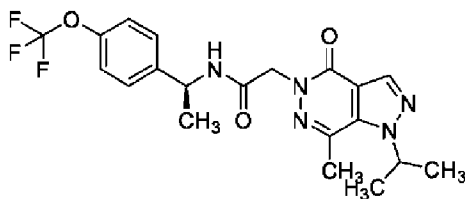
El compuesto del título (6,9 mg, 17 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 340,1.

EJEMPLO 75: (S)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



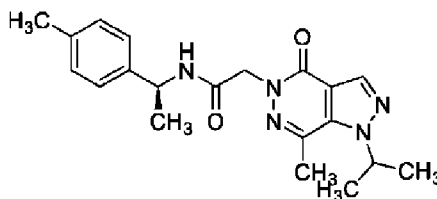
El compuesto del título (7,7 mg, 18 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-isopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 422,1.

EJEMPLO 76: (S)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



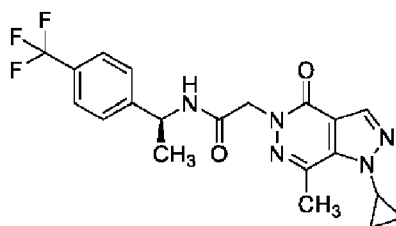
El compuesto del título (4,2 mg, 9,2 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-isopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 438,2.

EJEMPLO 77: (S)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



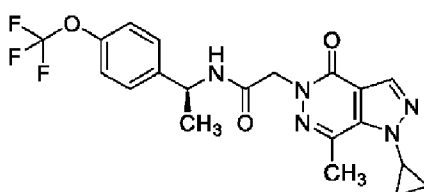
El compuesto del título (9,6 mg, 25 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-isopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,47 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6,83 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 4,86-4,88 (m, 2 H), 4,99-5,05 (m, 1 H), 5,15-5,24 (m, 1 H), 7,14 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 7,22-7,25 (m, 2 H), 8,18-8,22 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 368,2.

EJEMPLO 78: (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



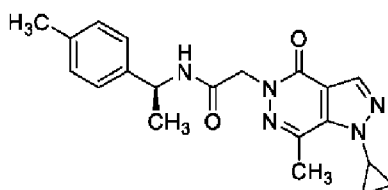
El compuesto del título (4,9 mg, 11 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-ciclopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,24 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 1,38 (s, 2 H), 1,51 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,96-4,04 (m, 1 H), 4,88 (d, $J = 2,53$ Hz, 2 H), 5,06-5,15 (m, 1 H), 7,52-7,57 (m, 2 H), 7,62 (s, 2 H), 8,08 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,4.

EJEMPLO 79: (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



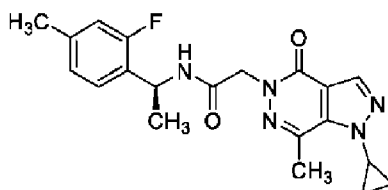
El compuesto del título (2,9 mg, 6,3 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-ciclopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,4.

EJEMPLO 80: (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



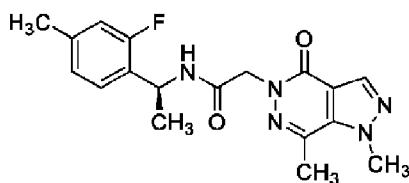
El compuesto del título (2,5 mg, 6,5 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-ciclopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,20-1,27 (m, 2 H), 1,36-1,40 (m, 2 H), 1,46 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,97-4,04 (m, 1 H), 4,98-5,05 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 7,83$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,08$ Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,4.

EJEMPLO 81: (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



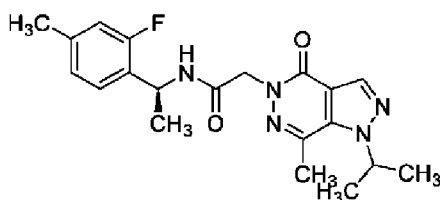
El compuesto del título (3,9 mg, 9,4 %) se preparó como en el EJEMPLO 72, utilizando 1-ciclopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,4.

EJEMPLO 82: (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



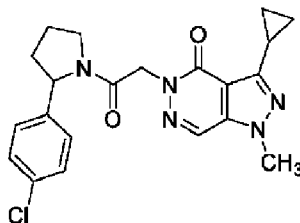
Se cargó un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación con K_2CO_3 (34 mg, 0,24 mmol) y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida (40 mg, 0,15 mmol). Se añadió una solución de 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (20 mg, 0,12 mmol) en NMP (0,5 ml) y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μ m y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,22 mg, 7,4 %). RMN de 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,43-1,45 (m, 3 H), 2,17 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 4,23 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 5,16-5,23 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 11,72 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,81 Hz, 2 H), 7,25 (t, J = 8,05 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,1.

EJEMPLO 83: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



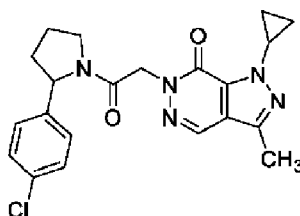
El compuesto del título (10,5 mg, 26 %) se preparó como en el EJEMPLO 82, utilizando 1-isopropil-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 1,63 (d, J = 6,83 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 4,84 (d, J = 2,93 Hz, 2H), 5,00-5,09 (m, 1 H), 5,18-5,27 (m, 1 H), 6,73-6,79 (m, 1 H), 6,80-6,84 (m, 1 H), 6,86-6,90 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,1.

EJEMPLO 84: 5-(2-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona



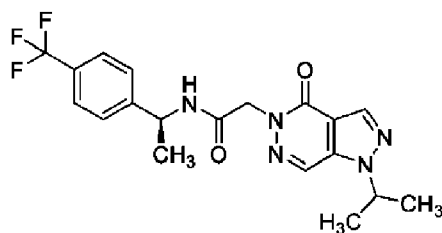
El compuesto del título (9,4 mg, 28 %) se preparó como en el EJEMPLO 82, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y 2-bromo-1-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

EJEMPLO 85: 6-(2-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona



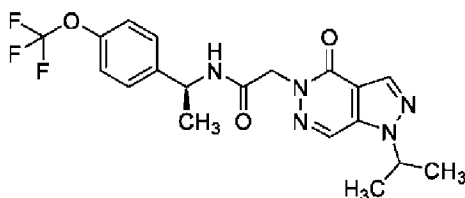
El compuesto del título (10 mg, 30 %) se preparó como en el EJEMPLO 82, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y 2-bromo-1-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

EJEMPLO 86: (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



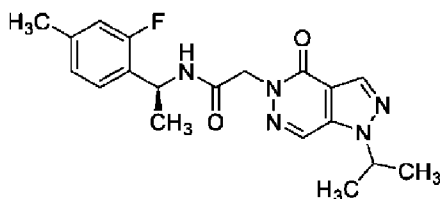
Se cargó un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora con Cs_2CO_3 (73 mg, 0,22 mmol) y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (42 mg, 0,14 mmol). Se añadió una solución de 1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (20 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 ml) y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μm y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título (31 mg, 68 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,52 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,83 Hz, 6 H), 4,94 (d, J = 4,88 Hz, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 5,07-5,15 (m, 1 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 8,30 Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,1.

EJEMPLO 87: (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



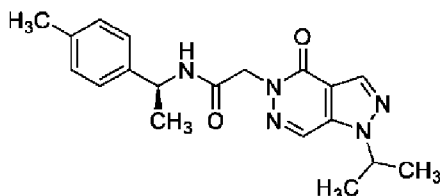
El compuesto del título (23 mg, 48 %) se preparó como en el EJEMPLO 86, utilizando 1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,1.

EJEMPLO 88: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



El compuesto del título (30 mg, 73 %) se preparó como en el EJEMPLO 86, utilizando 1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,44-1,48 (m, 3 H), 1,58 (d, J = 6,35 Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 4,88-4,97 (m, 2 H), 4,97-5,04 (m, 1 H), 5,20-5,27 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 8,05 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,2.

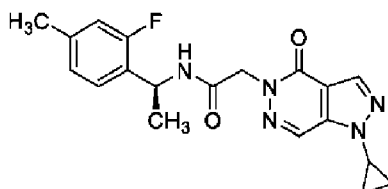
EJEMPLO 89: (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



Una solución de 1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (0,500 g, 2,81 mmol) y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida (0,719 g, 2,81 mmol) en DMA (15 ml) se enfrió en un baño de hielo. A la solución enfriada se añadió Cs_2CO_3 (1,371 g, 4,21 mmol) en una porción y se dejó calentar el baño de hielo hasta TA. La mezcla se agitó durante toda la noche y después se añadió lentamente agua helada (60 ml), gota a gota. La mezcla se agitó enérgicamente en un baño de hielo durante 1 hora, se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó de EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,493 g, 50 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,65 (d, J = 0,75 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 7,09-7,16 (m, 2 H), 5,05 (sept, J = 6,67 Hz, 1 H), 4,88

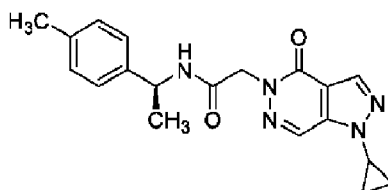
(quin, $J = 7,22$ Hz, 1 H), 4,70-4,82 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,49 (d, $J = 6,65$ Hz, 6 H), 1,35 (d, $J = 6,90$ Hz, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,4.

