

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 450**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) C07D 487/10	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61K 31/501	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 21/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 471/08	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2013** **E 18209821 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2023** **EP 3564233**

54 Título: **Análogos de piridazina con disustitución 1,4 y métodos para tratar afecciones relacionadas con la deficiencia de SMN**

30 Prioridad:

13.08.2012 US 201261682448 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2023

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEUNG, ATWOOD;
CHIN, DONOVAN NOEL;
DALES, NATALIE;
FAZAL, ALEEM;
HURLEY, TIMOTHY BRIAN;
KERRIGAN, JOHN;
O'BRIEN, GARY;
SHU, LEI;
SUN, ROBERT y
SUNG, MOO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 950 450 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

Análogos de piridazina con disustitución 1,4 y métodos para tratar afecciones relacionadas con la deficiencia de SMN

Antecedentes de la invención

La atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) proximal es un grupo heterogéneo desde un punto de vista clínico y heredado de trastornos neuromusculares caracterizados por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal. Los pacientes padecen una debilidad simétrica de los músculos del tronco y las extremidades, estando las piernas más afectadas que los brazos y siendo los músculos proximales más débiles que los distales; los músculos del diafragma, faciales y oculares no se ven afectados. Existen tres formas de SMA con inicio en la infancia (tipos I, II y III) y una forma IV con inicio en la edad adulta catalogada de una manera relativamente reciente, todas las cuales se pueden distinguir en función de la edad de inicio y la gravedad de la evolución clínica evaluada mediante el examen clínico, biopsia muscular y electromiografía (EMG) (Munsat T L, Davies K E (1992)).

El tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma más aguda y grave, con un inicio antes de los seis meses y fallecimiento normalmente antes de los dos años; los niños nunca son capaces de sentarse sin soporte. Los síntomas de la enfermedad pueden estar presentes en el útero, como reducción de los movimientos fetales; en el parto; o más a menudo, en los cuatro primeros meses de vida. Los niños afectados son especialmente hipotónicos, experimentan dificultades para alimentarse y respiración diafragmática, y a menudo están caracterizados por una debilidad general en los músculos intercostales y respiratorios accesorios. Los niños afectados nunca se sientan ni se ponen de pie y normalmente fallecen antes de la edad de 2; el fallecimiento se debe por lo general a una insuficiencia respiratoria.

El tipo II (forma crónica, intermedia) tiene un inicio entre los seis y los dieciocho meses de edad; son comunes las fasciculaciones musculares y los reflejos de los tendones se reducen progresivamente. Los niños son incapaces de ponerse de pie o caminar sin ayuda. Los problemas para alimentarse y tragar normalmente no están presentes en la SMA de tipo II, aunque en algunos pacientes puede ser necesaria una sonda nasogástrica. Por lo general, la mayoría de los pacientes desarrollan una escoliosis muscular progresiva que puede requerir corrección quirúrgica. Al igual que los pacientes con enfermedad de tipo I, la eliminación de las secreciones de la tráquea y la tos pueden volverse difíciles debido a una función bulbar deficiente y músculos intercostales débiles. Estos pacientes presentan una hipotonía profunda, parálisis flácida simétrica y no controlan los movimientos de la cabeza.

El tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander o atrofia muscular espinal juvenil) es una forma crónica y leve, con un inicio después de la edad de 18 meses; se alcanzan los hitos motores de manera normal, y se puede conservar la deambulación hasta edades variables. Estos pacientes a menudo desarrollan escoliosis, y se observan con frecuencia síntomas de uso excesivo de las articulaciones, provocado generalmente por la debilidad. La esperanza de vida es casi normal, pero la calidad de vida está seriamente comprometida.

Los tipos I, II y III avanzan con el tiempo, acompañados por un deterioro del estado del paciente.

El tipo IV con inicio en la edad adulta está caracterizado por debilidad en la segunda o tercera década de vida, con una deficiencia motora moderada que no está acompañada por problemas respiratorios o nutricionales. La SMA adulta está caracterizada por un inicio gradual y una evolución muy lenta. Los músculos bulbares raramente están afectados en el tipo IV. No está claro que la SMA de tipo IV esté relacionada etiológicamente con las formas de tipo I-III.

Otras formas de atrofia muscular espinal incluyen la enfermedad ligada al cromosoma X, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria (SMARD, por sus siglas en inglés), atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad de Kennedy o atrofia muscular bulboespinal) y atrofia muscular espinal distal.

La SMA se debe a mutaciones en el gen de la supervivencia de neuronas motoras (SMN, por sus siglas en inglés), que existe en dos formas en los seres humanos (SMN1 y SMN2). La pérdida de SMN resulta nociva para las neuronas motoras y da como resultado una insuficiencia neuromuscular, un sello distintivo de la enfermedad. Desde un punto de vista genético, SMA es una afección recesiva autosómica, provocada por la alteración del gen SMN1, ubicado en 5q13 (Lefebvre S., *et al.* (1995) *Cell* 80: 155-165). Más de un 98% de los pacientes con atrofia muscular espinal presentan una alteración homocigótica de SMN1 por delección, reordenamiento o mutación. Sin embargo, todos estos pacientes conservan al menos una copia de SMN2.

A nivel genómico, solo se han detectado cinco nucleótidos que diferencian el gen SMN1 del gen SMN2. Además, los dos genes producen ARNm idénticos, excepto por un cambio de nucleótidos sinónimo en el exón 7, es decir, un cambio C→T seis pares de bases dentro del exón 7 en SMN2. Esta mutación modula la actividad de un potenciador del corte y empalme de exones (Lorson y Androphy (2000) *Hum. Mol. Genet.* 9:259-265). El resultado de este y los otros cambios de nucleótidos en las regiones intrónicas y promotoras es que la mayoría de los SMN2 son sometidos a corte y empalme de manera alternativa y sus transcritos carecen de los exones 3, 5 o 7. Por el contrario, el ARNm transcrito a partir del gen SMN1 es por lo general un ARNm completo donde únicamente una pequeña fracción de sus transcritos experimentan corte y empalme para eliminar el exón 3, 5 o 7 (Gennarelli *et al.* (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*

213:342-348; Jong *et al.* (2000) *J. Neurol. Sci.* 173:147-153). Todos los sujetos con SMA tienen al menos una, y por lo general, de dos a cuatro copias del gen SMN2, que codifica la misma proteína que SMN1; sin embargo, el gen SMN2 produce únicamente niveles muy bajos de la proteína SMN completa.

5 La proteína SMNΔ7 no es funcional y se cree que se degrada rápidamente. Aproximadamente un 10 % del pre-ARNm de SMN2 experimenta corte y empalme adecuado y posteriormente se traduce para producir la proteína SMN completa (FL-SMN), siendo el resto la copia SMNΔ7. La eficacia del corte y empalme de SMN2 puede depender de la gravedad de la enfermedad, y la producción de un transcrito completo de SMN2 podría variar entre un 10 % y un 50 %. Además, la presencia o ausencia del gen SMN1, del cual aproximadamente un 90 % se convierte en el producto génico y
10 proteína FL-SMN, influencia la gravedad de SMA dependiendo de si puede o no compensar las copias truncadas SMNΔ7. Un nivel bajo de la proteína SMN permite el desarrollo embrionario pero no es suficiente para mantener la supervivencia de las neuronas motoras de la médula espinal.

15 La gravedad clínica de los pacientes con SMA se correlaciona inversamente con el número de genes SMN2 y con el nivel de proteína SMN funcional producida (Lorson C L, *et al.* (1999) *PNAS*; 96:6307-6311)(Vitali T. *et al.* (1999) *Hum Mol Genet*; 8:2525-2532)(Brahe C. (2000) *Neuromusc. Disord.*; 10:274-275)(Feldkotter M, *et al.* (2002) *Am J Hum Genet*; 70:358-368)(Lefebvre S, *et al.* (1997) *Nature Genet*; 16:265-269)(Covert D D, *et al.* (1997) *Hum Mol Genet*; 6:1205-1214)(Patrizi A L, *et al.* (1999) *Eur J Hum Genet*; 7:301-309).

20 Las estrategias terapéuticas actuales para SMA se centran en su mayoría en elevar los niveles de proteína SMN (natural) completa, modular el corte y empalme hacia la inclusión del exón 7, estabilizar la proteína natural y, en menor grado, restaurar la función muscular en SMA al proporcionar refuerzo trófico o inhibir la atrofia muscular esquelética.

25 El mecanismo que da lugar a la pérdida de neuronas motoras y la atrofia muscular sigue siendo poco claro, aunque la disponibilidad de modelos en animales de la enfermedad está aumentando rápidamente el conocimiento en este campo (Frugier T, *et al.* (2000) *Hum Mol. Genet.* 9:849-58; Monani U R, *et al.* (2000) *Hum Mol Genet* 9:333-9; Hsieh-Li H M, *et al.* (2000) *Nat Genet* 24:66-70; Jablonka S, *et al.* (2000) *Hum Mol. Genet.* 9:341-6). Asimismo, la función de la proteína SMN se desconoce en parte y los estudios indican que puede estar implicada en el metabolismo del ARNm (Meister G, *et al.* (2002). *Trends Cell Biol.* 12:472-8; Pellizzoni L, *et al.* (2002). *Science.* 298: 1775-9), y probablemente
30 en el transporte de proteínas/ARNm a las uniones neuromusculares (Ci-fuentes-Diaz C, *et al.* (2002) *Hum Mol. Genet.* 11: 1439-47; Chan Y B, *et al.* (2003) *Hum Mol. Genet.* 12:1367-76; McWhorter M L, *et al.* (2003) *J. Cell Biol.* 162:919-31; Rossoll W, *et al.* (2003) *J. Cell Biol.* 163:801-812).

35 Además de las SMA, se ha notificado por separado que en una subclase de artrogriposis múltiple congénica de tipo neurogénico (AMC congénita) está implicada la delección del gen SMN1, lo que sugiere que un cierto grado de patología en los afectados se debe probablemente a niveles bajos de SMN de neuronas motoras (L. Burgien *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 98(5):1130-32. La AMC congénita afecta a seres humanos y animales, por ejemplo, caballos, ganado, ovejas, cabras, cerdos, perros y gatos (M. Longeri *et al.*, (2003) *Genet. Sel. Evol.* 35:S167-S175). Asimismo, se ha observado que el riesgo de desarrollar o la gravedad de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés)
40 se correlaciona con niveles bajos de SMN de neuronas motoras.

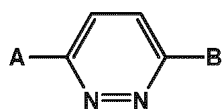
Se carece de una cura de SMNA disponible en la actualidad y, por lo tanto, resultaría ventajoso proporcionar métodos novedosos para modular SMN con el fin de tratar a los aquejados con SMA, con AMC congénita neurogénica, ALS u otras afecciones relacionadas con la deficiencia de SMN. Resultaría más ventajoso aún proporcionar dianas
45 farmacológicas novedosas que se puedan utilizar como la base para desarrollar agentes terapéuticos o diagnósticos eficaces para tales afecciones neuronales.

Compendio de la invención

50 Se siguen necesitando nuevos tratamientos y terapias para la atrofia muscular espinal. La invención proporciona compuestos, sales de estos, formulaciones farmacéuticas de estos y combinaciones de estos, compuestos que son moduladores de la atrofia muscular espinal. La invención proporciona además compuestos para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de la atrofia muscular espinal, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un modulador de SMN (por ejemplo, un compuesto de la invención).

55 En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que se pueden combinar características especificadas en cada realización con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

60 En ciertos aspectos, los moduladores de SMN proporcionados en la presente son compuestos de Fórmula (I) y sales de estos:



(I) como se define en la reivindicación 1.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o subfórmulas de esta, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o subfórmulas de esta, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

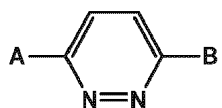
Otra realización de la invención es un método para modular la proteína SMN mediante la administración de un modulador de SMN. En otra realización, dicho modulador de SMN es capaz de aumentar uno o más de los niveles de FL-SMN o SMN Δ 7. En otra realización más, dicho modulador de SMN es capaz de evitar que el exón 7 sea escindido del transcrito de SMN.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que los moduladores de SMN de la invención (por ejemplo, compuestos de fórmula (I)) son capaces de modular las proteínas SMN, por ejemplo, mediante la activación del promotor de SMN, modulación del corte y empalme (por ejemplo, al evitar que el exón 7 sea eliminado por corte y empalme del gen SMN) y/o modulación de la estabilidad de la proteína SMN.

Descripción detallada de la invención

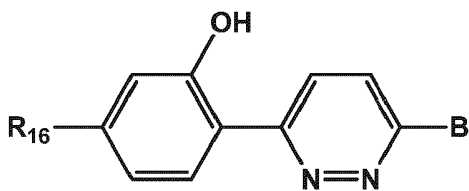
Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que modulan la actividad de SMN. Tales compuestos se pueden utilizar *in vitro* o *in vivo* para modular (preferentemente aumentar) la producción y actividad de SMN en diversos contextos.

En una primera realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que modulan la actividad de SMN. Los compuestos de Fórmula (I) están representados por la estructura:



(I) como se define en la reivindicación 1.

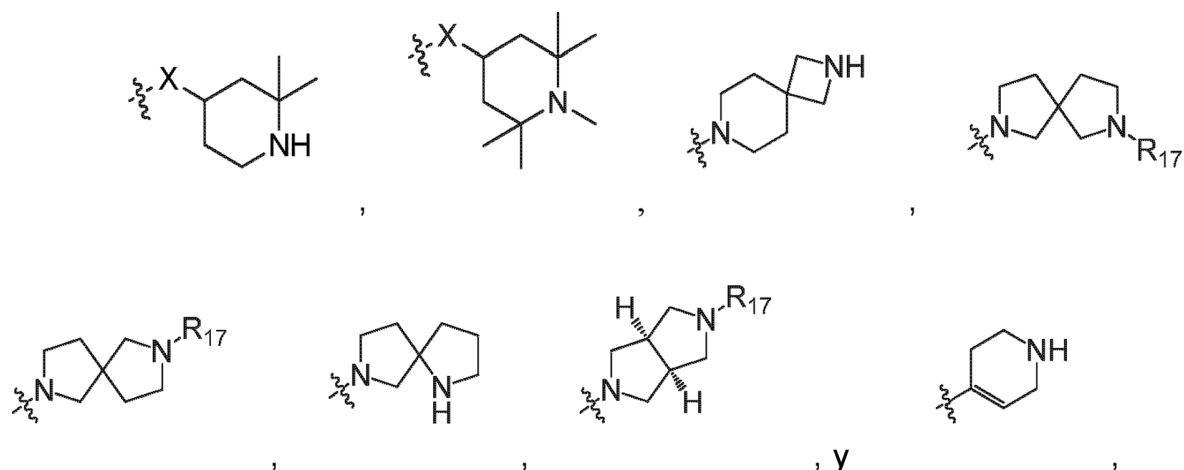
En una segunda realización, la invención se refiere a un compuesto de la primera realización, o una sal de este, compuesto que está representado por la Fórmula (III):



(III)

donde R₁₆ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno anular y 0 o 1 heteroátomos anulares adicionales seleccionados entre N, O o S, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄.

De acuerdo con la primera realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, donde B se selecciona del grupo que consiste en

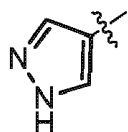


donde X es O o N(Me), y R₁₇ es hidrógeno o metilo.

- 5 En una tercera realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la primera y segunda realizaciones, o una sal de este, donde X es -O-.

En una cuarta realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con las realizaciones anteriores, o una sal de este, donde R₁₆ es:

10



En una quinta realización, la invención es un compuesto, o una sal de este, seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 5-cloro-2-(6-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)piridazin-3-il)fenol;
2-(6-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
2-(6-(((2*S*,4*R*,6*R*)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
2-(6-(((2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
2-(6-(((2*S*,4*S*)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
20 2-(6-((3-fluoropiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
2-[6-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol;
2-(6-(7-(2-hidroxietil)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
2-(6-piperidin-4-il)piridazin-3-il)-5-pirazol-1-ilfenol;
2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-(2-hidroxietil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
25 4-(3-hidroxi-4-(6-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
4-(3-hidroxi-4-(6-((3*aR*,6*aR*)-1-metilhexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;
2-(6-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol; y
4-(4-(6-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridazin-3-il)-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.
- 30 En una sexta realización, la invención es un compuesto, o sal de este, seleccionado del grupo que consiste en:
2-[6-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol;
2-[6-(2,7-diazaespiro[3.5]non-7-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol;
2-[6-(1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol;
2-(6-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
35 5-pirazol-1-il-2-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il]fenol;
2-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol;
2-(6-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;
5-cloro-2-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol; y
40 2-[6-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-iloxi)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol.

En una séptima realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 En una octava realización, la invención se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a sexta realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

10 En una novena realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, de acuerdo con una cualquiera de la primera a sexta realizaciones, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una afección relacionada con la deficiencia de SMN, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal de este, de una cualquiera de la primera a quinta realizaciones.

15 En una décima realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, para su uso como se describe en la novena realización, donde la afección relacionada con la deficiencia de SMN es la atrofia muscular espinal.

20 En una undécima realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, de acuerdo con una cualquiera de la primera a sexta realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento.

25 En una duodécima realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, de acuerdo con una cualquiera de la primera a sexta realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la deficiencia de SMN.

En una decimotercera realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal de este, de acuerdo con la duodécima realización, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

30 En una decimocuarta realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, de acuerdo con una cualquiera de la primera a sexta realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

35 A fin de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

40 Tal como se utiliza en la presente, la expresión “modulador de SMN” incluye agentes, tales como los compuestos de la invención, como se definen en la presente, que poseen la capacidad de modular, por ejemplo, aumentar, los niveles de proteína SMN mediante al menos uno de los múltiples posibles mecanismos. Un conjunto no limitante de mecanismos incluyen la activación del promotor de SMN, modulación del corte y empalme (por ejemplo, evitar que el exón 7 se elimine por corte y empalme del gen SMN) y modulación de la estabilidad de la proteína SMN. Los moduladores de SMN pueden modular, por ejemplo, aumentar los niveles de FL-SMN y/o SMN Δ 7 mediante cualquiera de dichos mecanismos, y/o pueden evitar que SMN Δ 7 se degrade.