EJEMPLO 90: (S)-2-(1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



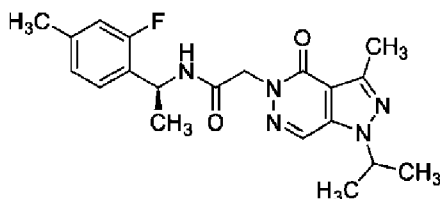
A una solución de (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida (15 mg, 0,054 mmol) en DMF (0,6 ml), se añadieron 1-ciclopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (8 mg, 0,045 mmol) y K_2CO_3 (16 mg, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28-45 °C durante 18 horas y después se diluyó en DMF, se filtró a través de un filtro hidrófilo de PTFE de 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) y se purificó por HPLC (método B). La fracción que contenía el producto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,6 mg, 57 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 1,21-1,27 (m, 2 H), 1,28-1,33 (m, 2 H), 1,47 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,65-3,72 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 5,18-5,27 (m, 1 H), 6,49-6,57 (m, 1 H), 6,80-6,86 (m, 1 H), 6,86-6,90 (m, 1 H), 7,10-7,16 (m, 1 H), 8,17 (d, $J = 0,98$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J = 0,98$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370,1.

EJEMPLO 91: (S)-2-(1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



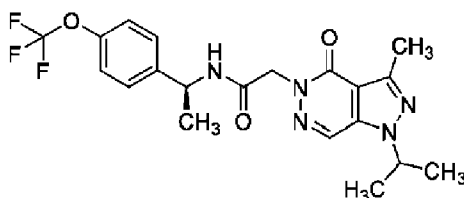
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-ciclopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (33,4 mg, 84 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 1,21-1,27 (m, 2 H), 1,27-1,32 (m, 2 H), 1,48 (d, $J = 7,32$ Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,65-3,72 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 5,07-5,14 (m, 1 H), 6,26-6,33 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 7,17-7,21 (m, 2 H), 8,15-8,17 (m, 1 H), 8,31-8,34 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 352,2.

EJEMPLO 92: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



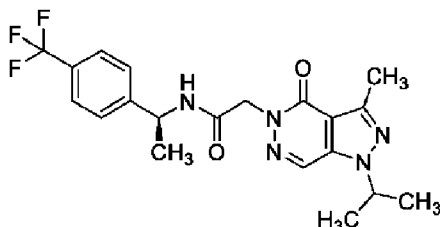
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (18,5 mg, 62 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,47 (d, $J = 6,83$ Hz, 3 H), 1,60 (d, $J = 6,83$ Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,64-4,75 (m, 1 H), 4,85 (d, $J = 1,46$ Hz, 2 H), 5,19-5,28 (m, 1 H), 6,48-6,58 (m, 1 H), 6,79-6,85 (m, 1 H), 6,85-6,91 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,2.

EJEMPLO 93: (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



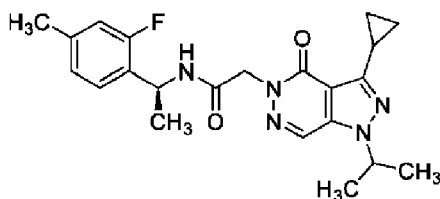
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (23,3 mg, 68 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 438,1.

5 EJEMPLO 94: (*S*)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



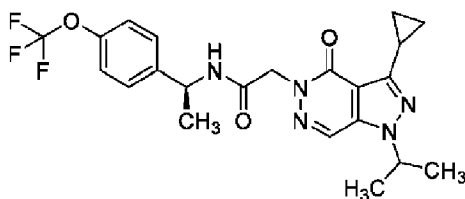
10 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (21,3 mg, 65 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 422,1.

15 EJEMPLO 95: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



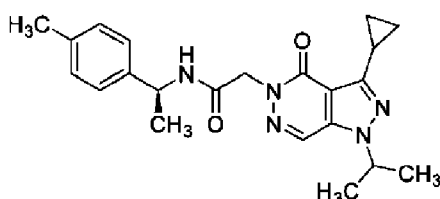
20 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12,2 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 412,2.

25 EJEMPLO 96: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



30 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (15,6 mg, 49 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,02-1,08 (m, 2 H), 1,09-1,16 (m, 2 H), 1,48 (d, *J* = 6,83 Hz, 3 H), 1,55 (d, *J* = 6,83 Hz, 6 H), 2,51-2,60 (m, 1 H), 4,67 (t, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 4,81-4,92 (m, 2 H), 5,13 (quin, *J* = 7,08 Hz, 1H), 6,49-6,57 (m, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,30 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 464,2.

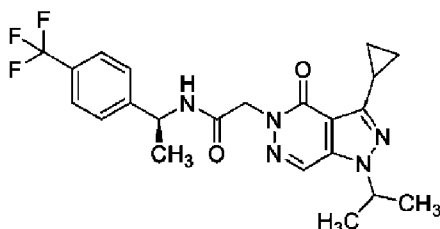
35 EJEMPLO 97: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



40

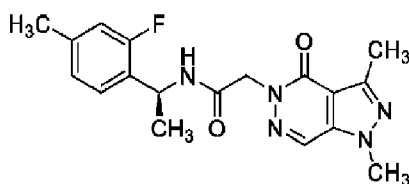
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (3,6 mg, 13 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

- 5 EJEMPLO 98: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



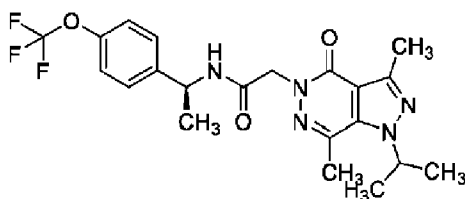
- 10 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 3-ciclopropil-1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (9,2 mg, 30 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 1,02-1,09 (m, 2 H), 1,10-1,16 (m, 2 H), 1,50 (d, $J = 7,32$ Hz, 3 H), 1,56 (d, $J = 6,83$ Hz, 6 H), 2,56 (tt, $J = 8,36, 5,31$ Hz, 1 H), 4,67 (sept, $J = 6,67$ Hz, 1 H), 4,82-4,93 (m, 2 H), 5,16 (quin, $J = 7,08$ Hz, 1 H), 6,58-6,66 (m, 1 H), 7,41 (d, $J = 7,81$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 7,81$ Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 448,2.

- EJEMPLO 99: (*S*)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



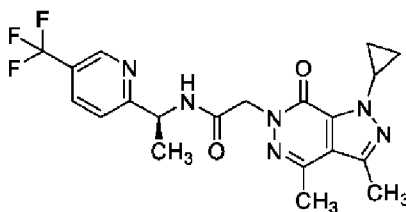
- 20 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (5,5 mg, 17 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,2.

- 25 EJEMPLO 100: (*S*)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



- 30 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-isopropil-3,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (4,7 mg, 14 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 452,2.

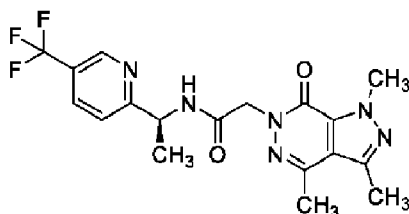
- 35 EJEMPLO 101: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



- 40 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-

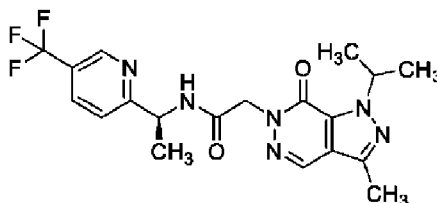
pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (0,9 mg, 3 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 435,2.

EJEMPLO 102: (*S*)-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2-(1,3,4-trimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)acetamida



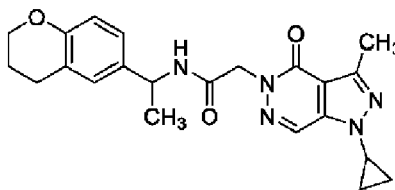
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1,3,4-trimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (0,7 mg, 3 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 409,1.

EJEMPLO 103: (*S*)-2-(1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



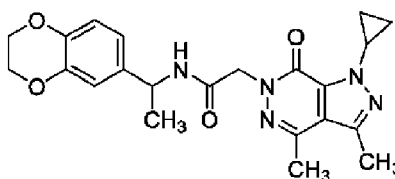
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-isopropil-3-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (2,7 mg, 10 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48-1,53 (m, 3 H), 1,53-1,58 (m, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 4,90-4,99 (m, 2 H), 5,21-5,31 (m, 1 H), 5,58-5,70 (m, 1 H), 7,13-7,22 (m, 1 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,88-7,93 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,71-8,76 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 423,1.

EJEMPLO 104: *N*-(1-(croman-6-il)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y 2-bromo-*N*-(1-(croman-6-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (6,3 mg, 23 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18-1,24 (m, 4 H), 1,46 (d, *J* = 6,83 Hz, 3 H), 1,94-2,03 (m, 2 H), 2,63 (d, *J* = 0,98 Hz, 3 H), 2,74 (t, *J* = 6,47 Hz, 2 H), 3,53-3,61 (m, 1 H), 4,13-4,19 (m, 2 H), 4,80-4,89 (m, 2 H), 4,99-5,09 (m, 1 H), 6,25 (d a, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 6,69-6,74 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 8,30, 1,71 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 408,2.

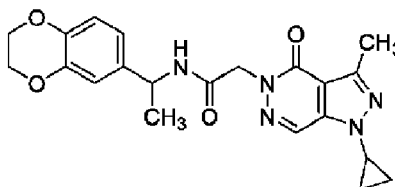
EJEMPLO 105: 2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(2,3-dihidrobenczo[*b*]1,4)dioxin-6-il)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-ciclopropil-3,4-dimetil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y 2-bromo-*N*-(1-(2,3-dihidrobenczo[*b*]1,4)dioxin-6-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma

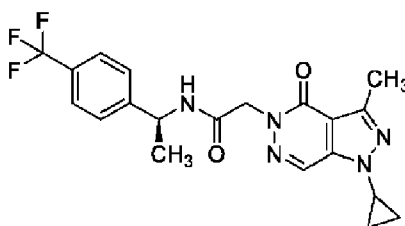
de un sólido (5,2 mg, 18 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1,06-1,14 (m, 2 H), 1,27-1,36 (m, 2 H), 1,45 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,24 (s, 4 H), 4,51-4,59 (m, 1 H), 4,81-4,90 (m, 2 H), 5,01-5,09 (m, 1 H), 6,26 (s a, 1 H), 6,73-6,84 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,2.

- 5 EJEMPLO 106: 2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)etil)acetamida



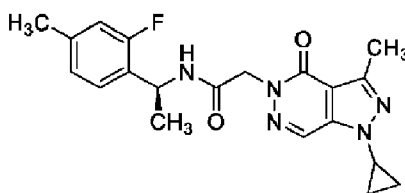
- 10 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 90, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y 2-bromo-*N*-(1-(2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido (15,7 mg, 58 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08-1,19 (m, 4 H), 1,33 (d, J = 7,07 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,89 (dt, J = 7,26, 3,32 Hz, 1 H), 4,20-4,26 (m, 4 H), 4,67-4,76 (m, 2 H), 4,78-4,86 (m, 1 H), 6,75-6,84 (m, 3 H), 8,48 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,2.

- 15 EJEMPLO 107: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



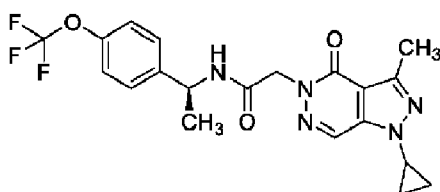
- 20 Una suspensión de (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (4,03 g, 13,00 mmol), 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (2,52 g, 13,26 mmol) y K_2CO_3 (2,69 g, 19,49 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a 20 °C durante 22 horas. La mezcla se llevó a EtOAc (400 ml) y se lavó con agua (400 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío hasta proporcionar un sólido blanco, que se recrystalizó de EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,08 g, 75 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,06-1,17 (m, 4 H), 1,40 (d, J = 7,03 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,81-3,91 (m, 1 H), 4,69-4,84 (m, 2 H), 4,99 (quin, J = 7,09 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,41 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,16 Hz, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 7,53 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,3.

- 30 EJEMPLO 108: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



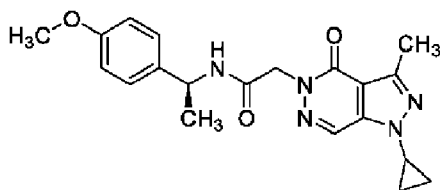
- 35 Un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora y cargado con Cs_2CO_3 (51 mg, 0,16 mmol) y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida (26 mg, 0,095 mmol). Se añadió una solución de 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (15 mg, 0,079 mmol) en DMF (0,5 ml) y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μm y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título (7,1 mg, 23 %). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,4.

- 40 EJEMPLO 109: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



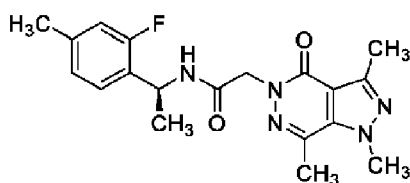
El compuesto del título (27 mg, 78 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,1.

EJEMPLO 110: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



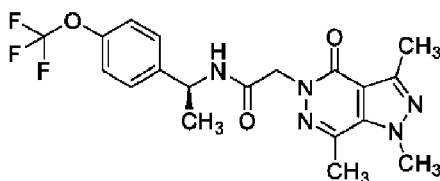
El compuesto del título (18 mg, 60 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida. RMN de 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,13 (s a, 4 H), 1,36-1,42 (m, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,61-3,68 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,76 (d, $J = 6,35$ Hz, 2 H), 4,89-4,97 (m, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 8,30$ Hz, 2 H), 8,33 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,2.

EJEMPLO 111: (S)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



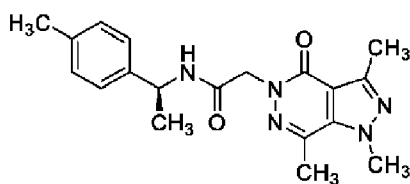
El compuesto del título (14 mg, 45 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 372,2.

EJEMPLO 112: (S)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



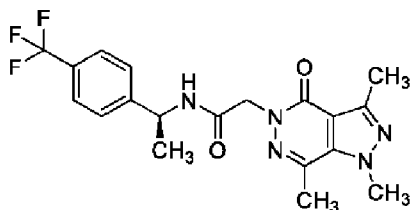
El compuesto del título (10 mg, 29 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 424,1.

EJEMPLO 113: (S)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



El compuesto del título (5,3 mg, 18 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,1.

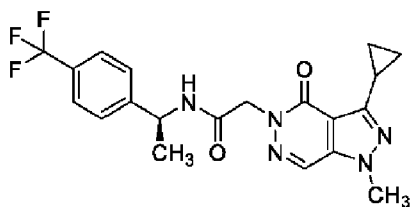
EJEMPLO 114: (S)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



5

El compuesto del título (2,8 mg, 8,2 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 408,1.

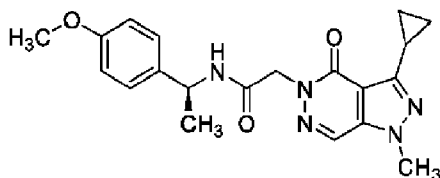
10 EJEMPLO 115: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



15 El compuesto del título (27 mg, 83 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 420,1.

EJEMPLO 116: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida

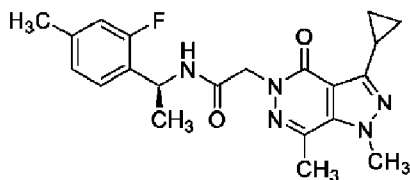
20



El compuesto del título (22 mg, 72 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 382,2.

25

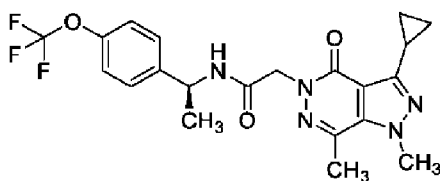
EJEMPLO 117: (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



30

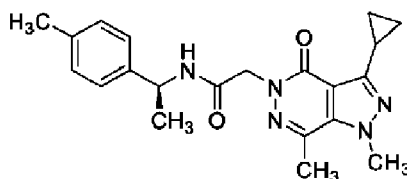
El compuesto del título (19 mg, 64 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 398,1.

35 EJEMPLO 118: (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



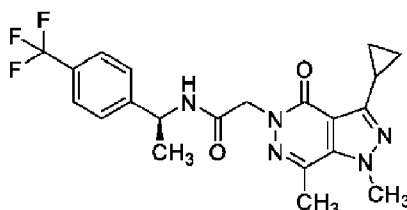
El compuesto del título (16 mg, 49 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 450,1.

EJEMPLO 119: (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



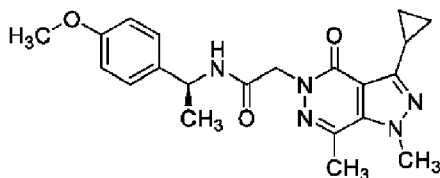
El compuesto del título (19 mg, 69 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 0,97-1,05 (m, 4 H), 1,34-1,38 (m, 1 H), 1,41 (d, J = 6,83 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,56 (s, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 4,94-5,01 (m, 1 H), 6,94-6,99 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,22 (s, 2 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 380,2.

EJEMPLO 120: (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



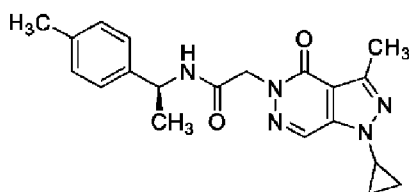
El compuesto del título (19 mg, 59 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 434,1.

EJEMPLO 121: (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



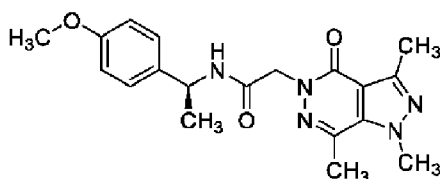
El compuesto del título (20 mg, 70 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1,7-dimetil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 396,2.

EJEMPLO 122: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



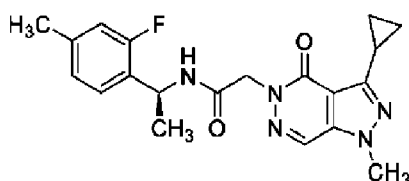
El compuesto del título (7,9 mg, 27 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 366,4.

EJEMPLO 123: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



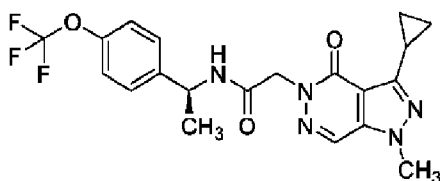
El compuesto del título (5,2 mg, 17 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 1,3,7-trimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 370,3.

EJEMPLO 124: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



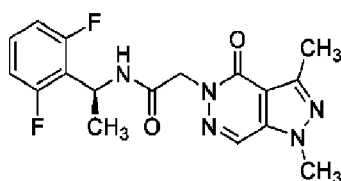
El compuesto del título (5,0 mg, 17 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 384,4.

EJEMPLO 125: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



El compuesto del título (12 mg, 35 %) se preparó como en el EJEMPLO 108, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 436,3.