45 Tal como se utiliza en la presente, la expresión “compuestos de la invención” incluye, pero sin limitación, los compuestos de fórmula (I) como se definen en la presente.

50 Tal como se utiliza en la presente, la expresión “afecciones relacionadas con la deficiencia de SMN” incluye, sin carácter limitante, la atrofia muscular espinal (SMA), artrogriposis múltiple congénica de tipo neurogénico (AMC congénita) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

55 Tal como se utiliza en la presente, la expresión “atrofia muscular espinal”, “SMA”, incluye las tres formas de SMA con inicio en la infancia: Tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann); tipo II (forma crónica intermedia), tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander o atrofia muscular espinal juvenil); tipo IV con inicio en la edad adulta; así como también otras formas de SMA, que incluyen la enfermedad ligada al cromosoma X, atrofia muscular espinal con dificultad respiratoria (SMARD), atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad de Kennedy o atrofia muscular bulboespinal) y atrofia muscular espinal distal.

60 A fin de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando proceda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “alquilo C₁₋₁₀” se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los términos “alquilo C₁₋₆” y “alquilo C₁₋₄” deben interpretarse en consecuencia. Los ejemplos representativos de alquilo C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante,

metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “haloalquilo C₁₋₁₀” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₁₀ como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un átomo halógeno. El grupo haloalquilo C₁₋₁₀ puede ser monohaloalquilo C₁₋₁₀, dihaloalquilo C₁₋₁₀ o polihaloalquilo C₁₋₁₀, incluido perhaloalquilo C₁₋₁₀. Un monohaloalquilo C₁₋₁₀ puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro en el grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo C₁₋₁₀ y polihaloalquilo C₁₋₁₀ pueden tener dos o más de los mismos átomos halógeno o una combinación de grupos halógenos diferentes en el alquilo. Normalmente, el grupo polihaloalquilo C₁₋₁₀ contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógenos. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo C₁₋₁₀ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo C₁₋₁₀ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₁₀ en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos halógenos.

El término “arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción anular. Normalmente, el arilo es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono e incluye uno o más anillos aromáticos condensados a uno o más anillos hidrocarbonados no aromáticos. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “alcoxi C₁₋₁₀” se refiere a alquil C₁₋₁₀-O-, donde el alquilo C₁₋₁₀ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₁₀ incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi y deciloxi.

Tal como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo” o “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema anular no aromático saturado o insaturado, que es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un sistema anular bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o un sistema anular tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde el N y S también se pueden oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o con puente, así como también anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano y tiomorfolina.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “cicloalquilo C₃₋₁₂” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados o insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono. La expresión “cicloalquilo C₃₋₁₈” se refiere a un grupo hidrocarbonado totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 átomos de carbono. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados biicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “cicloalquiloxi C₃₋₁₂” se refiere a cicloalquil C₃₋₁₂-O-, donde cicloalquilo C₃₋₁₂ se se ha definido anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquiloxi C₃₋₁₂ incluyen, sin carácter limitante, grupos monocíclicos tales como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexiloxi y ciclohexeniloxi y similares. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos de ejemplo incluyen borniloxi, indiloxi, hexahidroindiloxi, tetrahidronaftiloxi, decahidronaftiloxi, biciclo[2.1.1]hexiloxi, biciclo[2.2.1]heptiloxi, biciclo[2.2.1]hepteniloxi, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptiloxi, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptiloxi, biciclo[2.2.2]octiloxi y similares. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantiloxi.

Tal como se utiliza en la presente, el término “ariloxi” se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a uno -O-heteroarilo, donde arilo y heteroarilo se definen en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un sistema anular bicíclico condensado de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o un sistema anular tricíclico condensado de 11, 12, 13 o 14 miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde al menos uno de los anillos de los sistemas anulares bicíclico o tricíclicos es totalmente aromático. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-indoliznilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinoliznilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo,

3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 54H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6- imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrollo[1,2-b][2]benzazapinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

15 Tal como se utilizan en la presente, el término “halógeno” o “halo” se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la exposición y configuración de los átomos. Asimismo, tal como se utiliza en la presente, la expresión “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto concreto de la presente invención, como se define en la presente, e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto de fórmula (I) como se define en la presente. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog *R-S*. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) en la que rotan el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir, en función de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles isómeros, incluidas mezcla racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

40 Tal como se utilizan en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las “sales” incluyen en particular “sales farmacéuticas aceptables”. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, que normalmente no son indeseables desde un punto de vista biológico ni de otro tipo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfato, cloruro/clorhidrato, clortofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

55 Los ácidos inorgánicos a partir de los que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas de I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio,

amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base adecuada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares) o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Por lo general, cuando sea factible es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se pretende que toda fórmula proporcionada en la presente también represente formas no marcadas así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras mostradas en las fórmulas que se proporcionan en la presente excepto en que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención, como se definen en la presente, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados con isótopos como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radioactivos, tales como ³H, ¹³C y ¹⁴C. Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ¹⁸F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para los estudios por PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por lo general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante utilizando un reactivo marcado con isótopos disponible en lugar de un reactivo no marcado con isótopos.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ²H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o unos requisitos posológicos reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si se indica que un sustituyente en un compuesto de esta invención es deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio de un 52,5 % en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio de un 60 %), al menos 4500 (incorporación de deuterio de un 67,5 %), al menos 5000 (incorporación de deuterio de un 75 %), al menos 5500 (incorporación de deuterio de un 82,5 %), al menos 6000 (incorporación de deuterio de un 90 %), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio de un 95 %), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio de un 97 %), al menos 6600 (incorporación de deuterio de un 99 %) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio de un 99,5 %).

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), como se definen en la presente, generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y los Ejemplos adjuntos utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización pueda estar sustituido con isótopos, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), como se define en la presente, que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I), como se define en la presente, mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (I), como se define en la presente, con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales

formados de esta manera. Los formadores de cocrisales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Así pues, la invención proporciona además cocrisales que comprenden un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente.

La expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención, como se define en la presente, se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que suscitará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará el avance de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención, como se define en la presente, que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediados por el gen o producto del gen de la supervivencia de neuronas motoras (SMN), o mediante la degradación de SMN Δ 7, o mediante los niveles relativos de FL-SMN y SMN Δ 7 (ii) asociados con la actividad de SMN, o (iii) caracterizados por la actividad (normal o anómala) de SMN; o (2) reducir o inhibir la actividad de SMN; o (3) reducir o inhibir la expresión de SMN1 o SMN2.

En otra realización no limitante, la expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención, como se ha definido en la presente, que, cuando se administra a una célula o un tejido o un material biológico no celular o un medio es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de SMN; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de SMN, en ambos casos mediante la modulación de los niveles relativos de FL-SMN y SMN Δ 7.

Las frases “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se utilizan en la presente para referirse a una cantidad suficiente para reducir en al menos aproximadamente un 15 por ciento, preferentemente, en al menos aproximadamente un 50 por ciento, más preferentemente en al menos un 90 por ciento, y de la manera más preferente prevenir un déficit significativo desde un punto de vista clínico en la actividad, función y respuesta del hospedador. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para provocar una mejora en una afección/síntoma significativo desde un punto de vista clínico en el hospedador.

La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de patología o el compuesto particular de la invención, como se define en la presente. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una “cantidad eficaz”. Un experto en la técnica será capaz de estudiar los factores contenidos en la presente y realizar la determinación de lo que se refiere a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención, como se definen en la presente, sin una experimentación excesiva.

El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto antes o después del inicio de una afección relacionada con la deficiencia de SMN. Además, se pueden administrar varias dosificaciones divididas, así como también dosificaciones escalonadas, a diario o secuencialmente, o la dosis se puede infundir de manera continua o puede ser una inyección en embolada. Además las dosificaciones del (de los) compuesto(s) de la invención, como se definen(n) en la presente, se pueden aumentar o reducir proporcionalmente según indican las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

Tal como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones adicionales, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utiliza en la presente, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de referencia de una actividad o proceso biológicos.

Tal como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos aquellos que puede que no sean perceptibles para el paciente. En otra realización adicional, “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea de modo físico (por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológico (por ejemplo, mediante la estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización adicional, “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto “necesita” un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría desde un punto de vista biológico, médico o en calidad de vida de tal tratamiento.

Tal como se utilizan en la presente, se ha de interpretar que el término “un”, “uno/a”, “el/la” y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

5 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) que se proporciona en la presente se pretende que simplemente ilustre mejor la invención y no impone una limitación en el alcance de la invención por lo demás reivindicada.

10 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono o similares) del (de los) compuesto(s) de la presente invención como se define(n) en la presente, puede estar presente en la configuración racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos un 50 %, un exceso enantiomérico de al menos un 60 %, un exceso enantiomérico de al menos un 70 %, un exceso enantiomérico de al menos un 80 %, un exceso enantiomérico de al menos un 90 %, un exceso enantiomérico de al menos un 95 % o un exceso enantiomérico de al menos un 99 % en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

20 Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención, como se define en la presente, puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de estos.

25 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros ópticos o geométricos sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

30 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con un ácido o una base con actividad óptica, y liberando el compuesto ácido o básico con actividad óptica. En particular, se puede emplear, por tanto, un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido con actividad óptica, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

40 Los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, se obtienen en forma libre o como una sal de estos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

45 Además, los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar de forma inherente o por diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluye el agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como no solvatadas. El término “solvato” se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluyen las sales farmacéuticas de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas que se utilizan normalmente en el campo farmacéutico, las cuales se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término “hidrato” se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

55 Los compuestos de la presente invención, como se definen en la presente, que incluyen sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar de forma inherente o por diseño polimorfos.

60 La invención incluye además cualquier variante de los procesos de la presente, en la que un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de estos se utiliza como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en la que los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden interconvertir entre sí de acuerdo con métodos conocidos generalmente por los expertos en la técnica.

65

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, como se definen en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como la administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (que incluye, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener agentes tamponantes, agentes lubricantes o diluyentes inertes convencionales, así como también adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden tener ya sea un recubrimiento de tipo película o recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, como se define en la presente, en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados de sabor agradable y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonado de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo gastrointestinal, y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para el uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden estar esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75 % o contienen aproximadamente un 1-50 % del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar en el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un apósito que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen suspensiones, soluciones acuosas, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro en forma de aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en pulverizados, lociones, cremas solares y similares. Por lo tanto, son especialmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también se puede referir a la inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizado en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como se definen en la presente, como principios activos, ya que el agua puede propiciar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un contenido de humedad bajo y condiciones de humedad baja o humectación baja. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales de los que se sabe que previenen la exposición al agua de tal modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, láminas de aluminio, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster y envases con ampollas de papel de aluminio (*strip packs*) sellados herméticamente.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente "estabilizantes", incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

Los compuestos de fórmula (I), como se definen en la presente, en forma libre o en forma de sal, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la producción de la proteína SMN completa, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* como las proporcionadas en las siguientes secciones, y, por tanto, están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de referencia.

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, como se define en la presente, para su uso en la terapia de una afección relacionada con la deficiencia de SMN. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se puede tratar modulando la producción de la proteína SMN completa. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, convenientemente atrofia muscular espinal.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal de este, como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se trata modulando la producción de la proteína SMN completa que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este a un paciente que necesita una terapia de este tipo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, convenientemente atrofia muscular espinal.

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la modulación de la producción de la proteína SMN. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, convenientemente atrofia muscular espinal.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 0,01-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 0,05-70 kg, o aproximadamente 1-20 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 0,01-1 mg o aproximadamente 0,01-0,1 mg o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o enfermedad que se esté tratando o su gravedad. Un médico, facultativo o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

Las propiedades posológicas citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, convenientemente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de forma simultánea con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención, como se define en la presente, se puede administrar por separado, por una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es para el tratamiento de una atrofia muscular espinal. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), como se define en la presente, junto con el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I), como se define en la presente, y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

Se divulga un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, donde al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase blíster, como el que se utiliza normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit se puede utilizar para administrar formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en intervalos posológicos diferentes, o para titular las composiciones separadas unas frente a otras. Para contribuir al cumplimiento, el kit normalmente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por los mismos fabricantes o por fabricantes diferentes. Es más, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden combinar en una terapia combinada: (i) antes de poner a disposición de los médicos el producto combinado (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o con las directrices del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se deben interpretar como que sean limitaciones de esta. Las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los intermedios y los materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención se comercializan o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Tomo 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como los que se muestran en los siguientes ejemplos.

Preparación de los compuestos

Se entiende que en la siguiente descripción, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas ilustradas únicamente si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

También apreciarán los expertos en la técnica que en los procesos descritos a continuación puede ser necesario proteger con grupos protectores adecuados los grupos funcionales de los compuestos intermedios. Tales grupos

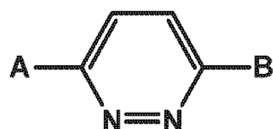
funcionales incluyen hidroxilo, fenilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo o fenol incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, bencilo sustituido, metilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son muy conocidas por los expertos en la técnica y según como se describe en la presente. El uso de grupos protectores se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3.^a Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

También apreciarán los expertos en la técnica que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta divulgación puede que no posean actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un sujeto y metabolizar posteriormente en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por ende, tales derivados se pueden describir como "profármacos".

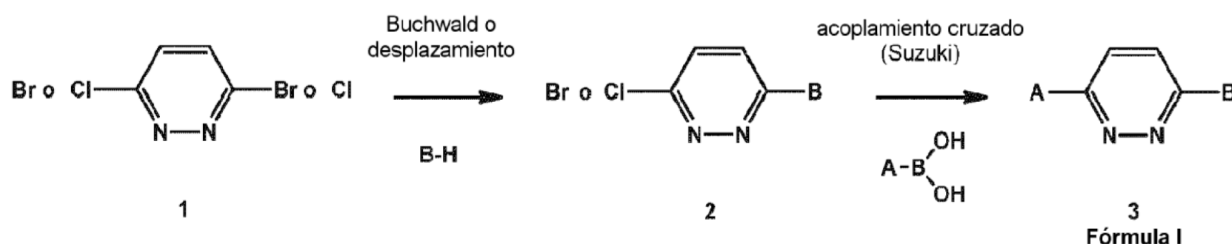
Los siguientes esquemas de reacción ilustran los métodos para preparar compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia. Se entiende que un experto en la técnica sería capaz de preparar estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los reactivos y componentes de partida se pueden obtener de proveedores tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, Strem, otros distribuidores comerciales, o sintetizar siguiendo referencias conocidas por los expertos en la técnica, o preparar como se describe en esta invención. A, B, X, R, R¹, R², R³, R⁴, son como se definen en la Memoria descriptiva a menos que se definan específicamente.

En general, los compuestos de piridazina de los ejemplos y ejemplos de referencia se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 1**.



(I)

Esquema general 1

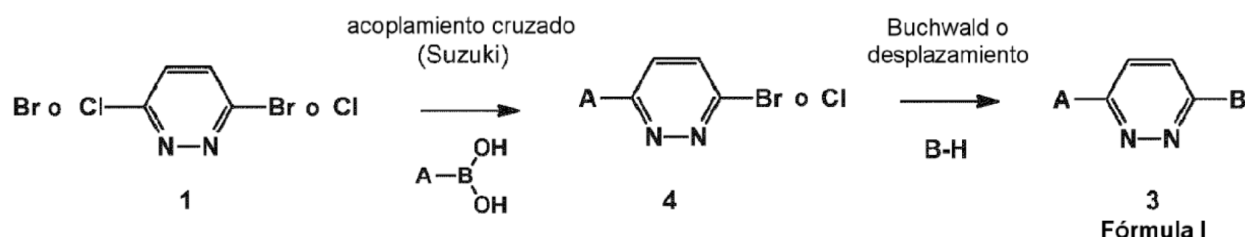


Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercializados o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos divulgados en la presente. En general, los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia se preparan en el **Esquema 1** de reacción anterior de la siguiente manera:

La dihalopiridazina (**1**) reacciona en una reacción de desplazamiento o una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales (Buchwald) con un alcohol o una amina (**B**) para proporcionar el intermedio de tipo piridazina (**2**). La reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales de transición, tal como una reacción de Suzuki, entre un compuesto de tipo haluro (**2**) y un compuesto arilo o heteroarilo sustituido **A**, tal como un ácido borónico o éster de borónico, proporciona el compuesto (**3**) de los ejemplos y ejemplos de referencia.

De una manera complementaria, los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 2**.

Esquema general 2

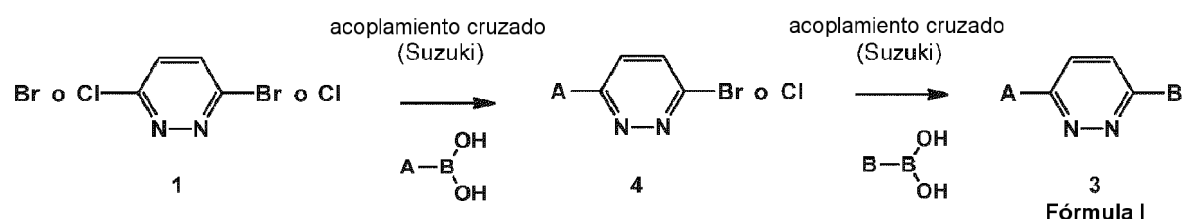


Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercializados o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos divulgados en la presente. En general, los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia se preparan en el **Esquema 2** de reacción anterior de la siguiente manera:

La dihalopiridazina (**1**) reacciona en una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales de transición, tal como una reacción de Suzuki, con un compuesto arilo o heteroarilo sustituido **A**, tal como un ácido o éster de boronato, para proporcionar el intermedio de tipo piridazina (**4**). El intermedio de tipo piridazina (**4**) reacciona mediante una reacción de desplazamiento con un alcohol o una amina (**B**) para proporcionar la piridazina (**3**) de los ejemplos y ejemplos de referencia.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 3**.

Esquema general 3



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercializados o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos divulgados en la presente. En general, los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia se preparan en el **Esquema 3** de reacción anterior de la siguiente manera:

La dihalopiridazina (**1**) reacciona en una reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales de transición, tal como una reacción de Suzuki, con un compuesto arilo o heteroarilo sustituido **A**, tal como un ácido o éster de boronato, para proporcionar el intermedio de tipo piridazina (**4**). El intermedio de tipo piridazina (**4**) reacciona mediante una segunda reacción de acoplamiento cruzado mediada por metales, tal como una reacción de Suzuki, para proporcionar la piridazina (**3**) de los ejemplos y ejemplos de referencia de la invención.

Diversos grupos aromáticos **A**, tales como fenoles, naftilos, heteroarilo sustituidos y similares, y diversos grupos amina o alcohol **B**, tales como aminopiperidinas, piperazinas, homopiperazinas, 4-hidroxipiperidinas, y similares, pueden seguir los Esquemas generales 1, 2 y 3 para proporcionar compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia. Se pueden necesitar estrategias de grupos protectores habituales para conseguir los compuestos finales de los ejemplos y ejemplos de referencia.

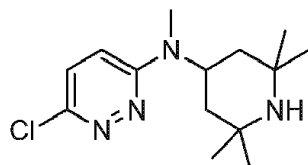
Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes, catalizadores y depuradores utilizados para sintetizar los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia están comercializados o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica. Además, los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como los que se muestran en los siguientes ejemplos.

Se pretende que los siguientes ejemplos o ejemplos de referencia ilustren la invención y no se deben interpretar como que sean limitaciones de esta. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los intermedios y los materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por

ejemplo, LCMS, MRN, CHN. Las abreviaturas utilizadas son las habituales en la técnica y se proporciona una lista de estas al final de la sección experimental.

PREPARACIÓN 1

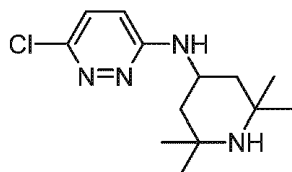
Intermedio 1-1: Síntesis de 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina:



A 3,6-dicloropiridazina (4 g, 26,8 mmol) y *N*,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (7,32 g, 43,0 mmol) en un matraz de fondo redondo de 300 mL se añadió butan-1-ol (67 mL) para obtener una solución incolora. La mezcla se calentó hasta 120 °C durante 72 h. Se eliminó el butan-1-ol utilizando un evaporador giratorio. El residuo se repartió entre agua y DCM, y la capa acuosa se extrajo opcionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo negro se agitó en una pequeña cantidad de EtOAc durante toda la noche y el sólido blanquecino resultante se recogió para proporcionar el **Intermedio 1-1** 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (4,18 g, 14,78 mmol, 55,0 % de rendimiento). LCMS *t*_R = 0,8 min (condición B), MS (*M*+1) = 283,5. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,40 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 4,96-5,13 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,51 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

PREPARACIÓN 2

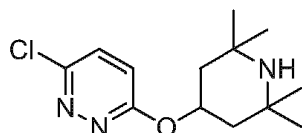
Intermedio 1-2: Síntesis de 6-cloro-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina



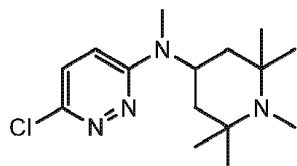
Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (6,26 g, 42 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina (14,7 mL, 84 mmol) se agitó a 120 °C durante 1 h, sin disolvente. A esta mezcla cruda se añadió *n*-butanol (40 mL) y la reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó en agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se recrystalizó en CH₃CN para obtener el **Intermedio 1-2** 6-cloro-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (7,3 g) como un sólido blanquecino. LCMS *t*_R = 1,10 min (condición B), MS (*M*+1) = 269,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,08 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,05-4,26 (m, 1H), 1,98 (dd, *J*=12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,93 (t aparente, *J*=12,1 Hz, 2H).

PREPARACIÓN 3

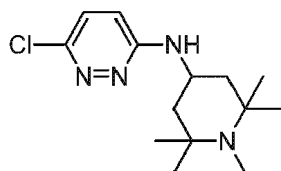
Intermedio 1-3: Síntesis de 3-cloro-6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-iloxi)piridazina



A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ol (106 mg, 0,67 mmol) en DMF (6,7 mL) se añadió NaH al 60 % p (35 mg, 0,87 mmol). La solución se agitó a TA durante 30 min, a continuación se añadió 3,6-dicloropiridazina (100 mg, 0,67 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (5X), salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el **intermedio 1-3** 3-cloro-6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-iloxi)piridazina (135 mg). El material crudo se utilizó sin una purificación adicional. LCMS *t*_R = 1,22 min (condición B); MS (*M*+1) = 270,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 5,68-5,78 (m, 1H), 2,20 (dd, *J*=12,4, 4,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,20 (s, 6H).

PREPARACIÓN 4**Intermedio 1-4: Síntesis de 6-cloro-N-metil-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**

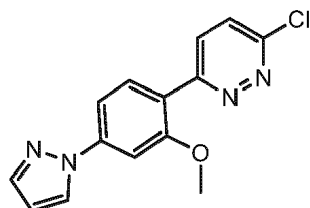
A una suspensión del **Intermedio 1-5** 6-cloro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (4,0 g, 14,1 mmol) en DMF (140 mL) enfriada hasta 0 °C se añadió NaH al 60 % p (735 mg, 18,39 mmol) en porciones. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 60 minutos. Después de 60 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,88 mL, 14,1 mmol), la reacción se agitó durante 3 h más y a continuación se desactivó lentamente con agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (5X), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el **Intermedio 1-4** 6-cloro-N-metil-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (3,98 g). El material crudo se utilizó sin una purificación adicional. LCMS t_R = 1,16 min (condición B), MS (M+1) = 297,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,10 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,79-5,00 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Intermedio 1-5: Síntesis de 6-cloro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Este material se preparó en dos lotes.

Lote 1: Una mezcla de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (15,1 g, 89,0 mmol) y 3,6-dicloropiridazina (6,6 g, 44,3 mmol) se calentó sin disolvente a 120 °C durante 30 min. El material crudo solidificó y se resuspendió en *n*-butanol (45 mL). La mezcla cruda se agitó a 120 °C durante 2 h más, a continuación se calentó hasta 160 °C durante 1 h, a continuación se enfrió y se combinó con el lote 2 para el tratamiento posterior.

Lote 2: Una mezcla de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (14,2 g, 83 mmol) y 3,6-dicloropiridazina (6,2 g, 41,6 mmol) en *n*-butanol (10 mL) se calentó a 120 °C durante 120 min. El material crudo solidificó, se resuspendió en *n*-butanol (15 mL) y se calentó a 120 °C durante 1 h. Este material crudo se combinó con el lote 1 para el tratamiento posterior y purificación. Se añadieron agua y CH₂Cl₂ al material crudo combinado y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se recrystalizó en CH₃CN (400 mL) para obtener el **Intermedio 1-5** 6-cloro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (15,5 g, primera recolección). La recrystalización se repitió utilizando CH₃CN para obtener una 2.^a recolección del **Intermedio 1-5** 6-cloro-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (3,98 g). LCMS t_R = 1,10 min (condición B); MS (M+1) = 283,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,15 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,08-4,26 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,89-2,09 (m, 2H), 1,42 (t aparente, J=12,1 Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

PREPARACIÓN 5**Intermedio 2-1: Síntesis de 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina:**

Paso 1: (4-Bromo-3-metoxifenil)hidrazina

Se suspendió 4-bromo-3-metoxianilina (3,0 g, 14,85 mmol) en HCl concentrado (50 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo-agua. Se añadió muy lentamente una solución de nitrito de sodio (1,23 g, 17,82 mmol) en 10 mL a la mezcla de reacción. La mezcla se volvió amarilla y después marrón con un tono amarillo, lo que indicó diazotación. La sal de diazonio se mantuvo a 0 °C durante una hora y a continuación se añadió muy lentamente una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (10,05 g, 44,5 mmol) en HCl concentrado (20 mL) (cuidado, extremadamente exotérmica). La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y a continuación a TA durante toda la noche. La reacción se filtró y la masa retenida en el filtro se lavó con H₂O fría para proporcionar (4-bromo-3-metoxifenil)hidrazina como un sólido tostado (3,1 g, MS: 218 [M+H⁺]).

Paso 2: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol

A una solución de (4-bromo-3-metoxifenil)hidrazina (62 g, 245 mmol) en etanol (310 mL) se añadió tetrametoxipropano (40,2 g, 245 mmol) durante unos pocos minutos y la mezcla se calentó hasta una temperatura interna de 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h y a continuación se enfrió lentamente hasta TA. Se eliminó el etanol al vacío y se añadió EtOAc para formar una suspensión espesa del residuo. El residuo se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1 M (~700 mL) para provocar la precipitación. La mezcla bifásica se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc, se secó con sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 30 g de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol como un sólido negro (30 g, MS: 254 [M+H⁺]).

Paso 3: 1-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol

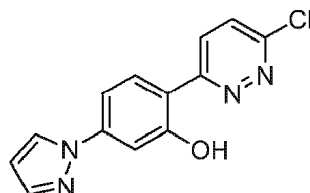
Se añadieron 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol (28,5 g, 113 mmol), bis(pinacolato)diboro (42,9 g, 169 mmol), carbonato de potasio (15,56 g, 113 mmol), y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (9,20 g, 11,26 mmol) a un matraz de fondo redondo de 2 L, y después se añadió dioxano (700 mL). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agitó en N₂ a una temp. interna de 84 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con un filtro desechable y se concentró sobre gel de sílice. La mezcla se purificó utilizando cromatografía en columna (20 % de EtOAc en heptanos). Las fracciones deseadas se recogieron y concentraron para proporcionar 13,5 g de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol.

Paso 4: 3-Cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina

Se introdujeron 3,6-dicloropiridizina (11,99 g, 80 mmol), 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (16,1 g, 53,6 mmol), carbonato de sodio (17,06 g, 161 mmol), y aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno con diclorometano (3,07 g, 3,75 mmol) en un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 mL equipado con una barrita de agitación magnética y entrada de nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (274 mL) y agua desionizada (46 mL) y en la mezcla de reacción se hizo vacío y rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó en bloque calefactor de teflón hasta 85 °C durante 16 h. Después de eliminar el 1,4-dioxano al vacío, se añadió acetato de etilo para formar una suspensión espesa del residuo y se filtró a través de un embudo con una placa fritada de vidrio relleno de celite. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice de 330 g, eluyendo con un 10-35 % de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta un 10 % del volumen, se formó una suspensión espesa en acetato de etilo:heptanos 3:1 (100 mL), se agitó a TA durante 1 h y a continuación se filtró para proporcionar 7 g (46 %) de 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina como un sólido. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,12 (dd, J=8,80, 11,30 Hz, 2H), 8,05 (d, J=1,88 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, J=1,25 Hz, 1H), 7,54 (d, J=9,03 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=1,44, 8,22 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

PREPARACIÓN 6

Intermedio 2-2: Síntesis de 2-(6-cloropiridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol

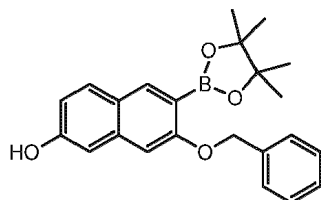


Se añadió BCl₃ (1 M en DCM, 91 mL, 91 mmol) a una solución de 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (**Intermedio 2-1**, 8,6 g, 30 mmol) en DCM (150 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 5 h a TA. Se añadió MeOH (50 mL) a la reacción a 0 °C, a continuación la reacción se calentó hasta TA y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se trató con CH₃CN caliente y a continuación se enfrió hasta 5 °C. La mezcla se filtró y se obtuvo el **Intermedio 2-2** 2-(6-cloropiridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol (7,6 g, 86 %) como un sólido amarillo. MS [M+H]: 273,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,09 (d,

$J=8,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=8,5$, 2,0 Hz, 1H), 6,59 (t, $J=2,0$ Hz, 1H).

PREPARACIÓN 7

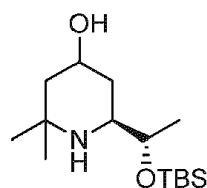
Intermedio 3-1: Síntesis de 7-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,13 g, 12,33 mmol), KOAc (3,63 g, 37,0 mmol), y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,504 g, 0,617 mmol) a un matraz de 250 mL que contenía 7-(benciloxi)-6-bromonaftalen-2-ol (2,03 g, 6,17 mmol). A continuación se añadió DMSO (30,8 mL) y se incorporó un condensador de reflujo. En la mezcla de reacción se hizo vacío, después se rellenó con N_2 (2X) y después se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de celite (embudo con filtro preempaquetado) utilizando EtOAc y se concentró al vacío para obtener un aceite crudo. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 5-30 % de EtOAc/heptano, proporcionó el producto, 7-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol, (58 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS t_R = 1,72 min (condición C), MS ($M+1$) = 377,6. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,68 (t, $J=8,91$ Hz, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=8,78$, 2,51 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,40 (s, 12H).

PREPARACIÓN 8

Intermedio 4-1: Síntesis de (6S)-6-((S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ol



Paso 1. (S)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propanoato de etilo

A una solución de (S)-lactato de etilo (11,8 g, 100 mmol) en DMF (50 mL) se añadió imidazol (10,2 g, 150 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (15,8 g, 105 mmol) en tres porciones, con intervalos de 30 min entre cada adición. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con Et_2O (50 mL x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se destiló al vacío (p.e. 70-78 °C, 0,5 mmHg) para proporcionar 22,07 g (95 %) de (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanoato de etilo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 4,32 (c, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 1,40 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Paso 2. (S)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propanal

A una solución de (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanoato de etilo (6,3 g, 27,1 mmol) en CH_2Cl_2 (22 mL) se añadieron 54,2 mL de DIBAL (1,0 M en CH_2Cl_2 , 54,2 mmol) durante 20 min a -78 °C. Después de agitar durante 2 h a -78 °C, se añadió metanol (3 mL) a la solución a la misma temperatura. Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se añadió tartrato de potasio y sodio acuoso (60 mL) a la solución. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 3 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL x 2), y los estratos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se destiló al vacío (p.e. 50-52 °C, 0,5 mmHg) para proporcionar 2,5 g (49 %) de (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,59 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,07 (dq, $J=6,9$, 1,3 Hz, 1H), 1,26 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Paso 3. (S,E)-N-(2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propilideno)-1-(4-metoxifenil)metanamina

A una solución de (S)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propanal (2,07 g, 11,0 mmol) en diclorometano (60 mL) se añadió (4-metoxifenil)metanamina (1,51 g, 11,0 mmol) y MgSO_4 (3,97 g, 33,0 mmol). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con diclorometano. El disolvente se eliminó a presión reducida tras lo

cual se obtuvieron 3,38 g (100 %) de (*S,E*)-*N*-(2-(*tert*-butildimetilsililoxy)propilideno)-1-(4-metoxifenil)metanamina como un aceite amarillo pálido que se utilizó en el siguiente paso sin purificación: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,56 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,24-4,34 (m, 1 H), 3,73 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H).

Paso 4. (*S*)-6-((*S*)-1-Hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona

A una solución de (*S,E*)-*N*-(2-(*tert*-butildimetilsililoxy)propilideno)-1-(4-metoxifenil)metanamina (3,38 g, 11 mmol) en diclorometano (90 mL) se añadieron TMSOTf (2,2 mL, 12,1 mmol) y *tert*-butildimetil(4-metilpenta-1,3-dien-2-iloxi)silano (9,35 g, 44 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 días a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución de NaHCO₃ ac. (100 mL), y después se extrajo con diclorometano (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en THF (60 mL) y a continuación se añadieron 41,8 mL de TBAF (1 M en THF, 41,8 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 12 h, se desactivó con agua (100 mL), se extrajo con diclorometano (100 mL x 2) y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄. Después de concentrar al vacío el disolvente, el producto se purificó mediante cromatografía en columna (Et₂O/Heptano) para obtener 1,3 g (41 %) de (*S*)-6-((*S*)-1-hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona y 1,0 g (31 %) de (*R*)-6-((*S*)-1-hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona.

(*S*)-6-((*S*)-1-Hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona: LCMS (*m/z*, MH⁺): 292,4; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,13 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,74 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,84 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,36 (qd, *J*=8,5, 5,9 Hz, 1H), 2,93 (dt, *J*=8,2, 4,8 Hz, 1H), 2,40 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,81 (d, *J*=6,1 Hz, 3H).