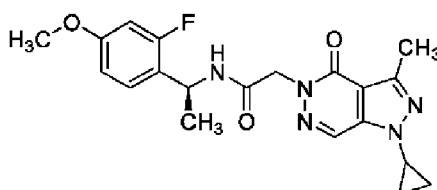
EJEMPLO 126: (S)-N-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



A un vial que contenía 1,3-dimetil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (32,8 mg, 0,200 mmol) en DMF (1 ml), se añadió (S)-2-bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)etil)acetamida (55,6 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (33,2 mg, 0,240 mmol). La

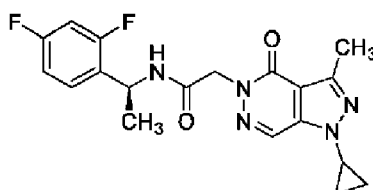
mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C y después se diluyó en DMF (1 ml), se filtró a través de resina Millipore® Millex-LCR y se purificó por HPLC (método B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15 mg, 21 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (d, *J* = 7,32 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,63-4,68 (m, 1 H), 4,73-4,78 (m, 1 H), 5,22 (quin, *J* = 7,08 Hz, 1 H), 7,02-7,09 (m, 2 H), 7,30-7,38 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 362,2.

EJEMPLO 127: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida



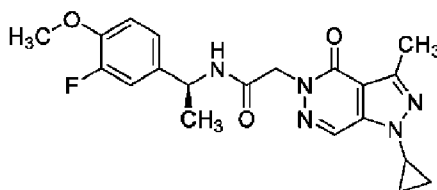
Se cargó un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora con K₂CO₃ (29 mg, 0,21 mmol) y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida (37 mg, 0,13 mmol). Se añadió una solución de 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (20 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 ml) y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μm y se purificó por HPLC (método A) para dar el compuesto del título (4,2 mg, 10 %). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 400,1.

EJEMPLO 128: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-N-(1-(2,4-difluorofenil)etil)acetamida



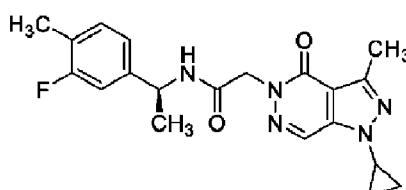
El compuesto del título (10 mg, 25 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2,4-difluorofenil)etil)acetamida. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19-1,26 (m, 4 H), 1,47 (d, *J* = 6,83 Hz, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 3,56-3,62 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 5,19-5,27 (m, 1 H), 6,63-6,70 (m, 1 H), 6,73-6,83 (m, 2 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 388,2.

EJEMPLO 129: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida



El compuesto del título (4,0 mg, 10 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 400,2.

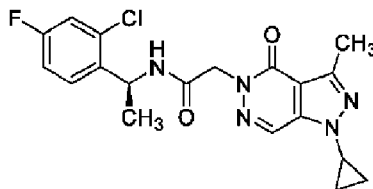
EJEMPLO 130: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-N-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



El compuesto del título (15 mg, 38 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-

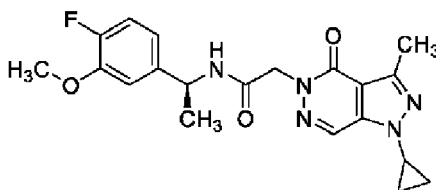
4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17-1,26 (m, 4 H), 1,44 (d, *J* = 7,32 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 3,56-3,61 (m, 1 H), 4,86 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H), 5,04-5,11 (m, 1 H), 6,49 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 10,74 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,1.

EJEMPLO 131: (*S*)-*N*-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



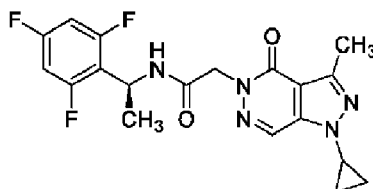
El compuesto del título (19 mg, 44 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)acetamida. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 404,1.

EJEMPLO 132: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)acetamida



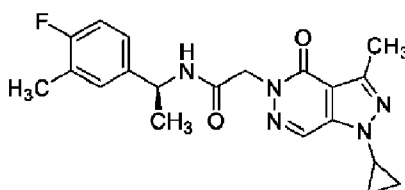
El compuesto del título (11 mg, 27 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)acetamida. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 400,1.

EJEMPLO 133: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)acetamida



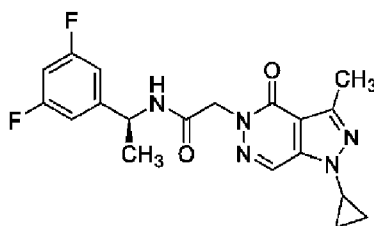
El compuesto del título (9,0 mg, 21 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)acetamida. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 406,1.

EJEMPLO 134: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)acetamida



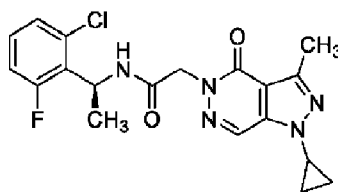
El compuesto del título (14 mg, 35 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)acetamida. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,2.

EJEMPLO 135: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida



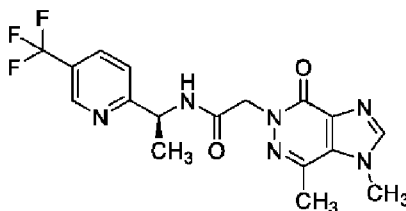
El compuesto del título (22 mg, 54 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 388,1.

EJEMPLO 136: (S)-N-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida



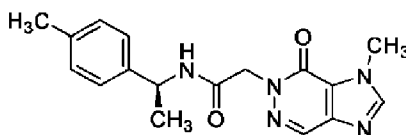
El compuesto del título (15 mg, 35 %) se preparó como en el EJEMPLO 127, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,1.

EJEMPLO 137: (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida



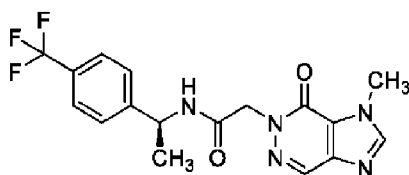
Una solución de (S)-2-bromo-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida (20 mg, 0,064 mmol) e hidruro de sodio (7,67 mg, 0,192 mmol) en DMF (volumen total: 0,5 ml) se agitó a 0 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 1,7-dimetil-1,5-dihidro-4H-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (10,55 mg, 0,064 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y después se diluyó en DMF, se filtró a través de un filtro hidrófilo de PTFE de 0,45 μ m (Millipore® Millex-LCR) y se purificó por HPLC (método A). La fracción que contenía el producto se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (16,2 mg, 64 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,52-1,63 (m, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 4,97 (s, 2 H), 5,22-5,35 (m, 1 H), 7,78 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 8,30, 1,95 Hz, 1 H), 8,25-8,32 (m, 2 H), 8,92 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 395,1.

EJEMPLO 138: (S)-2-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



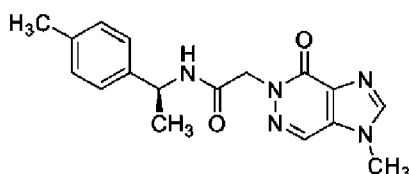
A un vial que contenía 3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (30,0 mg, 0,200 mmol) en DMF (1 ml), se añadió (S)-2-bromo-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida (51,2 mg, 0,2 mmol) y K_2CO_3 (33,2 mg, 0,240 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y después a 60 °C durante 3 horas. La solución se diluyó posteriormente en DMF (1 ml), se filtró a través de resina Millipore® Millex-LCR y se purificó por HPLC (método B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30,4 mg, 46,7 %). RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,33-1,37 (m, 3 H), 2,26-2,28 (m, 3 H), 4,02-4,04 (m, 3 H), 4,74-4,81 (m, 2 H), 4,83-4,93 (m, 1 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,19-7,24 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,51-8,57 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 326,3.

EJEMPLO 139: (S)-2-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



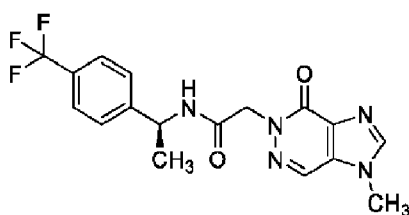
A un vial que contenía 3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (30,0 mg, 0,200 mmol) en DMF (1 ml), se añadió (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (62,0 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (33,2 mg, 0,240 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y después a 60 °C durante 3 horas. La solución se diluyó posteriormente en DMF (1 ml), se filtró a través de resina Millipore® Millex-LCR y se purificó por HPLC (método B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (38 mg, 50 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38-1,42 (m, 3 H), 4,02-4,04 (m, 3 H), 4,78-4,85 (m, 2 H), 4,93-5,03 (m, 1 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,68-7,73 (m, 2 H), 8,34-8,35 (m, 1 H), 8,38-8,39 (m, 1 H), 8,69-8,76 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 380,2.

EJEMPLO 140: (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



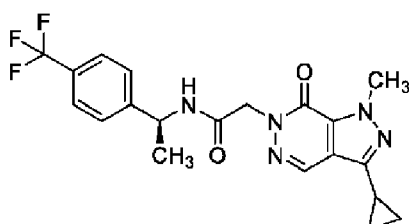
A un vial que contenía 1-metil-1,5-dihidro-4H imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (30,0 mg, 0,200 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron (S)-2-bromo-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida (51,2 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (33,2 mg, 0,240 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas y después se diluyó en DMF (1 ml), se filtró a través de resina Millipore® Millex-LCR y se purificó por HPLC (método B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6,4 mg, 9,8 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,36 (m, 3 H), 2,27-2,28 (m, 3 H), 3,90-3,90 (m, 3 H), 4,78-4,80 (m, 2 H), 4,86-4,90 (m, 1 H), 7,12-7,14 (m, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,05 Hz, 2 H), 8,25-8,28 (m, 1 H), 8,48-8,49 (m, 1 H), 8,50-8,53 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 326,2.