(*R*)-6-((*S*)-1-Hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona: LCMS (*m/z*, MH⁺): 292,4; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,30 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 4,09 (d, *J*=16,7 Hz, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (d, *J*=16,7 Hz, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,23 (ddd, *J*=14,7, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J*=13,6, 2,5 Hz, 1H), 1,70 (a, s, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Paso 5. (*S*)-6-((*S*)-1-Hidroxietil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona

A una solución de (*S*)-6-((*S*)-1-hidroxietil)-1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona (0,28 g, 0,96 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió ácido acético (0,055 mL, 0,96 mmol) e hidróxido de paladio (0,13 g, 0,96 mmol). Después de desgasificar, la mezcla se agitó durante toda la noche con hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (20 mL) y se concentró al vacío para obtener 0,11 g (67 %) de (*S*)-6-((*S*)-1-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 6. (*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona

A una solución de (*S*)-6-((*S*)-1-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona (0,11 g, 0,64 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron imidazol (0,13 g, 1,93 mmol) y TBSCl (0,14 g, 0,96 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Heptano) para proporcionar 65 mg (35 %) de (*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 3,99 (dq, *J*=6,3, 2,8 Hz, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 3 H), 2,13 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

Paso 7. (6*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-Butildimetilsililoxy)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ol

A una solución de (*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ona (42 mg, 0,15 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió NaBH₄ (5,6 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc/Heptano) proporcionó 32 mg (76 %) de (6*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ol (una mezcla 5:1 de diastereómeros): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,17-4,27 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,07 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

MÉTODO GENERAL 1-1

Procedimiento representativo para el acoplamiento cruzado de Suzuki (calentamiento convencional)

Se añadieron el éster borónico (2 equivalentes), Na₂CO₃ (3 equivalentes) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equivalentes) a un vial que contenía la cloropiridazina (1 equivalente). Se añadieron DME (0,2 M) y H₂O (0,8 M) y en la mezcla de reacción se hizo vacío y se rellenó con N₂ (2X). La reacción se calentó a 90 °C durante 18 h, se enfrió hasta TA y a continuación se filtró a través de celite (embudo preempaquetado) con un lavado con MeOH. El filtrado se acidificó hasta pH 3 utilizando HCl 1 M y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna

se lavó varias veces (5-7 volúmenes de columna) con MeOH y a continuación se eluyó con NH_3 2 N en MeOH. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

MÉTODO GENERAL 1-2

Procedimiento representativo para el acoplamiento de Suzuki

Se añadió SiliaCat® DPP-Pd (0,05 equivalentes) a un vial apto para microondas que contenía una mezcla del intermedio de tipo cloropiridazina, tal como **1-1** (1 equivalente), ácido borónico (1,6 equivalentes) y Na_2CO_3 (3 equivalentes) en EtOH húmedo (0,2 M). La mezcla de reacción se selló, a continuación se calentó mediante irradiación de microondas a 130 °C durante 35 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño tapón de celite con un lavado con MeOH/DCM y a continuación se concentró a sequedad al vacío. El residuo marrón resultante se repartió entre un 5 % de MeOH/DCM y una solución sat. ac. de NaHCO_3 . Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con un 5 % de MeOH/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna se lavó varias veces con MeOH y a continuación se eluyó con NH_3 3 N/MeOH. La evaporación del disolvente proporcionó el producto crudo. El producto crudo se disolvió en MeOH/DCM, a continuación se añadieron 3 g de siliabond® DMT (captador de paladio) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y a continuación se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el producto deseado.

MÉTODO GENERAL 1-3

Procedimiento representativo para el acoplamiento de Suzuki

Se añadieron a un vial apto para microondas el intermedio de tipo cloropiridazina, tal como **1-1** (1 equivalente), reactivo de tipo ácido borónico (2 equivalentes) y Na_2CO_3 (3 equivalentes). A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equivalentes) a la mezcla de reacción y después se añadió DME (0,2 M) y H_2O (0,8 M). La mezcla de reacción se selló, a continuación se hizo vacío, se rellenó con N_2 (2X) y se calentó mediante irradiación de microondas a 125 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DCM. El filtrado resultante se lavó con una solución ac. de Na_2CO_3 1 M. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto como un sólido blanquecino.

MÉTODO GENERAL 1-4

Procedimiento representativo para el acoplamiento de Suzuki

Se añadieron a un vial apto para microondas de 5 mL éster borónico (0,36 mmol), intermedio de tipo piridazina (0,36 mmol), Na_2CO_3 (1,08 mmol), DME (0,58 mL) y H_2O (0,14 mL). El vial se desgasificó durante 5 min con N_2 y a continuación se añadió el aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29,4 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla cruda se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y a continuación se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 0-100 % de EtOAc/heptano, proporcionó el producto.

MÉTODO GENERAL 2-1

Procedimiento representativo para la formación del éster de boronato.

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (12,3 mmol), KOAc (37,0 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,617 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía un bromuro de arilo (6,17 mmol). A continuación se añadió DMSO (31 mL) y se incorporó un condensador de reflujo. En la mezcla de reacción se hizo vacío, después se rellenó con N_2 (2X) y después se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de celite (embudo con filtro preempaquetado) utilizando EtOAc y se concentró al vacío para obtener un aceite crudo. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un 5-30 % de EtOAc/heptano, proporcionó el producto.

MÉTODO GENERAL 3-1

Procedimiento representativo para la desprotección de metoxi (tiofenol)

Se añadieron tiofenol (1 equivalente) y carbonato de potasio (1 equivalente) al sustrato de tipo metoxi en NMP (0,2 equivalentes) y la reacción se agitó a 190 °C durante 15 min en un reactor de microondas Biotage® Initiator. La mezcla de reacción se purificó mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (2 g, MeOH como eluyente y una solución de amoniaco 2 N en MeOH para liberar el material). Después de la evaporación, el material se purificó mediante HPLC de fase inversa.

MÉTODO GENERAL 3-2**Procedimiento representativo para la desprotección de metoxi (BBr₃)**

El sustrato de tipo metoxi (1 equivalente) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,03 M) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución 1 M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (3 equivalentes). La mezcla de reacción cruda se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2X), agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. El producto crudo se purificó mediante HPLC, cromatografía en columna o recristalización.

MÉTODO GENERAL 3-3**Procedimiento representativo para la desprotección de metoxi (LiI, colidina)**

A una solución del sustrato de tipo metoxi (1 equivalente) en 2,4,6-colidina (0,03 M, secada con MgSO₄ y filtrada), se añadió LiI anhidro (9 equivalentes). La reacción se agitó a 170 °C durante 4 h, a continuación se enfrió y se diluyó con cantidades pequeñas de MeOH, EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC.

MÉTODO GENERAL 4-1**Procedimiento representativo para la hidrogenólisis del grupo bencilo.**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se añadió Pd/C (1,6 mg, 0,016 mmol) o Pd(OH)₂ (2,2 mg, 0,016 mmol) al sustrato protegido con bencilo (75 mg, 0,155 mmol) en EtOH (1,5 mL). Se añadió una solución de HCl 1 M (0,25 mL, 0,25 mmol) y en el recipiente de reacción se hizo vacío. Se burbujó H₂ a través de la solución durante 5 min y a continuación se agitó la reacción en H₂ a TA. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH/DCM. El disolvente se eliminó al vacío y el material crudo se disolvió en MeOH que se purificó mediante HPLC preparativa (10-30 % de ACN/H₂O con un 0,1 % de TFA). El residuo se disolvió en MeOH/DCM, se acidificó hasta aprox. pH 3 utilizando HCl 1 M y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna se lavó varias veces (3-4 volúmenes de columna) con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 2 N/MeOH. La evaporación del disolvente proporcionó el producto deseado.

MÉTODO GENERAL 4-2**Procedimiento representativo para la hidrogenación**

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene Pd/C al 10 % (0,026 mmol), se añadió el sustrato (0,52 mmol) en MeOH (2,5 mL). Se burbujó H₂ a través de la solución durante 5 min y a continuación se agitó la reacción en H₂ a 55 psi a TA. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite resultante se disolvió en MeOH y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna se lavó varias veces (5-7 volúmenes de columna) con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH para proporcionar el producto deseado.

MÉTODO GENERAL 5-1**Procedimiento representativo para la alquilación de fenol**

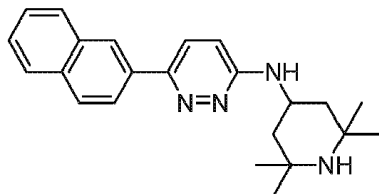
Se añadió Cs₂CO₃ (1,489 mmol) a una solución del fenol (1,489 mmol) en acetona (15 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y a continuación se añadió de una vez el bromuro (682 mg, 2,98 mmol), y después se añadió NaI (446 mg, 2,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche, se filtró con acetona y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre Et₂O (60 mL) y agua (20 mL). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con una solución ac. saturada de sulfito de sodio (20 mL), Na₂CO₃ 2 M y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto deseado.

MÉTODO GENERAL 6-1**Procedimiento representativo para una reacción SnAr**

Se combinaron el **Intermedio 2-2** (50 mg, 0,174 mmol), piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (59 mg, 0,314 mmol), DIPEA (0,06 mL, 0,349 mmol) y *n*-butanol (0,1 mL) en un vial de reacción de 4 mL y se calentó hasta 120 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta TA y se añadió EtOAc. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOAc, se disolvió en DCM y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío.

para proporcionar el producto deseado. La purificación mediante columna ultrarrápida o HPLC proporcionó el compuesto deseado.

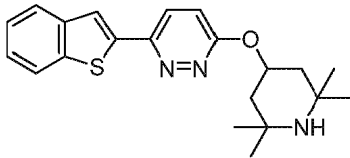
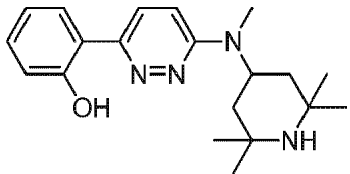
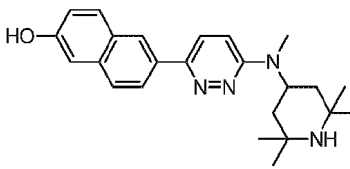
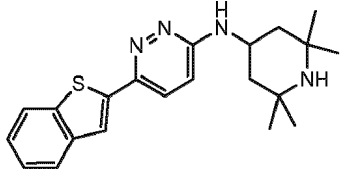
Ejemplo de referencia 1-1: Síntesis de 6-(naftalen-2-il)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

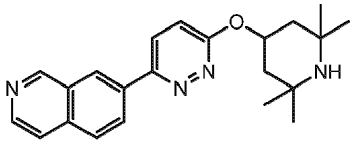
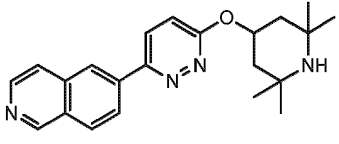
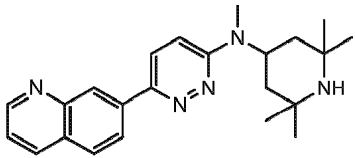
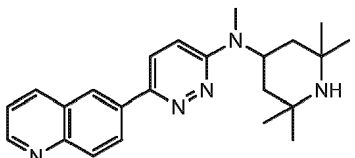


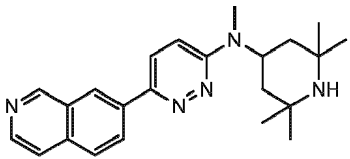
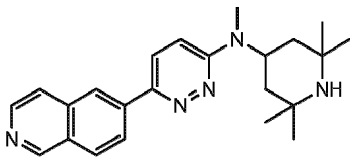
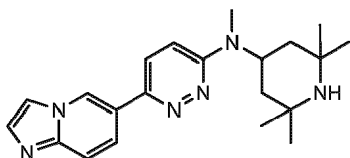
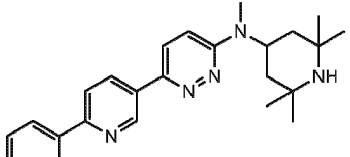
A un vial apto para microondas de 2 mL se añadieron el **Intermedio 1-2** 6-cloro-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (100 mg, 0,37 mmol), ácido naftalen-2-ilborónico (96 mg, 0,56 mmol), Na₂CO₃ (118 mg, 1,17 mmol), agua (0,25 mL), DME (1 mL) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (30 mg, 0,037 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó en un microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla cruda se diluyó con EtOAc, continuación la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 6-(naftalen-2-il)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (86 mg). LCMS Rt = 1,39 min (condición B); MS (M+1) = 361,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,12 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 6,69 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,82 (a. m, 1H), 4,31-4,51 (m, 2H), 2,07 (dd, *J*=12,9, 3,5 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,22 (s, 6H).

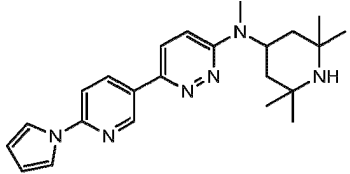
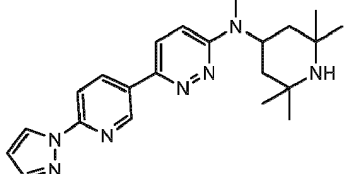
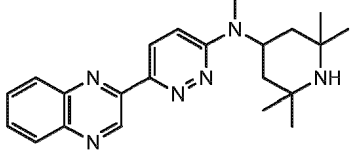
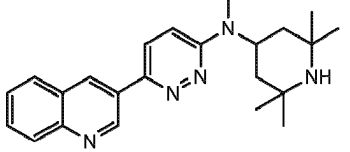
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares al del **Ejemplo de referencia 1-1**:

Ejemplo de referencia	Compuesto	LCMS M+1, <i>t_R</i> , condiciones	¹ H RMN 400 MHz
1-2	 6-(benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	381,3 0,58 min Q	CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 7,88-7,92 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 5,06-5,34 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,74 (dd, <i>J</i> =12,3, 3,2 Hz, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
1-3	 2-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)piridazin-3-il)fenol	327,2 0,42 min Q	CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 13,64 (s a, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 4,66 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 1H), 4,17-4,46 (m, 1H), 2,13 (dd, <i>J</i> =12,3, 3,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,03-1,16 (m, 2H)
1-4	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzo[<i>b</i>]tiofeno-5-carbonitrilo	406,3 0,55 min Q	DMSO- <i>d</i> 6 δ ppm 8,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H), 5,05-5,23 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,51 (dd, <i>J</i> =11,9, 3,5 Hz, 2H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
1-5	 6-(quinolin-2-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	362,2 0,41 min Q	CLOROFORMO- <i>d</i> δ ppm 9,59 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 4,71 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 4,37-4,53 (m, 1H), 2,16 (dd, <i>J</i> =12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,06-1,16 (m, 2H)

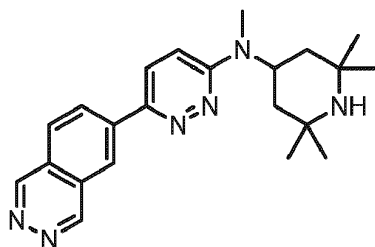
	6-(quinolin-3-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina		
1-6	 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-iloksi)piridazina	368,1 0,56 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 7,90-7,96 (m, 1H), 7,88 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,33-7,47 (m, 2H), 7,01 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,77-6,02 (m, 1H), 2,28 (dd, $J=12,5, 4,2$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
1-7	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	341,3 1,02 min B	METANOL-d4 δ ppm 8,09 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 4,99-5,13 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,67 (dd, $J=12,6, 3,8$ Hz, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)
1-8	 6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol	391,0 0,48 min Q	METANOL-d4 δ ppm 8,23 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 5,13-5,31 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,69 (dd, $J=12,6, 3,5$ Hz, 2H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)
1-9	 6-(benzo[b]tiofen-2-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	367,4 0,54 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 7,89-7,83 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,67 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=6,57$ Hz, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 2,13 (dd, $J=12,63, 3,54$ Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 1,06-1,05 (m, 2H)

1-10	 7-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)isoquinolina	363,1 0,43 min Q	DMSO-d6 δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,84-8,90 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 2H), 8,38 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,78$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 5,75 (tt, $J=11,26, 4,05$ Hz, 1H), 2,12 (d, $J=8,78$ Hz, 2H), 1,26 (s a, 8H), 1,12 (s a, 6H)
1-11	 6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)isoquinolina	363,1 0,41 min Q	METANOL-d4 δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=8,66, 1,63$ Hz, 1H), 8,25-8,31 (m, 2H), 7,97 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 5,85 (tt, $J=11,23, 4,20$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J=12,80, 4,02$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J=11,92$ Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,28 (s, 6H)
1-12	 N-metil-6-(quinolin-7-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	376,2 0,46 min Q	DMSO-d6 δ ppm 8,94 (dd, $J=4,27, 1,76$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=0,75$ Hz, 1H), 8,35-8,46 (m, 2H), 8,18 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,28, 4,27$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,35-1,59 (m, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
1-13	 N-metil-6-(quinolin-6-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	376,7 0,45 min Q	DMSO-d6 δ ppm 8,91 (dd, $J=4,02, 1,76$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J=8,78, 2,01$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J=8,41, 0,88$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J=9,29, 5,27$ Hz, 2H), 7,58 (dd, $J=8,28, 4,27$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 5,20 (s a, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)

1-14	 6-(isoquinolin-7-il)-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	376,24 0,42 min Q	DMSO-d6 δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48-8,58 (m, 2H), 8,14 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,78$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
1-15	 6-(isoquinolin-6-il)-<i>N</i>-metil-<i>N</i>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	376,25 0,40 min Q	METANOL-d4 δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,46-8,50 (m, 2H), 8,38 (dd, $J=8,66$, 1,63 Hz, 1H), 8,24 (d, $J=8,78$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=5,77$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 5,54 (dt, $J=10,73$, 5,55 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,91-1,98 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,48 (s, 6H)
1-16	 6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridazin-3-il)metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amina	0,34 min 365,2 Q	DMSO-d6 δ ppm 9,18-9,21 (m, 1H), 7,87-7,99 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,15 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 5,07-5,16 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
1-17	 metil[6-(6-fenilpiridin-3-il)piridazin-3-il](2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amina	402,2 0,55 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 9,21 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 8,43-8,56 (m, 1H), 8,08 (dd, $J=8,34$, 1,26 Hz, 2H), 7,79-7,93 (m, 1H), 7,69 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, $J=7,58$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,75 (dd, $J=12,13$, 3,54 Hz, 2H), 1,46 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,21 (s, 6H)