EJEMPLO 141: (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



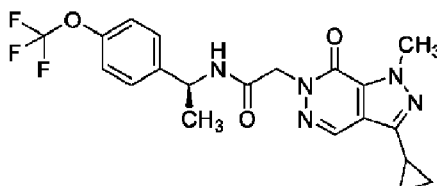
A un vial que contenía 1-metil-1,5-dihidro-4H-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (30,0 mg, 0,200 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (62,0 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (33,2 mg, 0,240 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas y después se diluyó en DMF (1 ml), se filtró a través de resina Millipore® Millex-LCR y se purificó por HPLC (método B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,7 mg, 11 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J* = 7,08 Hz, 3 H), 3,90-3,90 (m, 3 H), 4,82-4,84 (m, 2 H), 4,96-5,01 (m, 1 H), 7,55-7,57 (m, 2 H), 7,68-7,70 (m, 2 H), 8,26-8,28 (m, 1 H), 8,48-8,50 (m, 1 H), 8,69-8,72 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 380,2.

EJEMPLO 142: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



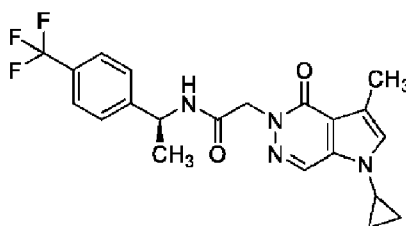
A una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (35 mg, 0,184 mmol) en DMF anhidra (1 ml), se añadió (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (57,1 mg, 0,184 mmol) y K₂CO₃ (76 mg, 0,552 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 18 horas y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6 mg, 8 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96-1,12 (m, 4 H), 1,50 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 4,28 (s, 3 H), 4,88 (s, 2 H), 5,13-5,24 (m, 1 H), 6,26-6,42 (m, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,28 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,28 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420,1.

EJEMPLO 143: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



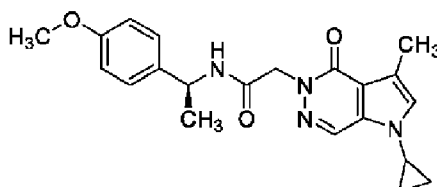
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 142, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (30 mg, 37 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (d, *J* = 3,01 Hz, 4 H), 1,46 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 5,07-5,16 (m, 1 H), 6,71-6,78 (m, 1 H), 7,09-7,17 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,28 Hz, 2 H), 8,13 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 436,1.

EJEMPLO 144: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



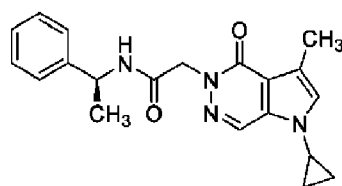
Una mezcla de 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona (21 mg, 0,111 mmol), (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (68,8 mg, 0,222 mmol) y K₂CO₃ (46,0 mg, 0,333 mmol) en DMF (555 µl) se agitó durante 5 horas a TA. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 58 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ ppm 1,00-1,06 (m, 2 H), 1,11-1,17 (m, 2 H), 1,44-1,51 (m, 3 H), 2,45 (d, *J* = 1,00 Hz, 3 H), 3,31-3,43 (m, 1 H), 4,77-4,99 (m, 2 H), 5,08-5,25 (m, 1 H), 6,75-6,86 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 7,40 (s, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,16 Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 419,3.

EJEMPLO 145: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



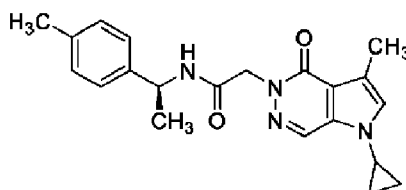
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 144, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H* pirrolo[2,3-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (12,4 mg, 51 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90-1,09 (m, 4 H), 1,35 (d, *J* = 6,90 Hz, 3 H), 2,29 (d, *J* = 0,88 Hz, 3 H), 3,09-3,15 (m, 1 H), 3,44-3,60 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,61-4,73 (m, 2 H), 4,79-4,93 (m, 1 H), 6,80-6,93 (m, 2 H), 7,04-7,15 (m, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 8,18-8,32 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 381,0.

EJEMPLO 146: (*S*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-feniletil)acetamida



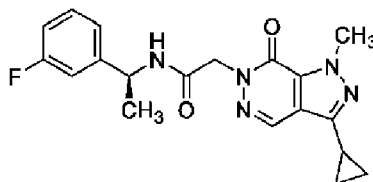
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 144, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-feniletil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (11,3 mg, 34 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96-1,01 (m, 2 H), 1,02-1,09 (m, 2 H), 1,35-1,42 (m, 3 H), 2,29-2,31 (m, 3 H), 3,52-3,62 (m, 1 H), 4,68-4,79 (m, 2 H), 4,90-5,00 (m, 1 H), 7,13-7,17 (m, 1 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 8,28 (s, 1 H), 8,44-8,51 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,2.

EJEMPLO 147: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



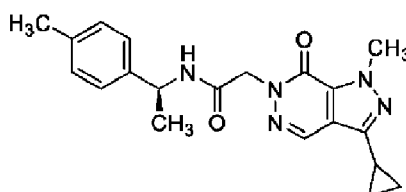
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 144, utilizando 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (17,3 mg, 50 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93-1,10 (m, 4 H), 1,35 (d, $J = 6,90$ Hz, 3 H), 2,23-2,35 (m, 6 H), 3,48-3,61 (m, 1 H), 4,64-4,75 (m, 2 H), 4,83-4,96 (m, 1 H), 7,13 (s, 3 H), 7,20 (s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,35-8,43 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,2.

EJEMPLO 148: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida



A una solución de 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (20 mg, 0,105 mmol) en DMF anhidra (1 ml), se añadieron (S)-2-bromo-N-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida (30,1 mg, 0,116 mmol) y K_2CO_3 (43,6 mg, 0,315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas y después se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 28 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,73-0,82 (m, 2 H), 0,83-0,93 (m, 2 H), 1,25-1,32 (m, 3 H), 1,85-1,97 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 4,67 (d, $J = 1,76$ Hz, 2 H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 6,67-6,76 (m, 1 H), 6,82-6,86 (m, 1 H), 6,88-6,94 (m, 1 H), 7,04-7,14 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370,3.

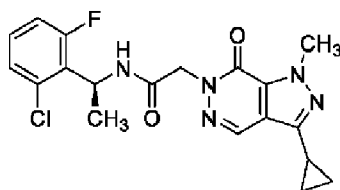
EJEMPLO 149: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 148, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (14 mg, 36 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,94-0,99 (m, 2 H), 1,03-1,09 (m, 2 H), 1,45 (d, $J = 7,03$ Hz, 3 H), 2,12 (tt, $J = 8,34, 5,08$ Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 4,21 (s, 3 H), 4,78-4,91 (m, 2 H), 5,01 (c, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,07-7,12 (m, 2 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,3.

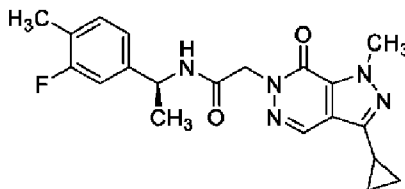
EJEMPLO 150: (S)-N-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-

d]piridazin-6-il)acetamida



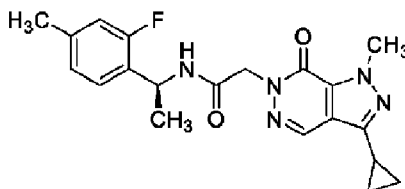
- 5 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 148, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (21 mg, 50 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82-0,88 (m, 2 H), 0,95-1,00 (m, 2 H), 1,40 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,13-2,21 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,59-4,66 (m, 1 H), 4,71-4,77 (m, 1 H), 5,31 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 7,06-7,15 (m, 1 H), 7,17-7,29 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,65 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 404,3.

10 EJEMPLO 151: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



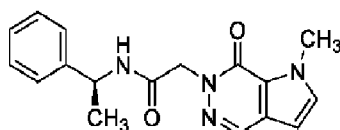
- 15 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 148, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (10 mg, 15 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97-1,13 (m, 4 H), 1,47 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 2,06-2,13 (m, 1 H), 2,24 (d, *J* = 1,76 Hz, 3 H), 4,29 (s, 3 H), 4,80-4,93 (m, 2 H), 5,11 (dt, *J* = 14,49, 7,18 Hz, 1 H), 6,12-6,21 (m, 1 H), 6,90-7,00 (m, 2 H), 7,12 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,2.

20 EJEMPLO 152: (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 148, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (21 mg, 32 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99-1,12 (m, 4 H), 1,46-1,51 (m, 3 H), 2,13 (s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 4,81-4,89 (m, 2 H), 5,21-5,28 (m, 1 H), 6,40 (td, *J* = 5,40, 2,01 Hz, 1 H), 6,81-6,91 (m, 2 H), 7,13 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 384,2.

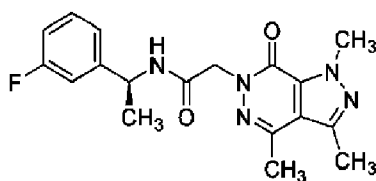
EJEMPLO 153: (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-fenilet)il)acetamida



- 35 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 148, utilizando 1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-*N*-(1-fenilet)il)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (36 mg, 79 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 4,89 (d, *J* = 2,01 Hz, 2 H), 5,15 (quin, *J* = 7,15 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 3,01 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 7,28 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 2,76 Hz, 1 H), 7,17-7,23 (m, 1 H), 7,26-7,34 (m, 4 H), 8,10 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 311,2.