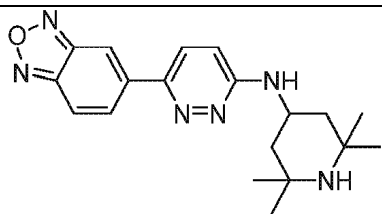
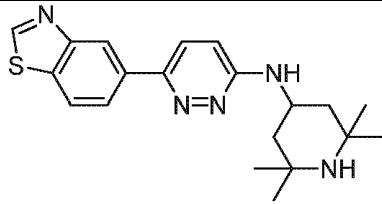
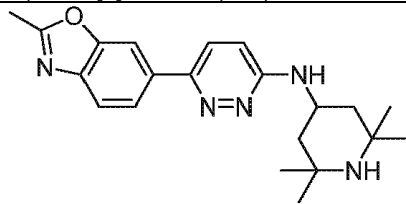
1-18	 metil[6-(6-pirrol-1-ilpiridin-3-il)piridazin-3-il](2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amina	391,26 0,54 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 8,74-8,87 (m, 1H), 8,40 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 1H), 6,78 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,28 (t, $J=2,27$ Hz, 2H), 5,04-4,98 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,62 (d, $J=3,54$ Hz, 2H), 1,35 (s a, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
1-19	 metil[6-(6-pirazol-1-ilpiridin-3-il)piridazin-3-il](2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amina	392,25 0,52 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 8,87 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=3,54$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=8,59$, 2,02 Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=1,01$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J=2,53$, 1,52 Hz, 1H), 5,12-4,98 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,64 (dd, $J=12,63$, 3,54 Hz, 2H), 1,36 (s a, 2H), 1,24-1,33 (m, 6H), 1,11 (s a, 6H)
1-20	 metil(6-quinoxalin-2-ilpiridazin-3-il)(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amina	377,2 0,88 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 10,03 (s, 1H), 8,36 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,92-8,12 (m, 2H), 7,64 (ddd, $J=7,58$, 5,31, 1,77 Hz, 2H), 6,87 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,66 (dd, $J=12,38$, 3,28 Hz, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
1-21	 metil(6-quinolin-3-ilpiridazin-3-il)(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amina	376,3 0,50 min Q	DMSO-d6 δ ppm 9,60 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H), 8,87 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 8,02 - 8,13 (m, 3 H), 7,76 (ddd, $J=8,34$, 6,82, 1,52 Hz, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,18 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 1,56 (dd, $J=12,38$, 3,79 Hz, 2 H), 1,45 (t, $J=12,13$ Hz, 2 H), 1,26 - 1,32 (m, 6 H) 1,10 (s, 6 H)

Ejemplo de referencia 1-22: Síntesis de N-metil-6-(ftalazin-6-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina



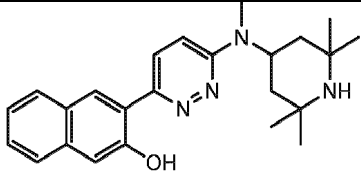
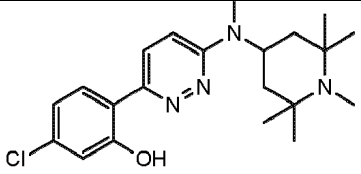
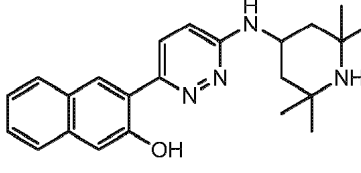
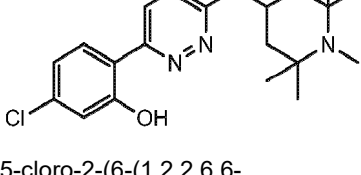
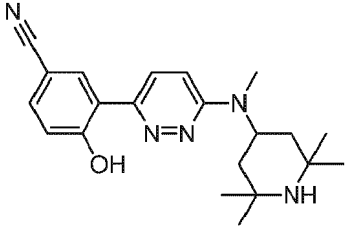
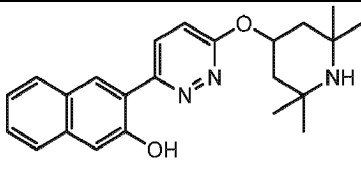
Una mezcla de 6-bromoftalazina (0,11 g, 0,50 mmol), 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,16 g, 0,58 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,14 g, 0,55 mmol), acetato de potasio (0,15 g, 1,5 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,04 g, 0,05 mmol) en dioxano (3 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. Se añadieron carbonato de potasio (0,20 g, 1,5 mmol) y agua (0,4 mL) y la mezcla se agitó durante 48 h a 90 °C. Después de enfriar, la reacción se purificó mediante extracción en fase sólida (SiliaBond® carbonato, MeOH como eluyente). Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el material obtenido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando de un 5 % a un 95 % de acetonitrilo en agua modificada con un 3 % de *n*-PrOH. LCMS: t_R = 0,43 min [M+H] (método Q de LCMS); 377,245; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74-9,62 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,74 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,19 (tt, *J* = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,56 (dd, *J* = 12,0, 3,5 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

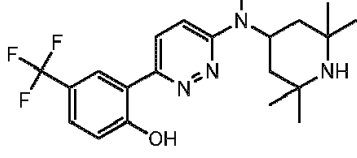
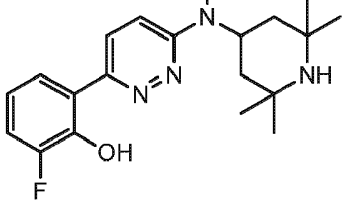
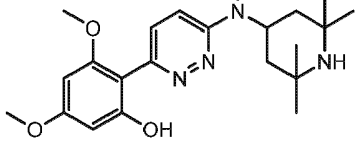
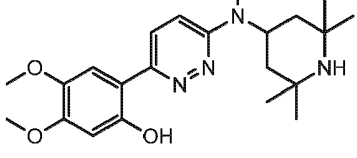
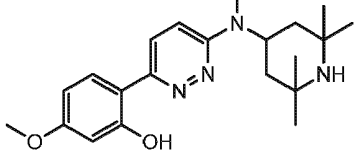
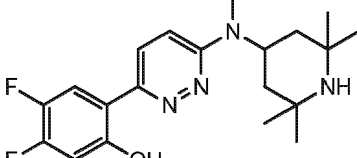
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares al del **Ejemplo de referencia 1-1** utilizando tecnología de síntesis en fase de solución en paralelo de alta capacidad.

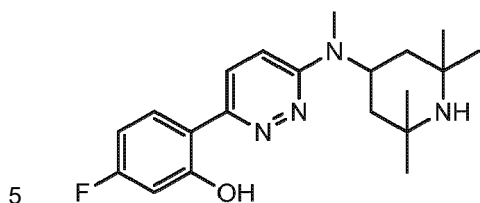
Ejemplo de referencia	Producto	LCMS M+1, t_R , condiciones
2-1	 6-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	353,2 0,51 min Q
2-2	 6-(benzo[d]thiazol-5-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	368,2 1,26 min B
2-3	 6-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)- <i>N</i> -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina	366,3 2,87 min B

Los siguientes compuestos finales se prepararon utilizando procedimientos similares al del **Ejemplo de referencia 1-1**, con desprotección posterior de metoxi como se resume en los **MÉTODOS GENERALES 3-1 y 3-2** cuando sea apropiado.

Ejemplo o ejemplo de referencia	Compuesto	LCMS M+1, t_R , condiciones	¹ H RMN 400 MHz
---------------------------------	-----------	-------------------------------------	----------------------------

3-1	 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol	391,1 0,56 min Q	DMSO-d6 δ ppm 13,33 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 4,92-5,14 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,54 (dd, $J=11,9$, 3,3 Hz, 2H), 1,45 (m, $J=12,1$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)
3-2	 5-cloro-2-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	389,1 1,30 min B	DMSO-d6 δ ppm 14,05 (s a, 1H), 8,20 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,5$, 2,1 Hz, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,62-1,74 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,13 (s, 6H), 1,11 (s, 6H)
3-3	 3-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol	377,3 1,06 min B	CLOROFORMO-d δ ppm 13,42 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 6,90 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,33-4,51 (m, 1H), 2,15 (dd, $J=12,3$, 2,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,10-1,19 (m, 2H)
3-4	 5-cloro-2-(6-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)piridazin-3-il)fenol	375,1 0,55 min Q	DMSO-d6 δ ppm 14,36 (s a, 1H), 8,10 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,5$, 2,1 Hz, 1H), 4,14-4,36 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,08 (s, 6H)
3-5	 4-hidroxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo	366,0 0,51 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 7,91 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=9,85$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,59$, 2,02 Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=9,85$ Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,73 (dd, $J=12,51$, 3,41 Hz, 2H), 1,43-1,58 (m, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)
3-6	 3-[6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-iloxi)piridazin-3-il]naftalen-2-ol	378,21 0,57 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 8,00 - 8,21 (m, 2H), 7,69 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,08$ Hz, 1H), 7,28-7,43 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 5,72 (tt, $J=10,99$, 4,42 Hz, 1H), 2,17 (dd, $J=12,63$, 4,04 Hz, 2H), 1,48 (s a, 2H), 1,36 (s a, 6H), 1,28 (s a, 6H)

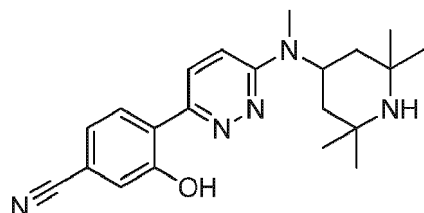
3-7	 2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}-4-trifluorometilfenol.HCl	409,1 0,58 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 14,41 (s a, 1H), 7,87 (d, $J=10,04$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,53, 1,76$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 4,99 (t, $J=11,17$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,72 (dd, $J=12,55, 3,26$ Hz, 2H), 1,45 (t, $J=12,30$ Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)
3-8	 2-fluoro-6-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol	359,1 0,51 min Q	CLOROFORMO-d δ ppm 14,13 (s a, 1H), 7,82 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J=10,60, 8,09, 1,38$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=10,04$ Hz, 1H), 6,83 (td, $J=8,09, 4,89$ Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,72 (dd, $J=12,30, 3,01$ Hz, 2H), 1,40 (s a, 8H), 1,23 (s a, 6H)
3-9	 3,5-dimetossi-2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol	401,3 min Q 0,48	DMSO-d ₆ δ ppm 13,86 (s a, 1H), 8,12 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,13 (s a, 6H)
3-10	 4,5-dimetossi-2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol	401,3 0,48 min Q	DMSO-d ₆ δ ppm 13,38 (s, 1H), 8,11 (d, $J=10,10$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,95-4,83 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,43 (t, $J=12,13$ Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H)
3-11	 5-metossi-2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol	371,7 0,52 min Q	DMSO-d ₆ δ ppm 13,91 (s, 1H), 8,18 (d, $J=10,04$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=10,04$ Hz, 1H), 6,54-6,48 (m, 2H), 5,07 (t, $J=12,30$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,99 (t, $J=12,80$ Hz, 2H), 1,75 (d, $J=11,04$ Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,47 (s, 6H)
3-12	 4,5-difluoro-2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol	377,2 0,56 min Q	DMSO-d ₆ δ ppm 8,14 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=12,13, 9,09$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=12,13, 7,07$ Hz, 1H), 5,08-4,88 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,17 (s a, 6H)

Ejemplo de referencia 4-1: Síntesis de 5-fluoro-2-[6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il]fenol**Paso 1: 6-(2-(Benciloxi)-4-fluorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**

Se hicieron reaccionar el **Intermedio 1-1** y ácido (2-(benciloxi)-4-fluorofenil)borónico de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-1** para un acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo un sólido tostado (94 % de rendimiento) después de purificación mediante SCX. No fue necesaria una cromatografía adicional. MS (M+1) = 449,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79-7,67 (m, 2 H) 7,43-7,27 (m, 5 H) 7,10 (dd, J=11,37, 2,27 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 6,88 (td, J=8,46, 2,27 Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 5,10-4,98 (m, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 1,51 (dd, J=12,13, 3,54 Hz, 2 H) 1,41 (t, J=12,13 Hz, 2 H) 1,24 (s, 6 H) 1,11 (s, 1 H) 1,08 (s, 6 H)

Paso 2: 5-Fluoro-2-[6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il]fenol

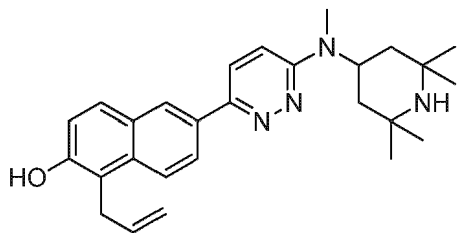
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1**, se añadió Pd/C (10 % p, 47,0 mg, 0,044 mmol) a una solución de 6-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (198 mg, 0,441 mmol) en MeOH (2 mL)/EtOAc (2 mL) a TA. En la mezcla de reacción se hizo vacío y se rellenó con H₂ (2X), a continuación se agitó en una atmósfera de H₂ durante 4 h y se filtró a través de celite utilizando MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se redisolvió en DCM y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (129 mg, 82 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,49 min (método Q de LCMS); MS (M+1) = 359,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,10 (s a, 1H), 8,11 (d, J=9,60 Hz, 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,32 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,67-6,77 (m, 2H), 4,83-4,98 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,54 (dd, J=12,13, 3,54 Hz, 2H), 1,43 (t, J=12,13 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 5-1: Síntesis de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo**Paso 1: 3-Metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo**

A un matraz que contenía 6-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (1,1 g, 2,88 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,26 g, 0,29 mmol), dppf (0,32 g, 0,58 mmol), zinc en polvo (75 mg, 1,15 mmol) y cianuro de zinc (1,0 g, 8,63 mmol) se añadió DMA (8,99 mL). La reacción se agitó a 150 °C durante 18 h. La mezcla de reacción cruda se enfrió hasta TA, a continuación se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con NaOH 1 M (4X), agua (6X) y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo (1,1 g). LCMS t_R = 1,02 min (condición B); MS (M+1) = 380,4. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,09 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,12-5,28 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,71 (dd, J=12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Paso 2: 3-Hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo

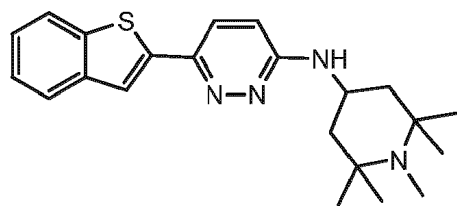
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-3** para la desprotección de metoxi utilizando LiI y colidina, se preparó 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo. LCMS t_R = 0,52 min (método Q de LCMS); MS (M+1) = 366,2. RMN: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 (d, J=9,85 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,28-7,46 (m, 3 H), 4,99 (s a, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,37-1,60 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 6-1: Síntesis de 1-alil-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol**Paso 1: 6-(6-(Aliloxi)naftalen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina:**

A una solución de 6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (208 mg, 0,53 mmol) en DMF (5,3 mL) se añadió NaH al 60 % p (47 mg, 1,17 mmol) y después yoduro de alilo (54 μ L, 0,59 mmol). La reacción se agitó a TA durante 10 min. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (5X) y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener 6-(6-(aliloxi)naftalen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (85 mg). LCMS t_R = 1,46 min (condición B); MS (M+1) = 431,1. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,37 (d, J =1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J =8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J =8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J =8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J =9,9 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J =2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J =9,6 Hz, 1H), 6,09-6,23 (m, 1H), 5,51 (dd, J =17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (dd, J =10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,16-5,31 (m, 1H), 4,66-4,74 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (dd, J =12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Paso 2: 1-Alil-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol

Se calentó un matraz que contenía 6-(6-(aliloxi)naftalen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (40 mg, 0,09 mmol) en un baño de aceite precalentado a 220 °C durante 10 min. Después de 10 min, se permitió que el matraz se enfriara hasta TA. El producto crudo se purificó mediante HPLC (XBridge C8, H_2O (0,1% de NH_4OH ac. como modificador/ CH_3CN) para obtener 1-alil-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (25 mg). LCMS t_R = 1,20 min (condición B); MS (M+1) = 431,0. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,40 (d, J =1,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J =9,0, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J =9,1 Hz, 1H), 7,71-7,86 (m, 2H), 7,17 (d, J =8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J =9,6 Hz, 1H), 6,03-6,21 (m, 1H), 5,18-5,39 (m, 1H), 5,15 (dd, J =6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J =13,9, 1,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J =5,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (dd, J =12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

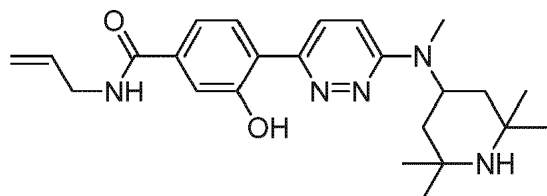
Ejemplo de referencia 7-1: Síntesis de 6-(benzo[b]tiofen-2-il)-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**Paso 1: 3-(Benzo[b]tiofen-2-il)-6-cloropiridazina**

A 3,6-dicloropiridazina (4,18 g, 28,1 mmol) y Na_2CO_3 (8,93 g, 84 mmol) en DME (100 mL) y agua (25 mL) se añadió ácido benzo[b]tiofen-2-ilborónico (5 g, 28,1 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,69 g, 0,84 mmol). En la reacción se hizo vacío y se purgó con N_2 3X. La reacción se calentó a 85 °C durante 18 h y se enfrió hasta TA. El producto crudo se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc y después CH_2Cl_2 . El filtrado crudo se concentró al vacío y se diluyó en CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó y la emulsión restante se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El producto se concentró parcialmente para proporcionar un precipitado que se filtró para obtener 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-6-cloropiridazina (2,36 g) como un sólido amarillo claro. El filtrado se recrystalizó en CH_3CN para obtener 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-6-cloropiridazina (0,46 g). LCMS t_R = 1,57 minutos (condición B); (M+1) = 247,1.

Paso 2: 6-(Benzo[b]tiofen-2-il)-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

A una suspensión de 3-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-6-cloropiridazina (100 mg, 0,41 mmol) en *n*-butanol (2 mL) en un vial apto para microondas 2 mL se añadió 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (276 mg, 1,62 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,81 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó con irradiación de microondas durante 180 min a 180 °C. La mezcla de reacción cruda se diluyó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (5X), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener 25 mg de 6-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-*N*-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina. LCMS *t_R* = 0,54 min (método Q de LCMS); (M+1) = 381,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,73-7,82 (m, 1 H), 7,64-7,73 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1H), 7,21-7,34 (m, 2 H), 6,56 (d, *J*=9,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 4,14-4,32 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,93 (dd, *J*=12,4, 3,8 Hz, 2 H), 1,30 (t aparente, *J*=12,1 Hz, 2 H), 1,07 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H).

Ejemplo de referencia 8-1: Síntesis de *N*-alil-3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzamida



Paso 1: Ácido 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzoico

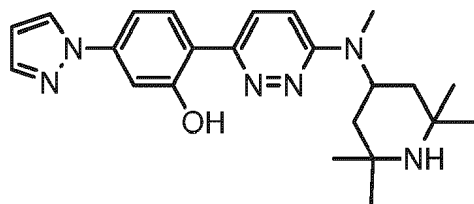
A un vial apto para microondas se añadió 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 100 mg, 0,35 mmol), ácido 4-borono-3-metoxibenzoico (76 mg, 0,39 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (29 mg, 0,035 mmol), Na₂CO₃ (112 mg, 1,06 mmol), DMF (2 mL) y agua (0,5 mL). El vial apto para microondas se selló y se calentó en un microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción cruda se enfrió y se diluyó en agua y éter. La capa acuosa se extrajo con éter. La emulsión resultante se diluyó en agua y NaOH 1 M. La capa acuosa se acidificó lentamente con HCl 1 M y se extrajo de nuevo con éter. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el precipitado resultante se suspendió en 10 mL de MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y utilizó sin una purificación adicional. LCMS *t_R* = 0,63 min (condición B), MS (M+1) = 399,0.

Paso 2: Síntesis de *N*-alil-3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzamida

A una solución de ácido 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzoico (0,354 mmol) en DMF (4 mL) y CH₂Cl₂ (4 mL) se añadieron TEA (0,40 mL, 2,83 mmol), alilamina (0,053 mL, 0,71 mmol), y HATU (202 mg, 0,53 mmol). Se permitió que la reacción cruda se agitara a TA durante toda la noche. La mezcla cruda se desactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se diluyó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua (6X), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener *N*-alil-3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzamida (8,2 mg). LCMS *t_R* = 1,08 min (condición B), MS (M+1) = 438,1.

Paso 3: Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** para la desprotección de metoxi utilizando tribromuro de boro, se preparó *N*-alil-3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzamida. RMN: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,14 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=1,77 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,21 Hz, 1,89 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 5,95 (ddt, *J*=17,18 Hz, 10,36 Hz, 5,43 Hz, 5,43 Hz, 1H), 5,25 (dq, *J*=17,18 Hz, 1,60 Hz, 1H), 5,15 (dq, *J*=10,33 Hz, 1,44 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,00 (dt, *J*=5,49 Hz, 1,55 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 9-1: Síntesis de 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol



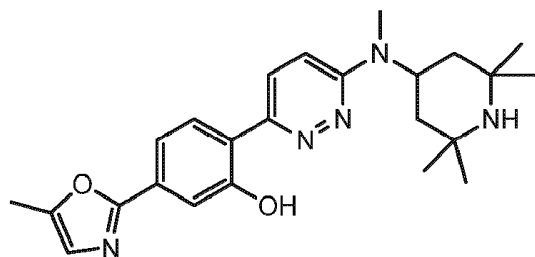
Paso 1: 6-(2-Metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se acopló 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazol del *Paso 3* del **Intermedio 2-1**, con el **Intermedio 1-1** con métodos de acoplamiento de Suzuki estándar como se describe en el **MÉTODO GENERAL 1-2** para proporcionar 6-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina.

5 *Paso 2: 2-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol*

Como se describe en el **MÉTODO GENERAL 3-1**, se añadió tiofenol (0,127 mL, 1,24 mmol) a un vial apto para microondas que contenía 6-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (520 mg, 1,24 mmol) y K₂CO₃ (171 mg, 1,24 mmol) en NMP (5 mL). Se hizo vacío en el vial de microondas y se rellenoó con N₂ (2X). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 190 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (embudo con filtro preempaquetado) y se lavó con MeOH. El filtrado se acidificó hasta pH 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX (10 g) acondicionada con metanol. La columna se lavó varias veces con metanol y a continuación se eluyó con una solución de amoníaco 2 N en metanol. El producto se recogió y concentró al vacío para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas para proporcionar 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol (198 mg, MS: 407,25 [M+H]⁺, LC/MS t_R = 0,53 min (método Q de LCMS); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=1,52 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,59 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,60 Hz, 1H) 6,31-6,41 (m, 1H), 4,76-4,95 (m, 1H), 2,89-3,01 (m, 3H), 1,62 (dd, *J*=12,13, 3,54 Hz, 2H), 1,34 (s a, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

15 **Ejemplo de referencia 10-1: Síntesis de 5-(5-metiloxazol-2-il)-2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol**



25 *Paso 1: 3-Metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida*

A una solución cruda de ácido 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzoico (620 mg, 1,56 mmol) en DMF (10 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió propargilamina (129 mg, 2,33 mmol), DIPEA (0,82 mL, 4,67 mmol) y HATU (887 mg, 2,33 mmol). La reacción se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se concentró y se disolvió parcialmente en MeOH. El precipitado blanco resultante se filtró y el filtrado de MeOH se concentró. El filtrado se disolvió en MeOH y el precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC (columna C18 sunfire, de un 20 % de CH₃CN/H₂O a un 100 % de CH₃CN, 0,1 % de NH₄OH ac. como modificador para obtener 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (190 mg). LCMS t_R = 0,86 min (condición B); MS (M+1) = 436,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,82 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,15-5,27 (m, 1H), 4,18 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (t, *J*=2,5 Hz, 1H), 1,67 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,54 (t, *J*=12,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,20 (s, 6H).

40 *Paso 2: 6-(2-Metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina*

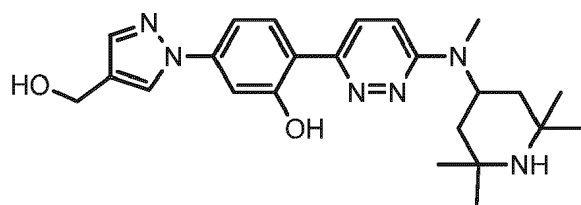
A una solución de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (190 mg, 0,44 mmol) en dioxano (8 mL) se añadió NaH al 60 % p (52 mg, 1,31 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h, a continuación se enfrió hasta TA y se diluyó en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC para obtener 6-(2-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (106 mg). LCMS t_R = 0,97 min (condición B); MS (M+1) = 436,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,08 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,20-5,39 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (dd, *J*=12,4, 3,3 Hz, 2H), 1,47-1,59 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

50 *Paso 3: 5-(5-Metiloxazol-2-il)-2-[6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il]fenol*

55 A una solución de 6-(2-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (106 mg, 0,24 mmol) en 2,4,6 colidina (8 mL, secada con MgSO₄, y filtrada) se añadió Lil anhidro (292 mg, 2,18 mmol). La reacción se agitó a 170 °C durante 4 h, a continuación se enfrió y se diluyó con cantidades pequeñas de MeOH y

EtOAc (150 mL) y H₂O (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol (49 mg). LCMS *t_R* = 0,55 min (método Q de LCMS); MS (*M*+1) = 422,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,12 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=6,1, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,03-5,14 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,43 (d, *J*=1,2 Hz, 3H), 1,68 (dd, *J*=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,56 (t, *J*=12,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 11-1: Síntesis de 5-((4-hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1. (1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)metanol

Una mezcla de 4-(hidroximetil)pirazol (500 mg, 5,10 mmol), salicilaldoxima (140 mg, 1,019 mmol), carbonato de cesio (4,98 g, 15,29 mmol), óxido cuproso (58,2 mg, 0,306 mmol), yodobromoanisol (1,59 g, 5,10 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se combinó en un vial apto para microondas dotado de una entrada de N₂ y una barrita de agitación magnética. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, a continuación se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (de un 10 % a un 60 % de EtOAc en heptanos) para obtener (1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (800 mg, MS: 285,3 [*M*+H⁺]).

Paso 2. (1-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil))-1H-pirazol-4-il)metanol

A un vial apto para microondas se añadieron (1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (400 mg, 1,41 mmol), bis(pinacolato)diboro (538 mg, 2,12 mmol), acetato de potasio (415 mg, 4,24 mmol), PdCl₂(dppf) (103 mg, 0,14 mmol) y dppf (78 mg, 0,14 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agitó en una atmósfera de N₂ a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con un filtro desechable y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (de un 10 % a un 60 % de EtOAc en heptano) proporcionó (1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil))-1H-pirazol-4-il)metanol (300 mg, MS: 331,2 [*M*+H⁺]).

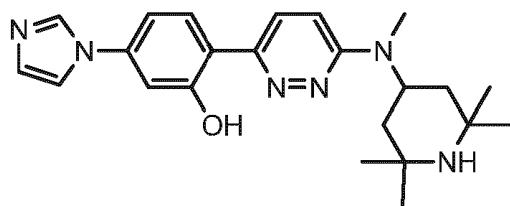
Paso 3. (1-(3-Metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil))-1H-pirazol-4-il)metanol

A un vial apto para microondas se añadieron (1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil))-1H-pirazol-4-il)metanol (87 mg, 0,26 mmol), **Intermedio 1-1** 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (74,5 mg, 0,26 mmol), fosfato de potasio (168 mg, 0,79 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,06 mg, 0,01 mmol) y SPhos (10,82 mg, 0,03 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (5 mL)/H₂O (1 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar (1-(3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil))-1H-pirazol-4-il)metanol (100 mg, MS: 451,4 [*M*+H⁺]).

Paso 4 5-(4-(Hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** estándar para la desprotección de metoxi, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (30 mg). MS: 437,2 [*M*+H⁺], LCMS *t_R* = 0,48 min (método Q de LCMS); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 4,86 (t, *J*=12,13 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,91-2,98 (m, 3H), 1,62 (dd, *J*=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,32-1,37 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 12-1: Síntesis de 5-(1H-imidazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1. 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1H-imidazol

- 5 Una mezcla de 2-(2-piridil)bencimidazol (287 mg, 1,469 mmol), carbonato de cesio (5,98 g, 18,36 mmol), yoduro de cobre (I) (280 mg, 1,469 mmol) y DMF (5 mL) se combinó en un vial apto para microondas dotado de una entrada de N₂ y una barrita de agitación magnética. La suspensión espesa se calentó a 60 °C durante 1 h, después se añadió imidazol (500 mg, 7,34 mmol) y 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (2,3 g, 7,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 % a un 40 % de EtOAc en heptanos) para obtener 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-imidazol (1,25 g, MS: 255,2 [M+H⁺])

Paso 2. Ácido (4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)borónico

- 15 A una solución agitada de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-imidazol en THF (5 mL) se añadió *n*-butilitio 2,5 M en hexanos (0,348 ml, 0,869 mmol) gota a gota a -78 °C durante 15 min. Después de finalizar la adición, la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min, y se añadió borato de trimetilo (0,353 mL, 3,16 mmol). Se permitió que la reacción se calentara hasta TA y se siguió agitando durante toda la noche. La reacción se desactivó con una solución acuosa de HCl 1 M hasta pH 2, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). El producto permaneció en la solución acuosa que se concentró al vacío para obtener ácido (4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)borónico crudo (120 mg, MS: 219,2 [M+H⁺]).

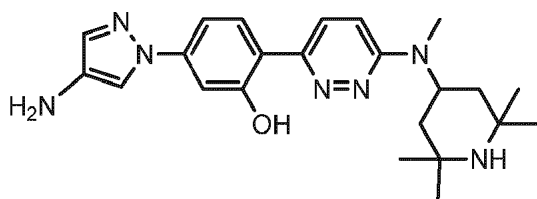
Paso 3. 6-(4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

- 25 A un vial apto para microondas se añadió ácido (4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)borónico (120 mg, 0,55 mmol), **Intermedio 1-1** 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (156 mg, 0,55 mmol), fosfato de potasio (351 mg, 1,65 mmol), Pd₂(dba)₃ (25,2 mg, 0,028 mmol), y SPhos (22,6 mg, 0,05 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (2 mL)/H₂O (0,5 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el pH se ajustó a 3 con una solución acuosa de HCl 1 M y a continuación se cargó en una columna de SCX. La columna se lavó con metanol y se eluyó con NH₃ 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 6-(4-(1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (90 mg, MS: 421,4 [M+H⁺]).

Paso 4: 5-(1H-imidazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

- 35 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol, se obtuvo 5-(1H-imidazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un polvo amarillo pálido (8 mg, MS: 407,2 [M+H⁺], LCMS t_R = 0,40 min (método Q de LCMS); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,82 (s a, 1H), 7,70 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,02 (d, J=2,02 Hz, 1H), 6,92 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,59, 2,02 Hz, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,62 (dd, J=12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,36 (s a, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 13-1: Síntesis de 5-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-amina

- 50 Una mezcla de diclorhidrato de pirazol-4-amina (0,75 g, 4,79 mmol), salicilaldoxima (0,131 g, 0,96 mmol), carbonato de cesio (4,69 g, 14,38 mmol), óxido cuproso (0,06 mg, 0,29 mmol), 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (1,5 g, 4,79 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se combinó en un vial apto para microondas dotado de una entrada de N₂ y una

barrita de agitación magnética. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante toda la noche. Se permitió que la solución obtenida se enfriara hasta TA, a continuación se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 % a un 60 % de EtOAc en heptanos) para obtener 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-amina (250 mg, MS: 270,2 [M+H⁺].)

Paso 2: 1-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-amina

A un vial apto para microondas se añadieron 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-amina (250 mg, 0,93 mmol), bis(pinacolato)diboro (355 mg, 1,39 mmol), acetato de potasio (543 mg, 5,59 mmol), PdCl₂(dppf) (68,20 mg, 0,09 mmol) y dppf (51,70 mg, 0,09 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se agitó con protección de N₂ a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo con filtro desechable, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (de un 10 % a un 60 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-amina (160 mg, MS: 316,2 [M+H⁺].).

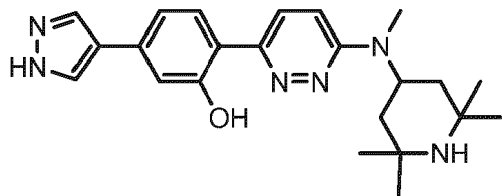
Paso 3: 6-(4-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

A un vial apto para microondas se añadió 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-amina (92 mg, 0,29 mmol), **Intermedio 1-1** 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (75 mg, 0,27 mmol), fosfato de potasio (169 mg, 0,78 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,14 mg, 0,01 mmol), y SPhos (10,89 mg, 0,03 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (2 mL)/H₂O (0,2 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, a continuación el pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y a continuación se cargó en una columna de SCX. La columna se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 6-(4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (100 mg, MS: 436,4 [M+H⁺].).

Paso 4: 5-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Como se describe en el **MÉTODO GENERAL 3-1**, se añadió tiofenol (0,02 mL, 0,23 mmol) a un vial apto para microondas que contenía 6-(4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (100 mg, 0,23 mmol) y K₂CO₃ (31,7 mg, 0,23 mmol) y NMP (2 mL). Se hizo vacío en el vial de microondas y se rellenó con N₂ (2X). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 190 °C durante 20 min, a continuación se filtró a través de celite (embudo con filtro preempaquetado) y se lavó con metanol. El filtrado se acidificó hasta pH 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con metanol. La columna se lavó varias veces con metanol y a continuación se eluyó con una solución de amoníaco 2 N en metanol. El eluyente se recogió, se concentró al vacío, a continuación se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones básicas para obtener 5-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (50 mg, MS: 422,26 [M+H⁺]; LCMS t_R = 0,43 min (método Q de LCMS); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,68 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,02 Hz, 1H), 6,89 (d, J=9,60 Hz, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,61 (dd, J=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,33 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 14-1: Síntesis de 5-(4-amino-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: 3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

A un vial apto para microondas de 25 mL se añadió 4-bromo-3-metoxifenol (1,0 g, 4,93 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,88 g, 7,39 mmol), acetato de potasio (2,41 g, 24,63 mmol), PdCl₂(dppf) (0,36 g, 0,49 mmol), dppf (0,27 g, 0,49 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL). La solución de reacción se purgó con nitrógeno (3X) y se agitó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener un líquido marrón que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 %-50 % de EtOAc/Heptano) para proporcionar 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (700 mg, MS: 251,4 [M+H⁺].).

Paso 2: 3-Metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

A un vial apto para microondas se añadió 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (500 mg, 2,0 mmol), **Intermedio 1-1** 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (565 mg, 2,0 mmol), fosfato de potasio (1,27 g, 6,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), y SPhos (82 mg, 0,2 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (5 mL)/H₂O (1 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando HCl acuoso 1 M y a continuación se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones del producto se recogieron y se secaron para proporcionar 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol que se utilizó sin una purificación adicional.

Paso 3: Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo

A una solución de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (120 mg, 0,32 mmol) en DCM (2 mL) se añadió trietilamina (0,113 mL, 0,810 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y después se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (116 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La reacción se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, cuyo pH se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó en una columna de SCX. El producto crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones del producto se recogieron y se secaron para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (140 mg, MS: 503,4 [M+H⁺]).

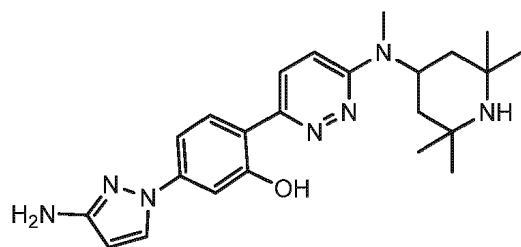
Paso 4: 6-(2-Metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

A un vial apto para microondas se añadieron trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (60 mg, 0,12 mmol), ácido 1*H*-pirazol-4-borónico (25,5 mg, 0,13 mmol), fosfato de potasio (76 mg, 0,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 5,9 μmol) y SPhos (5 mg, 0,012 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (1 mL)/H₂O (0,2 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el pH del producto crudo se ajustó a 3 utilizando HCl acuoso 1 M y a continuación se cargó en una columna de SCX. El producto crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones con el producto se recogieron y se secaron para proporcionar 6-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (MS: 421,4 [M+H⁺]).