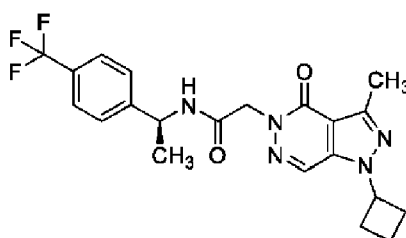
40 EJEMPLO 154: (S)-*N*-(1-(3-fluorofenil)etil)-2-(1,3,4-trimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)acetamida

45



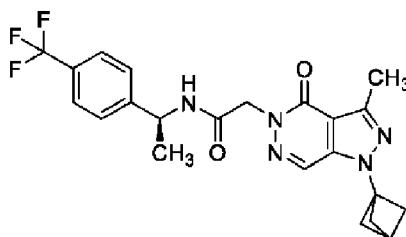
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 148, utilizando 1,3,4-trimetil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (5 mg, 4 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (d, $J = 7,03$ Hz, 3 H), 2,53 (d, $J = 11,29$ Hz, 6 H), 4,28 (s, 3 H), 4,72-4,89 (m, 2 H), 5,06-5,17 (m, 1 H), 6,30 (d a, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 6,85-6,98 (m, 2 H), 7,04 (dd, $J = 7,78$, 0,75 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,3.

EJEMPLO 155: (S)-2-(1-ciclobutil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



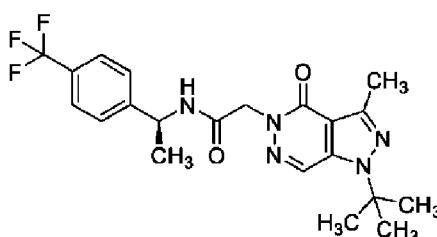
Una suspensión de 1-ciclobutil-5-(hidroximetil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (23,12 mg, 0,099 mmol) y K_2CO_3 (26,7 mg, 0,193 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (30 mg, 0,097 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con metanol (0,1 ml) y se filtró con un filtro de jeringa, se aclaró con DMF (0,2 ml) y metanol (0,2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 mg, 33 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,39 (d, $J = 7,03$ Hz, 3 H), 1,74-1,94 (m, 2 H), 2,38-2,47 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,54-2,65 (m, 2 H), 4,68-4,83 (m, 2 H), 4,98 (quin, $J = 7,18$ Hz, 1 H), 5,23 (quin, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,4.

EJEMPLO 156: (S)-2-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



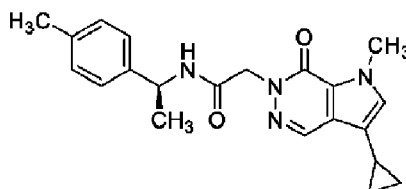
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 155, utilizando 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(hidroximetil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (27 mg, 72 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,40 (d, $J = 7,15$ Hz, 3 H), 2,42 (s, 6 H), 2,49 (s a, 3 H), 2,71 (s, 1 H), 4,70-4,84 (m, 2 H), 4,99 (quin, $J = 7,09$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,41$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,65 (d, $J = 7,65$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,3.

EJEMPLO 157: (S)-2-(1-(terc-butil)-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



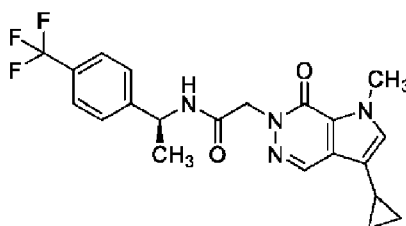
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 155, utilizando 1-(*terc*-butil)-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (21 mg, 60 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,40 (d, $J = 7,15$ Hz, 3 H), 1,67 (s, 9 H), 2,49 (s, 3 H), 4,68-4,84 (m, 2 H), 4,98 (quin, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, $J = 7,65$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,3.

EJEMPLO 158: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



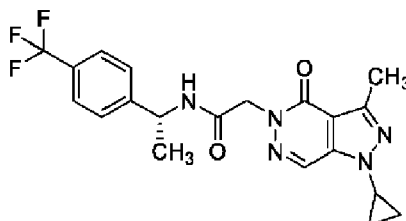
Una mezcla de 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona (15 mg, 0,079 mmol), (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida (40,6 mg, 0,159 mmol) y K_2CO_3 (21,91 mg, 0,159 mmol) en DMF (396 μl) se agitó durante 5 horas a TA. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (8,6 mg, 30 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,54-0,69 (m, 2 H), 0,86-1,01 (m, 2 H), 1,46 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H), 1,82-1,97 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 4,00-4,09 (m, 3 H), 4,81-4,89 (m, 3 H), 4,96-5,07 (m, 1 H), 6,98-7,03 (m, 1 H), 7,09-7,16 (m, 2 H), 7,19-7,27 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,3.

EJEMPLO 159: (*S*)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



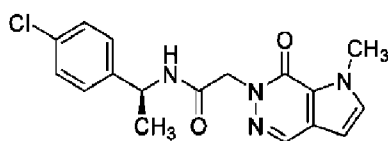
El compuesto del título se preparó como el 158, utilizando 3-ciclopropil-1-metil-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-7-ona y (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un aceite (18,7 mg, 56 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,51-0,66 (m, 2 H), 0,80-0,97 (m, 2 H), 1,40 (d, $J = 7,03$ Hz, 3 H), 1,87-2,01 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,63-4,83 (m, 2 H), 4,93-5,09 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,57 (s, 2 H), 7,68 (s, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,57-8,65 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,3.

EJEMPLO 160: (*R*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



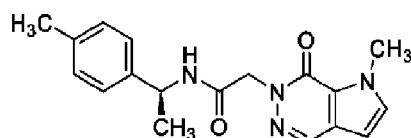
A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (1,8 g, 9,46 mmol), (*R*)-2-cloro-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida (2,51 g, 9,46 mmol) y DMA (20 ml) se añadió K_2CO_3 (1,962 g, 14,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas y después se añadió agua (80 ml). Se aisló un precipitado por filtración, se lavó con agua (20 ml x 2) y se secó a presión reducida durante la noche a 50 $^\circ\text{C}$ para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,74 g, 94 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 (d a, $J = 4,95$ Hz, 4 H), 1,39 (d, $J = 6,97$ Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,80-3,94 (m, 1 H), 4,06-4,13 (m, 1 H), 4,77 (d, $J = 3,12$ Hz, 2 H), 4,91-5,11 (m, 1 H), 7,55 (d, $J = 7,98$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 7,98$ Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,62-8,80 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,2.

EJEMPLO 161: (*S*)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)acetamida



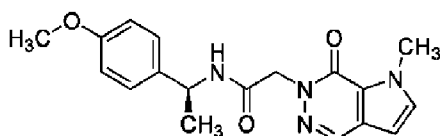
Se cargó un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora con K_2CO_3 (48 mg, 0,35 mmol) y (S)-2-bromo-N-(1-(4-clorofenil)etil)acetamida (39 mg, 0,14 mmol). Se añadió una solución de 1-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-d]piridazin-7-ona (25 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 ml) y se tapó el vial. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μ m y se purificó por HPLC (método A) para dar el compuesto del título (28 mg, 59 %). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,45-1,50 (m, 3 H), 4,11-4,16 (m, 3 H), 4,83-4,92 (m, 2 H), 4,99-5,08 (m, 1 H), 6,46-6,51 (m, 1 H), 7,29-7,36 (m, 5 H), 8,13-8,19 (m, 1 H), 8,47-8,58 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 345,1.

EJEMPLO 162: (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida



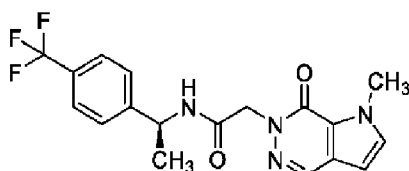
El compuesto del título (16 mg, 35 %) se preparó como en el EJEMPLO 161, utilizando 1-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 325,1.

EJEMPLO 163: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]piridazin-6-il)acetamida



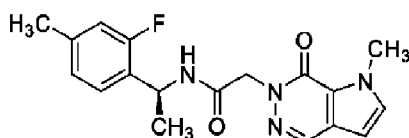
El compuesto del título (17 mg, 36 %) se preparó como en el EJEMPLO 161, utilizando 1-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 341,1.

EJEMPLO 164: (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



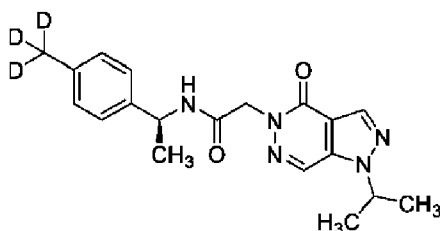
El compuesto del título (25 mg, 48 %) se preparó como en el EJEMPLO 161, utilizando 1-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,48-1,54 (m, 3 H), 4,11-4,16 (m, 3 H), 4,85-4,95 (m, 2 H), 5,06-5,16 (m, 1 H), 6,47-6,52 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,59-7,64 (m, 2 H), 8,13-8,19 (m, 1 H), 8,15-8,17 (m, 1 H), 8,55-8,69 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 379,1.

EJEMPLO 165: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]piridazin-6-il)acetamida



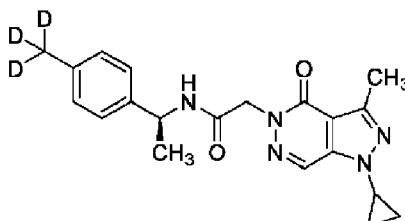
El compuesto del título (35 mg, 73 %) se preparó como en el EJEMPLO 161, utilizando 1-metil-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-d]piridazin-7-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 343,1.