Paso 5: 2-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol, se obtuvo 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol como un polvo amarillo pálido (8 mg, MS: 407,2 [M+H⁺]; LCMS t_R = 0,48 min (método Q de LCMS); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,83 (s, 2H), 7,75 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,01 (d, *J*=8,08 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 4,85 (t, *J*=12,38 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,63 (dd, *J*=12,13, 3,03 Hz, 2H), 1,36 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 15-1: Síntesis de 5-(3-aminopirazol-1-il)-2-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}fenol



Paso 1: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-3-nitro-1*H*-pirazol

Una mezcla de 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (3,99 g, 12,75 mmol), 3-nitro-1*H*-pirazol (1,730 g, 15,30 mmol), salicilaldoxima (0,350 g, 2,55 mmol), Cu₂O (0,146 g, 1,020 mmol) y Cs₂CO₃ (6,23 g, 19,13 mmol) en DMF (13 mL) se desgasificó con N₂ y se calentó a 95 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en un 5 % de MeOH/DCM, y el precipitado se filtró, se enjuagó con un 5 % de MeOH/DCM y se secó para obtener 2,3 g de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-nitro-1*H*-pirazol como un

sólido blanco. El filtrado del tratamiento anterior se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Heptano = de 10:90 a 50:50) para obtener 760 mg más de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-nitro-1*H*-pirazol como un sólido amarillo claro.

5 Paso 2: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-amina

A una mezcla de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-3-nitro-1*H*-pirazol (2,3 g, 7,72 mmol) en DCM (24 mL) y ácido acético (6,18 mL, 108 mmol) se añadió zinc en polvo (2,52 g, 38,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó de 0 °C a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (EtOAc/heptano = de 10:90 a 50:50) para obtener una espuma blanca que se disolvió en 6 mL de tolueno, se concentró y se secó para obtener 1,9 g de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-amina como un polvo blanco.

15 Paso 3: 1-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazol-3-amina

Una mezcla de reacción desgasificada de 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-amina (1 g, 3,73 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,989 g, 7,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,273 g, 0,373 mmol), dppf (0,207 g, 0,373 mmol) y acetato de potasio (2,56 g, 26,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 88 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano = de 10:90 a 50:50, después de 50:50 a 60:40) para obtener 930 mg de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazol-3-amina como un sólido blanco.

Paso 4: 6-(4-(3-Amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

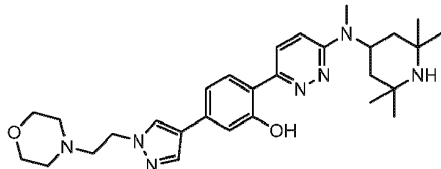
Una mezcla de reacción desgasificada de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazol-3-amina (474 mg, 1,505 mmol), **Intermedio 1-1** 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (370 mg, 1,308 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (76 mg, 0,065 mmol) y NaHCO₃ 1 M (330 mg, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y agua (2,3 mL) se calentó a 100 °C durante 14 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en MeOH, se acidificó hasta pH 2-3 utilizando HCl acuoso 1 M y se cargó sobre una columna de SCX de 10 g. La columna se lavó con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH. Las fracciones recogidas se concentraron para obtener un aceite marrón claro, que se trató con éter y se concentró para obtener 570 mg de 6-(4-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido marrón claro.

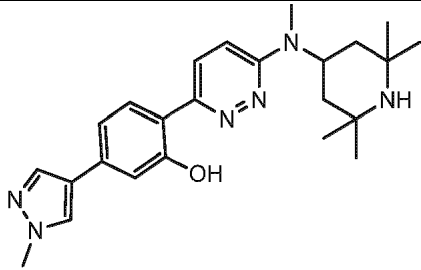
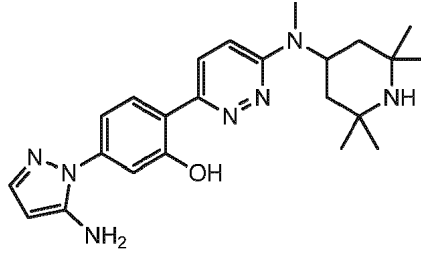
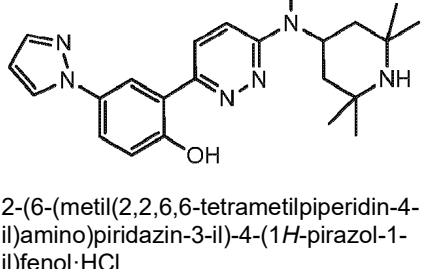
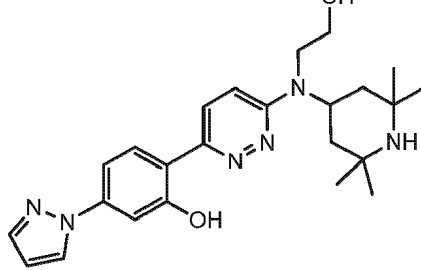
35 Paso 5: 5-(3-Amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Una mezcla desgasificada de 6-(4-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (135 mg, 0,310 mmol), K₂CO₃ (42,8 mg, 0,310 mmol) y tiofenol (0,032 mL, 0,310 mmol) en NMP (2 mL) se calentó a 190 °C con irradiación de microondas durante 20 min. Después de la adición de 0,05 mmol de tiofenol y K₂CO₃, la mezcla se calentó a 190 °C con irradiación de microondas durante otros 10 min. La mezcla se acidificó hasta pH 2-3 con una solución acuosa de HCl 1 M y a continuación se cargó sobre una columna de SCX de 5 g. La columna se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH. Las fracciones recogidas se concentraron y disolvieron en una mezcla de MeOH y DMSO, a continuación se purificaron mediante HPLC preparativa para obtener 95 mg de 5-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un sólido amarillo oscuro. LCMS t_R = 0,47 min (método Q de LCMS), MS (M+1) = 422,3, HRMS: 422,2672 [M+H⁺].

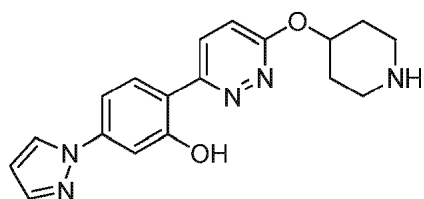
¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,08 (d, J=10,10 Hz, 1H), 7,98 (d, J=3,03 Hz, 1H), 7,80 (d, J=9,09 Hz, 1H), 7,31 (d, J=10,10 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 5,91 (d, J=2,53 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

Los siguientes compuestos finales se prepararon utilizando procedimientos similares a los de los **Ejemplos de 9-1 a 15-1 de referencia**, y los métodos generales que se resumen en la sección **MÉTODOS GENERALES**.

Ejemplo de referencia	Compuesto	LCMS M+1, t _R , condiciones	¹ H RMN 400 MHz
16-1		520,6 0,43 min Q	CLOROFORMO-d δ 13,75 (s, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,20 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 3,58-3,69 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,77 (t, J= 6,6 Hz, 2H),

	2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenol		2,39-2,48 (m, 4H), 1,65 (dd, $J = 12,4$, 3,3 Hz, 2H), 1,51 (s a., 2H), 1,36 (s a, 6H), 1,18-1,31 (m, 6H)
16-2	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol	421,4 0,51 min Q	CLOROFORMO-d d 13,75 (s a., 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,89-7,00 (m, 2H), 4,82 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,91-2,98 (m, 3H), 1,63 (dd, $J = 12,4$, 3,3 Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,09-1,14 (m, 6H)
16-3	 5-(5-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	422,3 0,43 min Q	METANOL-d4 δ 8,08 (d, $J = 10,11$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 7,06-7,21 (m, 2H), 7,06-7,21 (m, 2H), 5,62 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 4,97-5,19 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,70 (dd, $J = 12,63$, 3,54 Hz, 2H), 1,56 (t, $J = 12,13$ Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)
16-4	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-1-il)fenol · HCl	407,2 0,51 min Q	CLOROFORMO-d δ 8,69 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,65-7,80 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,48-6,59 (m, 1H), 5,09-5,22 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,79-1,98 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,42 (s, 6H)
16-5	 2-{6-[(2-hidroxietyl)(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}-5-pirazol-1-ilfenol	437,4 0,51 min Q	METANOL-d4 δ 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 6,40-6,44 (m, 1H), 5,08-5,24 (m, 1H), 3,66 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,47-3,56 (m, 2H), 2,13 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,48 (s, 6H)

Ejemplo 17-1: Síntesis de 2-(6-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol



Paso 1: 4-((6-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)oxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 0,82 mL, 0,82 mmol) a 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,17 g, 0,82 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió el **Intermedio 2-1** 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (0,13 g, 0,45 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Después de evaporar a presión reducida, el material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (de un 70 a un 100 % de EtOAc en heptano) para obtener 4-((6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)oxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,18 g, 89 %) como un sólido incoloro.

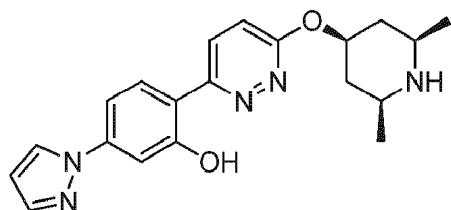
Paso 2: 3-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a 4-((6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)oxi)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,40 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de NaOH (1 M) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo/propan-2-ol (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (0,14 g, 100 %) como un sólido incoloro.

Paso 3: 2-(6-(Piperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi con tiofenol, se trató 3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-(piperidin-4-iloxi)piridazina (70 mg, 0,20 mmol) con tiofenol (27 mg, 0,24 mmol) y K₂CO₃ (25 mg, 0,18 mmol) en NMP (1,3 mL) durante 15 min a 190 °C. La purificación mediante HPLC (0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador) proporcionó 2-(6-(piperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol (12 mg, 18 %) como un sólido amarillo. LCMS t_R = 0,50 min (método Q de LCMS); [M+H]: 338,16; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,01 (s a, 1H), 8,53 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,45 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,51-6,62 (m, 1H), 5,51 (tt, J=7,5, 3,5 Hz, 1H), 3,33 (s a, 2H), 3,20 (s a, 2H), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,01 (ddt, J=13,5, 8,5, 4,0 Hz, 2H).

Ejemplo 17-2: Síntesis de 2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol



Paso 1: 3-(((2S,4R,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-4-il)oxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina

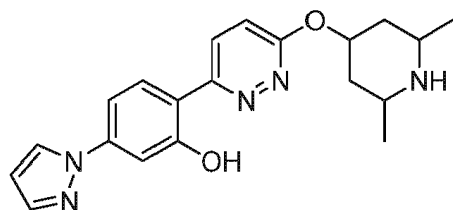
Se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 0,72 mL, 0,72 mmol) a 2,6-dimetilpiperidin-4-ol (0,09 g, 0,66 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió el **Intermedio 2-1** 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (0,15 g, 0,51 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con cloroformo/propan-2-ol (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice (gel de sílice saturado con Et₃N, de un 1 a un 15 % de MeOH en DCM) para obtener 3-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (59 mg, 31 %) como un sólido incoloro. También se aisló una mezcla racémica de 3-(((2R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina y 3-(((2S,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (91 mg, 47 %) como un sólido incoloro (intermedios para el **Ejemplo 17-3, 17-4** más adelante).

Paso 2: 2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-Dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección con tiofenol, se trató 3-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (55 mg, 0,15 mmol) con tiofenol (0,11 M en NMP, 1,5 mL, 0,17

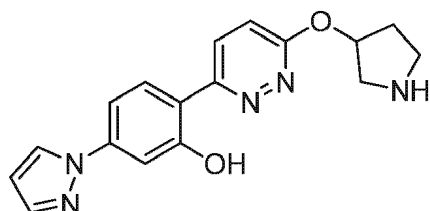
mmol) y K_2CO_3 (18 mg, 0,13 mmol) en NMP (1,5 mL) durante 15 min a 190 °C. Después de la purificación mediante HPLC (0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador), en las fracciones que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (2 g, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). La evaporación a presión reducida proporcionó 2-(6-(((2S,4R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol (9 mg, 17 %) como un sólido amarillo. LCMS t_R = 0,50 min (método Q de LCMS); [M+H]: 366,191; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s a, 1H), 8,53 (d, J =2,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J =9,5 Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,05 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J =8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J =9,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, J =2,5, 2,0 Hz, 1H), 5-38-5,60 (m, 1H), 3,47 (s a, 2H), 2,45 (s a, 2H), 1,59 (c, J =12,0 Hz, 2H), 1,32 (d, J =6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 17-3 y 17-4: Síntesis de 2-(6-((2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol, Enantiómero 1 y Enantiómero 2



La mezcla racémica aislada del Paso 1 del Ejemplo 17-2 se desprotegió siguiendo el MÉTODO GENERAL 3-1. El racemato (91 mg, 0,24 mmol) se trató con tiofenol (30 mg, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) en NMP (1,6 mL) durante 15 min a 190 °C. Después de purificación mediante HPLC preparativa (0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador), se generó la base libre en las fracciones deseadas mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (2 g, MeOH como eluyente y una solución 2 N de amoníaco en MeOH para liberar el material). Se aislaron el Enantiómero 1 y Enantiómero 2 mediante HPLC preparativa en fase normal (columna AD-H 4,6 x 250, 40 % de EtOH (dietilamina como modificador) en heptano). Se obtuvieron dos sólidos (5 mg (6 %) y 3 mg (3 %)). LCMS t_R = 0,50 min (método Q de LCMS); [M+H]: 366,21; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s a, 1H), 8,52 (d, J =2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J =9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J =1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J =8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J =9,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J =2,5, 1,5 Hz, 1H), 5,52 (td, J =10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,07 (dq, J =9,5, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,67 (ddd, J =12,0, 10,0, 5,0 Hz, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,18 (d, J =7,0 Hz, 3H), 1,05 (d, J =6,5 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 17-5: Síntesis de 5-(1H-pirazol-1-il)-2-(6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazin-3-il)fenol



Paso 1. 3-((6-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)oxi)pirrolidino-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 0,98 mL, 0,98 mmol) a 3-hidroxipirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,98 mmol) en THF (3,3 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a 50 °C. Se añadió el Intermedio 2-1 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (0,12 g, 0,40 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Se añadió agua (0,1 mL) y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar (0,18 g, 100 %) de un sólido marrón.

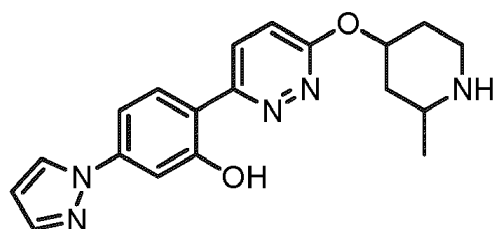
Paso 2: 3-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazina

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a 3-((6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)oxi)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,18 g, 0,40 mmol) en DCM (3 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 días a TA. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de NaOH (1 M) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo/propan-2-ol (3:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazina (0,14 g, 100 %) como un sólido marrón.

Paso 3: 5-(1H-Pirazol-1-il)-2-(6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazin-3-il)fenol

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de fenol utilizando tiofenol, se trató 3-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridazina (91 mg, 0,24 mmol) con tiofenol (30 mg, 0,27 mmol) y K₂CO₃ (30 mg, 0,22 mmol) en NMP (1,6 mL) durante 15 min a 190 °C. Después de la purificación mediante HPLC (0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador), en las fracciones que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (2 g, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). Se concentró el disolvente a presión reducida y se obtuvo un sólido marrón pálido (83 mg, 68 %). LCMS t_R = 0,48 min (método Q de LCMS); [M+H]: 324,1457; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 13,62 (s a, 1H), 7,97 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,38 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,44-6,51 (m, 1H), 5,74 (ddt, *J*=7,0, 5,0, 2,5 Hz, 1H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,02 (ddd, *J*=11,0, 8,5, 5,5 Hz, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H).

Ejemplo 17-6 y 17-7: Síntesis de 2-(6-(((2*S*,4*S*)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol, Enantiómero 1 y Enantiómero 2

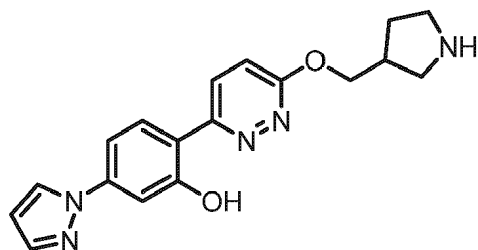


Se añadió *tert*-butoxido de potasio (1,0 M en THF, 1,4 mL, 1,4 mmol) a *cis*-2-metilpiperidin-4-ol (0,10 g, 0,68 mmol) en THF (3 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min a 50 °C. Se añadió el **Intermedio 2-2** 2-(6-cloropiridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol (0,08 g, 0,28 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 días a TA. Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (de un 5 a un 95 % de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). Se aislaron el Enantiómero 1 y Enantiómero 2 mediante SFC preparativa. Se obtuvieron dos sólidos (10 mg (10 %) y (15 mg (16 %)).