EJEMPLO 166: (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(metil- d_3)fenil)etil)acetamida



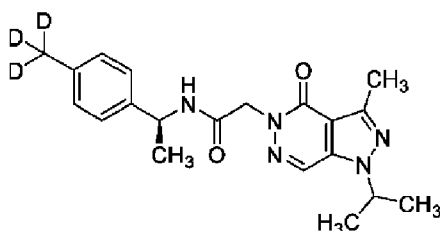
Se añadió una solución de (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metil- d_3)fenil)etil)acetamida (20 mg, 0,077 mmol) en DMA (0,5 ml) a K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) y 1-isopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (15 mg, 0,085 mmol) en un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora. El vial se tapó. La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μ m y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título (21,8 mg, 79 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 357,1.

EJEMPLO 167: (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(metil- d_3)fenil)etil)acetamida



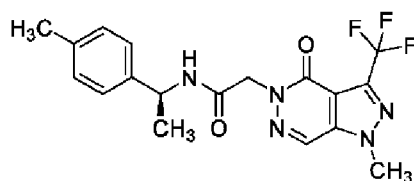
Se añadió una solución de (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metil- d_3)fenil)etil)acetamida (20 mg, 0,077 mmol) en DMA (0,5 ml) a K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) y 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (16 mg, 0,085 mmol) en un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora. El vial se tapó. La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μ m y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título (19,8 mg, 69 %). RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,05-1,20 (m, 4 H), 1,35 (d, J = 6,90 Hz, 3H), 2,47 (s, 3 H), 3,84-3,91 (m, 1 H), 4,69-4,79 (m, 2 H), 4,88 (quin, J = 7,34 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 8,52 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,51 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 369,1.

EJEMPLO 168: (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(metil- d_3)fenil)etil)acetamida



Se añadió una solución de (S)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metil- d_3)fenil)etil)acetamida (8 mg, 0,031 mmol) en DMA (0,5 ml) a K_2CO_3 (8,5 mg, 0,062 mmol) y 1-isopropil-3-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (6,5 mg, 0,034 mmol) en un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora. La mezcla se tapó. La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 18 horas y después se filtró a través de una frita de 0,45 μ m y se purificó por HPLC (método B) para dar el compuesto del título (4,7 mg, 41 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 371,2.

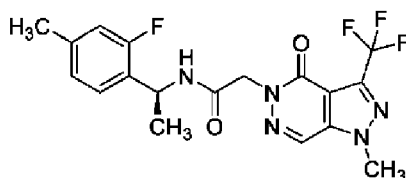
EJEMPLO 169: (S)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



A un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora, se añadieron 1-metil-3-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona (22,4 mg, 0,103 mmol), (S)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida (25,0 mg, 0,0980 mmol), K_2CO_3 (16,0

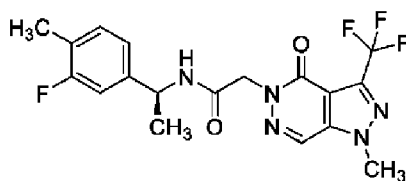
mg, 0,117 mmol) y DMF (326 µl). Se tapó el vial y la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/DMF, se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE fóbico Millipore® Millex-FH de 0,45 µm y se purificó por HPLC preparativa (método B) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22,3 mg, 58 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,73-4,83 (m, 2 H), 4,89 (quin, *J* = 7,15 Hz, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 7,19-7,23 (m, 2 H), 8,52 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 394,2.

EJEMPLO 170: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



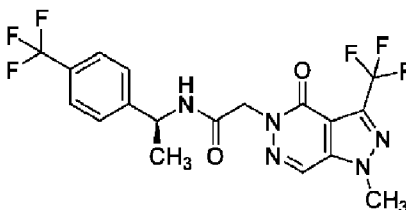
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 169, utilizando 1-metil-3-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (28,2 mg, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,74-4,86 (m, 2 H), 5,10 (quin, *J* = 7,15 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 2 H), 7,25-7,33 (m, 1 H), 8,62 (d, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 412,1.

EJEMPLO 171: (S)-N-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



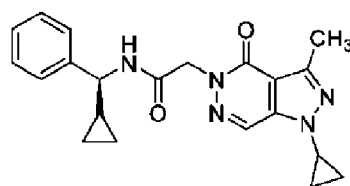
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 169, utilizando 1-metil-3-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (20,7 mg, 54 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (d, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 2,20 (d, *J* = 1,51 Hz, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,76-4,84 (m, 2 H), 4,90 (quin, *J* = 7,18 Hz, 1 H), 7,02-7,11 (m, 2 H), 7,22 (t, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 412,1.

EJEMPLO 172: (S)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



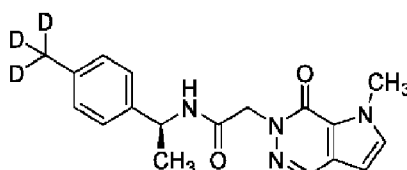
El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 169, utilizando 1-metil-3-(trifluorometil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona y (S)-2-bromo-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida, y se obtuvo en forma de un sólido blanco (25,8 mg, 61 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J* = 7,15 Hz, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,77-4,87 (m, 2 H), 4,99 (quin, *J* = 7,09 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,41 Hz, 2 H), 7,68 (d, *J* = 8,16 Hz, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,71 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 448,1.

EJEMPLO 173: (S)-N-(ciclopropil(fenil)metil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida



Se añadió una solución de 1-ciclopropil-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona (17 mg, 0,090 mmol) en NMP (0,6 ml) a K₂CO₃ (21 mg, 0,15 mmol) y (S)-2-bromo-N-(ciclopropil(fenil)metil)acetamida (20 mg, 0,075 mmol) en un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora. El vial se tapó. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas y luego se filtró a través de una frita de 0,45 µm y se purificó por HPLC (Método B) para dar el compuesto del título (16,5 mg, 59 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,37-0,49 (m, 2 H), 0,59-0,67 (m, 2 H), 1,17-1,28 (m, 5 H), 2,54-2,59 (m, 3 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 4,32-4,38 (m, 1 H), 4,91-4,98 (m, 2 H), 7,22-7,29 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 8,44-8,48 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 378,1.

EJEMPLO 174: (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(metil-d₃)fenil)etil)acetamida



Una mezcla de (S)-2-bromo-N-(1-(4-(metil-d₃)fenil)etil)acetamida (20 mg, 0,08 mmol), 1-metil-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ona (9 mg, 0,06 mmol), carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol) y NMP (1 ml) se agitó a 40 °C durante 18 horas y luego se purificó por HPLC (Método B) para dar el compuesto del título (7 mg, 28 %). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 328,1.

La Tabla 5, a continuación, enumera datos de ensayos biológicos (activación de GPR139 y afinidad de unión de GPR139) para algunos de los compuestos descritos en los ejemplos, donde los valores mayores de pCE₅₀ y pKi representan una mayor activación (potencia) y afinidad de unión, respectivamente. Los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 5 se probaron de acuerdo con los ensayos descritos en la sección anterior titulada Actividad biológica.

TABLA 5: Potencia de GPR139 (pCE₅₀) y afinidad de unión (pKi)

Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi	Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi	Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi
1	7,29	7,26	31	7,24	4,93	61	6,85	7,38
2	7,25	6,06	32	6,21	4,52	62	7,60	8,67
3	≤5,00	7,14	33	7,18	5,28	63	7,07	8,70
4	≤5,00	7,04	34	7,15	5,22	64	6,92	8,68
5	6,65	7,03	35	7,10	5,99	65	7,17	8,43
6	≤5,00	7,63	36	7,41	6,60	66	7,10	9,10
7	≤5,00	6,79	37	7,58	6,45	67	7,07	8,41
8	≤5,00	7,56	38	7,26	7,14	68	7,16	9,46
9	7,02	-	39	7,44	6,64	69	7,16	9,35
10	7,10	6,92	40	7,48	6,60	70	6,75	9,12
11	5,56	6,97	41	7,46	7,13	71	7,03	9,40
12	5,67	7,47	42	≤5,00	7,71	72	7,26	5,72
13	6,99	7,68	43	6,15	7,05	73	7,20	5,46
14	6,21	7,43	44	5,44	6,98	74	7,03	5,61
15	6,21	7,24	45	≤5,00	6,65	75	6,21	5,63

ES 2 997 267 T3

(continuación)

Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi	Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi	Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi
16	6,70	7,96	46	7,11	-	76	5,99	-
17	7,24	5,53	47	7,43	6,79	77	7,04	-
18	6,77	6,45	48	7,48	5,72	78	7,10	-
19	7,17	5,97	49	7,31	7,64	79	6,59	-
20	7,38	6,75	50	6,78	6,90	80	6,60	5,78
21	6,94	7,55	51	7,49	6,87	81	6,84	6,48
22	6,98	8,04	52	7,17	6,69	82	7,38	6,26
23	6,78	6,99	53	7,26	5,99	83	7,03	-
24	7,33	7,01	54	6,97	7,06	84	6,39	7,02
25	7,63	6,21	55	7,08	6,42	85	6,13	7,26
26	6,03	4,41	56	6,67	6,32	86	7,08	-
27	6,62	6,66	57	6,88	5,51	87	6,90	-
28	7,28	7,49	58	7,13	5,87	88	7,11	6,17
29	6,29	4,52	59	6,46	6,13	89	7,35	5,66
30	7,14	6,59	60	6,67	4,52	90	7,23	-
91	7,23	-	121	6,89	7,13	151	7,69	7,22
92	7,24	7,00	122	7,08	6,61	152	7,54	6,96
93	6,63	6,41	123	5,67	5,84	153	7,05	5,76
94	6,97	6,51	124	7,22	8,15	154	7,67	6,31
95	6,93	-	125	6,91	7,32	155	7,06	6,75
96	6,30	-	126	6,49	6,02	156	6,97	6,48
97	7,31	-	127	7,59	6,03	157	6,90	6,63
98	6,56	-	128	7,17	6,59	158	7,24	7,32
99	6,91	7,02	129	7,27	6,14	159	7,00	7,10
100	6,44	-	130	7,75	7,42	160	6,53	4,52
101	6,40	6,55	131	7,38	7,37	161	8,07	6,98
102	6,68	4,82	132	6,15	5,65	162	7,88	6,71
103	6,66	5,00	133	6,53	6,50	163	7,81	5,75
104	7,21	6,10	134	7,62	6,23	164	7,97	6,70
105	6,97	7,01	135	7,85	6,88	165	7,90	7,15
106	7,24	5,70	136	7,04	7,09	166	7,27	5,63
107	7,37	6,61	137	5,58	4,52	167	7,20	6,50
108	7,46	7,12	138	6,44	4,52	168	7,36	6,42
109	6,55	-	139	6,59	5,42	169	7,29	7,12
110	7,16	5,78	140	6,28	4,52	170	7,14	7,68
111	6,83	7,37	141	6,34	5,23	171	7,38	7,62

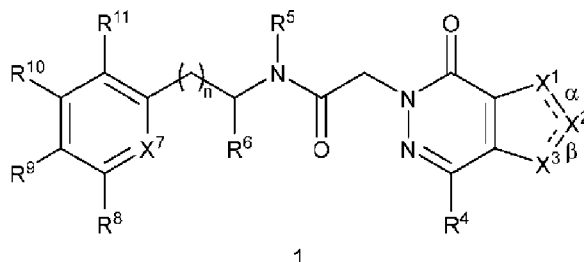
(continuación)

Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi	Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi	Ej. N.º	pCE ₅₀	pKi
112	6,21	6,58	142	7,02	6,64	172	7,03	6,75
113	6,82	6,75	143	6,93	6,75	173	-	4,52
114	6,88	6,69	144	7,08	7,70	174	7,75	6,63
115	6,65	7,23	145	7,53	7,05			
116	7,13	6,47	146	7,29	7,46			
117	7,30	8,68	147	7,48	8,12			
118	7,16	7,63	148	7,70	6,23			
119	7,47	8,10	149	7,58	6,66			
120	6,74	7,76	150	7,32	7,11			

5 Como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos singulares tales como "un", "uno/a", y "el/la", pueden referirse a un solo objeto o a una pluralidad de objetos a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" puede incluir un solo compuesto o dos o más compuestos. La descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Muchas realizaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1,



5

un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del tautómero, en donde:

10 α es un enlace simple, β es un doble enlace, X^1 es NR^{1N} , y cualquiera de

(i) X^2 es N y X^3 es CR^{3C} o

(ii) X^2 es CR^2 y X^3 se selecciona entre N y CR^{3C} ; o

15 α es un doble enlace, β es un enlace simple, X^3 es NR^{3N} y cualquiera de

(i) X^1 es N y X^2 es CR^2 o

(ii) X^1 es CR^{1C} y X^2 se selecciona entre N y CR^2 ;

20 n se selecciona entre 0 y 1;

R^{1C} , R^2 , R^{3C} y R^4 se seleccionan cada un independientemente entre

(a) hidrógeno; y

25 (b) alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

R^{1N} y R^{3N} se seleccionan cada un independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y arilo C_{6-10} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

R^5 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y

30 R^6 se selecciona entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} ; o

R^5 y R^6 , junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están respectivamente unidos, forman un anillo heterocíclico C_{3-6} , siendo el anillo heterocíclico monocíclico y teniendo un átomo de anillo que es un heteroátomo;

X^7 se selecciona entre N y CR^7 ;

35 R^7 se selecciona de

(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y

40 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre

(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y

45 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo; o

R^8 y R^9 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico C_{4-5} , teniendo el anillo heterocíclico uno o dos átomos de anillo que son heteroátomos, siendo cada uno de los heteroátomos seleccionado independientemente entre N, O y S;

50 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre

(a) hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo y amino; y

55 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

2. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde: α es un enlace simple, β es un doble enlace, X^1 es NR^{1N} , y cualquiera de

- (i) X^2 es N y X^3 es CR^{3C} o
- (ii) X^2 es CR^2 y X^3 se selecciona entre N y CR^{3C} .

- 5 3. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2, en donde: R^{1N} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , ciclopropilo y fenilo.
4. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde:
- 10 X^2 es N y X^3 es CR^{3C} .
5. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde:
- 15 R^{3C} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo.
6. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde: α es un doble enlace, β es un enlace simple, X^3 es NR^{3N} y cualquiera de
- 20 (i) X^1 es N y X^2 es CR^2 o
- (ii) X^1 es CR^{1C} y X^2 se selecciona entre N y CR^2 .
7. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 6, en donde: R^{3N} se selecciona entre alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} .
- 25 8. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en donde:
- X^1 es CR^{1C} y X^2 se selecciona entre N y CR^2 .
9. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en donde:
- 30 X^1 es CR^{1C} y X^2 es N.
10. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 9, en donde: R^{1C} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo.
- 35 11. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 8, en donde:
- R^2 es hidrógeno.
- 40 12. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde:
- R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y ciclopropilo.
13. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:
- 45 R^5 es hidrógeno.
14. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde:
- 50 R^6 es metilo.
15. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde:
- 55 n es 0.
16. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde:
- X^7 es CR^7 .
- 60 17. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 16, en donde R^7 se selecciona entre
- (a) hidrógeno y halo; y
- 65 (b) alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

18. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R⁸ se selecciona entre

(a) hidrógeno y halo; y

(b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

19. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R⁹ se selecciona entre

(a) hidrógeno y halo; y

(b) alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, cada uno sustituido o no sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

20. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde:

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

21. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde:

R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

22. El compuesto, el tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes compuestos:

(S)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;

(S)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;

(S)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;

(S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-metil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;

(S)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;

(S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-isopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(S)-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-2-(3-isopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5(4H)-il)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-isopropil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-isopropil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-(*tert*-butil)-4-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(S)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida;

(S)-N-(1-(p-tolil)etil)-2-(1,3,4-trimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;

(S)-2-(1-isopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-N-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;

(S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2,5-dimetilfenil)etil)acetamida;

(S)-2-(1,3-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

(S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

- (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2,3-difluorofenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxi-3-metilfenil)etil)acetamida;
 5 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 10 (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 15 (S)-2-(1,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 20 (S)-2-(4-ciclopropil-7-oxo-1-fenil-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 25 (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 30 (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3-isopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 35 (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 40 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,3-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
 45 N-(1-(croman-6-il)etil)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]piridazin-5-il)-N-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-cloro-2-metilfenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]piridazin-5-il)acetamida;
 50 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]piridazin-5-il)-N-(1-mesitiletil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]piridazin-5-il)acetamida;
 55 (S)-N-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 60 (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-mesitiletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;
 (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 65 (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;

- (S)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 5 (S)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 10 (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 15 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 5-(2-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-ciclopropil-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4-ona;
 6-(2-(2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1-ciclopropil-3-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona;
 (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 20 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 25 (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 30 (S)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
 35 (S)-2-(3-ciclopropil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 40 (S)-2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-2-(1,3,4-trimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
 45 N-(1-(croman-6-il)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 2-(1-ciclopropil-3,4-dimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-d]piridazin-6-il)-N-(1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)acetamida;
 2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)acetamida;
 50 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
 55 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 60 (S)-N-(1-(p-tolil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 65 (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]piridazin-5-il)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;

- (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1,3,7-trimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-*N*-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-2-(1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2,4-difluorofenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
- (S)-*N*-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida;
- (S)-*N*-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
- (S)-2-(1,7-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-fenilet)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(3-fluorofenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-*N*-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-fenilet)etil)acetamida;
- (S)-*N*-(1-(3-fluorofenil)etil)-2-(1,3,4-trimetil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-6-il)acetamida;
- (S)-2-(1-ciclobutil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(1-(*terc*-butil)-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-2-(3-ciclopropil-1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;

- (*R*)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)acetamida;
 (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
 5 (S)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)acetamida;
 (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)acetamida;
 (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(metil-*d*₃)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(metil-*d*₃)fenil)etil)acetamida;
 10 (S)-2-(1-isopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(metil-*d*₃)fenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
 (S)-*N*-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-*N*-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
 15 (S)-2-(1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 (S)-*N*-(ciclopropil(fenil)metil)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)acetamida;
 (S)-2-(1-metil-7-oxo-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-6-il)-*N*-(1-(4-(metil-*d*₃)fenil)etil)acetamida;
 20 un tautómero de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, y
 una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente o un tautómero de la misma.
23. El compuesto, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 22, que se selecciona entre:
- 25 (S)-2-(1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
 (S)-2-(1-ciclopropil-3-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-5-il)-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 30 un tautómero de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, y
 una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente o un tautómero de la misma.
24. Una composición farmacéutica que comprende:
- 35 un compuesto, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23; y
 un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 25. Un compuesto, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso como un medicamento.
26. Un compuesto, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionados entre:
- 45 esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, trastorno por uso de sustancias, abuso de sustancias, drogadicción, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad, epilepsia, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- 50 27. Una combinación que comprende un compuesto, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.