Ejemplo 17-6, Enantiómero 1 LCMS t_R = 0,48 min (método Q de LCMS); [M+H]: 352,1; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,28 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,50-6,56 (m, 1H), 5,31 (tt, *J*=11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,20 (ddd, *J*=13,0, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,84 (td, *J*=13,0, 2,5 Hz, 2H), 2,31 (dddq, *J*=17,0, 12,0, 4,5, 2,5 Hz, 2H), 1,63 (tdd, *J*=13,0, 11,0, 4,5 Hz, 1H), 1,32-1,38 (m, 1H), 1,20 (d, *J*=6,5 Hz, 3H)

Ejemplo 17-7, Enantiómero 2 LCMS t_R = 0,48 min (método Q de LCMS); [M+H]: 352,1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,2 (s a, 1H), 8,52 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,51-6,59 (m, 1H), 5,24 (tt, *J*=11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,06 (ddd, *J*=12,0, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 2H), 1,47 (qd, *J*=12,0, 4,5 Hz, 1H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=6,0 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 17-8 y 17-9: Síntesis de 5-(1*H*-pirazol-1-il)-2-(6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridazin-3-il)fenol, Enantiómero 1 y Enantiómero 2

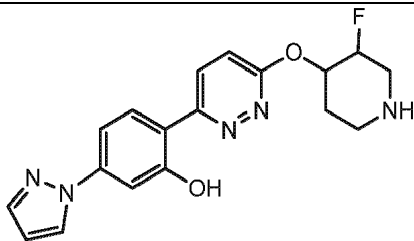
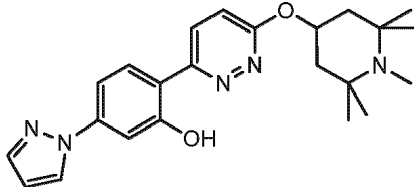
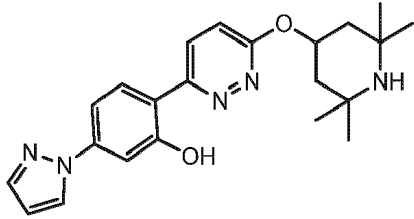


Se añadió *tert*-butoxido de potasio (1,0 M en THF, 0,7 mL, 0,7 mmol) a pirrolidin-3-ilmetanol (0,06 g, 0,64 mmol) en THF (1,4 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min a 50 °C. Se añadió el **Intermedio 2-2** 2-(6-cloropiridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol (0,05 g, 0,18 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 5 a un 95 % de acetonitrilo en agua, NH₄OH 5 mM como modificador). Se aislaron el Enantiómero 1 y Enantiómero 2 mediante SFC preparativa. Se obtuvieron dos sólidos (11 mg (17 %) y 12 mg (20 %)).

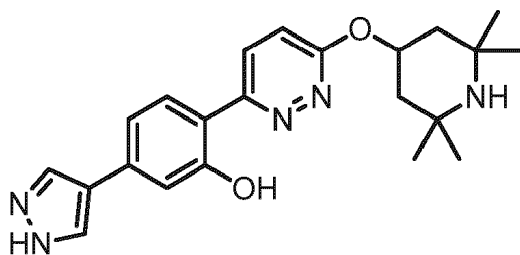
Ejemplo de referencia 17-8, Enantiómero 1 LCMS t_R = 0,48 min (método Q de LCMS); [M+H]: 338,161; ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,31 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,51-6,56 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,04 (dd, $J=11,5$, 7,0 Hz, 1H), 2,86 (hept, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,20 (dtd, $J=13,5$, 8,1, 5,5 Hz, 1H), 1,84 (dq, $J=13,5$, 7,5 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 17-9, Enantiómero 2 LCMS t_R = 0,47 min (método Q de LCMS); [M+H]: 338,161; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,0 (s a, 1H), 8,52 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=8,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 4,42-4,60 (m, 2H), 3,36 (dd, $J=11,5$, 8,0 Hz, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (dd, $J=11,5$, 7,0 Hz, 1H), 2,84 (pentet, $J=7,5$ Hz, 1H), 2,14 (dtd, $J=13,0$, 7,5, 5,5 Hz, 1H), 1,81 (dq, $J=13,0$, 7,5 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos finales se prepararon utilizando procedimientos similares a los de los **Ejemplos o ejemplos de referencia de 17-1 a 17-9**, y los métodos generales que se resumen en la sección **MÉTODOS GENERALES** cuando sea apropiado.

Ejemplo o ejemplo de referencia	Compuesto	LCMS M+1, t_R , condiciones	^1H RMN 400 MHz
17-10	 2-((3-fluoropiperidin-4-ilo)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol	356,1 0,46 min Q	METANOL- d_4 δ 8,07-8,14 (m, 1H), 8,00 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,66 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dq, $J=4,6$, 2,3 Hz, 2H), 7,22 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,41-6,48 (m, 1H), 5,31-5,46 (m, 1H), 4,85-5,09 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,10 (d, $J=14,8$ Hz, 1H), 2,79-2,96 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 2H)
17-11	 2-[6-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilo)oxi]piridazin-3-il)-5-pirazol-1-ilfenol	408,3 0,51 min Q	CLOROFORMO- d δ 13,69 (s a, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,97 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,38 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,53 (tt, $J=11,3$, 4,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (dd, $J=11,9$, 3,8 Hz, 2H), 1,56 (t, $J=11,6$ Hz, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,13 (s, 6H)
17-12	 5-pirazol-1-il)-2-[6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilo)oxi]piridazin-3-il)fenol	394,2 0,61 min Q	METANOL- d_4 δ ppm 8,20-8,32 (m, 2H), 7,92 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,24 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 6,51-6,55 (m, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 2,21 (dd, $J=12,88$, 4,29 Hz, 2H), 1,42 (t, $J=11,62$ Hz, 2H), 1,33-1,37 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 17-13: Síntesis de la sal clorhidrato de 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: 3-(4-Cloro-2-metoxifenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina

- 5 Una mezcla de ácido 4-cloro-2-metoxifenilborónico (1,12 g, 6,00 mmol), **Intermedio 1-3** (1,94 g, 7,20 mmol), SiliaCat® DPP-Pd (1,15 g, 0,30 mmol) y carbonato de potasio en etanol/agua (10:1, 33 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo marrón resultante se repartió entre DCM y una solución acuosa al 8 % de K₂CO₃. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (amina 30 uM, -(CH₂)₃NH₂, gel de sílice funcionalizado, de un 30 a un 100 % de Et₂O en heptano) para obtener una mezcla (1,76 g) del producto deseado (75 %) y el **Intermedio 1-3** (25 %). [M+H]: 376,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 5,68 (tt, J=11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,99-2,11 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 8H), 1,10 (s, 6H).

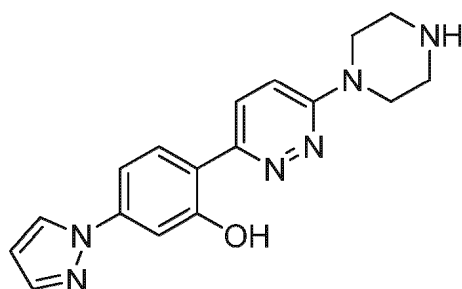
Paso 2: 3-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina

- Se añadió SiliaCat® DPP-Pd (0,37 g, 0,10 mmol) a un vial apto para microondas que contenía una mezcla de 3-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina (0,36 g, 0,96 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,47 g, 2,4 mmol) y K₂CO₃ (0,53 g, 3,8 mmol) en etanol/agua (10:1, 6,6 mL). La mezcla de reacción se selló, a continuación se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se purificó mediante extracción en fase sólida (5 g de SiliaBond® carbonato, MeOH como eluyente). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice saturado con Et₃N, de un 2 a un 25 % de MeOH en DCM) para obtener el producto deseado (0,08 mg, 21 %). [M+H]: 408,4; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,01 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,94 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,57-5,74 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,00-2,14 (m, 2H), 1,17-1,31 (m, 8H), 1,11 (s, 6H).

Paso 3: 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol. Sal clorhidrato

- 30 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección utilizando tiofenol, se trató 3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina (0,58 mg, 1,41 mmol) con tiofenol (0,15 mg, 1,36 mmol) y K₂CO₃ (0,23 mg, 1,64 mmol) en NMP (9 mL) durante 15 min a 190 °C. Después de la purificación (0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador), en las fracciones deseadas se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (5 g, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido beige resultante se disolvió en CH₃CN/H₂O/MeOH (6/1/6 mL), se añadió SiliaMetS® DMT (2,7 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un pequeño tapón de celite y el filtrado se purificó mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (5 g, MeOH como eluyente y una solución 2 N de amoníaco en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en CH₃CN/H₂O (4/1 mL). Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 equivalentes) y el disolvente se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo (59 mg, 9 %). LCMS t_R = 0,51 min (método Q de LCMS); [M+H]: 394,2225; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J=12,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J=9,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J=12,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 5,63-5,87 (m, 1H), 2,34 (dd, J=13,0, 4,0 Hz, 2H), 1,81 (dd, J=13,0, 10,5 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 18-1: Síntesis de la sal de HCl y 2-(6-piperazin-1-ilpiridazin-3-il)-5-pirazol-1-ilfenol



Paso 1 (N-arilación): 4-(6-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)piperazino-1-carboxilato de tert-butilo

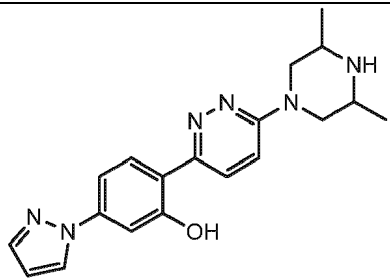
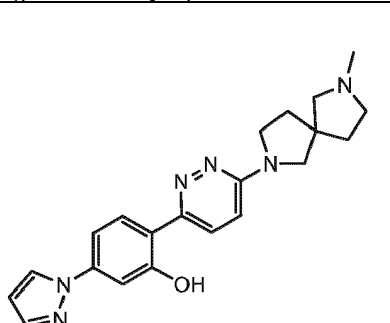
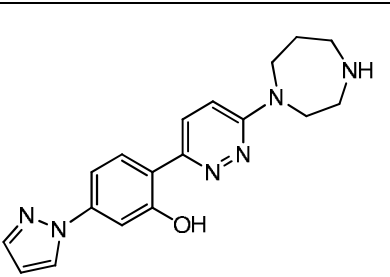
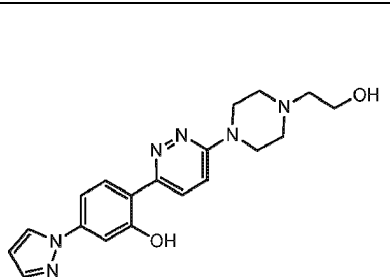
5 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 6-1** para S_NAr , se combinaron el **Intermedio 2-1** (50 mg, 0,174 mmol), piperazino-1-carboxilato de tert-butilo (59 mg, 0,314 mmol), DIPEA (0,06 mL, 0,349 mmol), y *n*-butanol (0,1 mL) en un vial de reacción de 4 mL y se calentaron a 120 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta TA y se añadió EtOAc. El sólido blanco que se formó se separó por filtración y se lavó con EtOAc, se disolvió en DCM y se lavó con H₂O. La

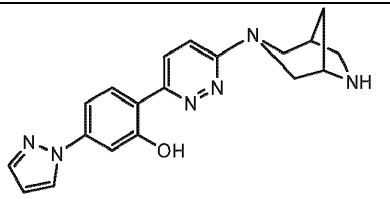
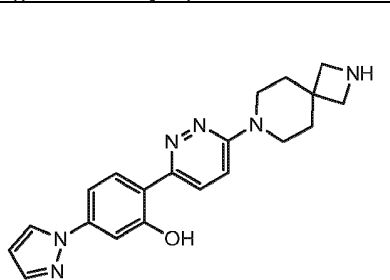
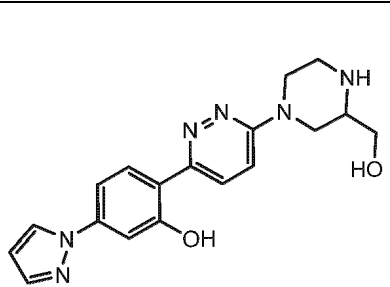
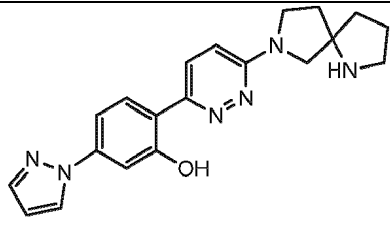
10 capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.
Paso 2: Se combinaron 4-(6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (49,2 mg, 0,11 mmol), K₂CO₃ (15,6 mg, 0,11 mmol), tiofenol (17,2 uL, 0,17 mmol) y NMP (0,23 mL) en un vial apto para microondas de 2 mL y se calentaron en el microondas a 190 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se acidificó con ácido cítrico ac. al 5 %. Se añadió EtOAc y el producto precipitado resultante se aisló por filtración.

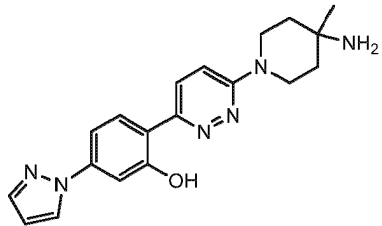
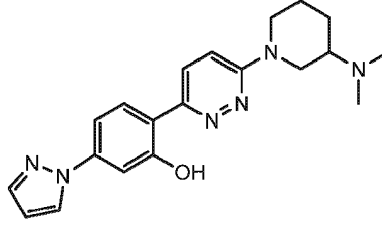
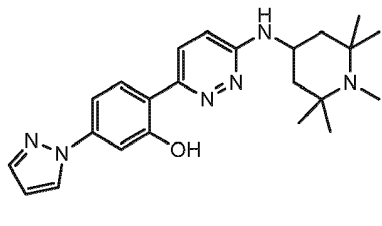
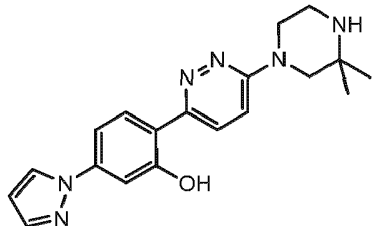
15 **Paso 3:** El precipitado del *Paso 2* se disolvió en HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 mL), se agitó a TA durante 0,5 h y a continuación se concentró para proporcionar 2-(6-(piperazin-1-il)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol, (11,0 mg, 0,03 mmol, 30 % rendimiento). LCMS t_R = 0,46 min, M+1 = 323,5 (método Q de LCMS). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,32 (s a, 2H), 8,60 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,71-7,85 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 2H), 6,54-6,63 (m, 1H), 3,86-4,02 (m, 4H), 3,41-3,78 (m, 2H), 2,60-2,83 (m, 2H).

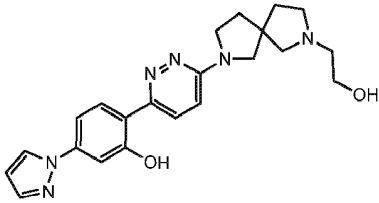
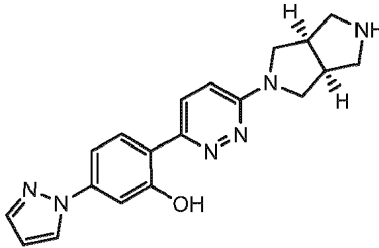
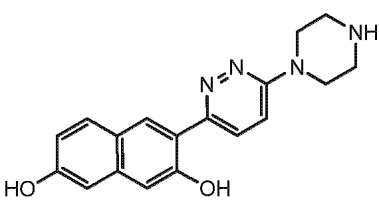
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares al del **Ejemplo de referencia 18-1**:

Ejemplo o de referencia	Compuesto	LCMS M+1, t_R , condiciones	¹ H RMN 400 MHz
18-2	 3-[6-(azetidin-3-ilamino)piridazin-3-il]naftalen-2-ol	293,2 0,37 min Q	DMSO-d ₆ δ 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,27-7,48 (m, 4H), 7,12 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 4,75 (quintd, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> =8,6, 7,6 Hz, 2H), 3,53 (dd, <i>J</i> =8,3, 7,1 Hz, 2H)
18-3	 2-[6-(azetidin-3-ilamino)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	309,1 0,44 min Q	DMSO-d ₆ δ 8,59 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,69-7,84 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> =2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,71 (quint, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 3,67-3,82 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H)

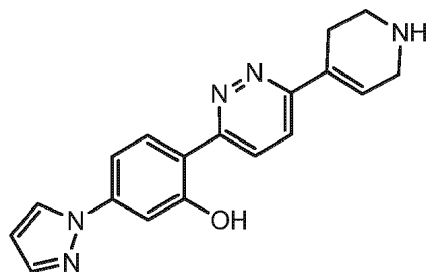
18-4	 2-[6-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	351,2 0,48 min Q	DMSO-d6 δ 14,11 (s a, 1H), 8,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,95-8,09 (m, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 6,56 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J=12,4, 1,9$ Hz, 2H), 2,72-2,86 (m, 2H), 2,42 (dd, $J=12,4, 10,7$ Hz, 2H), 1,05 (d, $J=6,3$ Hz, 6H)
18-5	 2-[6-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	377,1 0,42 min Q	DMSO-d6 δ 8,59 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,18 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,37-3,72 (m, 4H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,72-1,86 (m, 2H)
18-6	 2-(6-[1,4]diazepan-1-ilpiridazin-3-il)-5-pirazol-1-ilfenol	337,2 0,46 min Q	METANOL-d4 δ 7,91 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,22 (dq, $J=4,4, 2,4$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,40 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,74 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 2H)
18-7	 2-{6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]piridazin-3-il}-5-pirazol-1-ilfenol	367,1 0,44 min Q	DMSO-d6 δ 14,05 (s, 1H), 8,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,59 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 6,53-6,60 (m, 1H), 4,49 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,60-3,72 (m, 4H), 3,55 (c, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 4H), 2,45 (t, $J=6,1$ Hz, 2H)

18-8	 2-[6-(3,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	349,1 0,46 min Q	METANOL-d4 δ 8,21 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 6,52 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J=11,9, 2,8$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=12,4, 2,8$ Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,22 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,05-3,16 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H)
18-9	 2-[6-(2,7-diazaespiro[3.5]non-7-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	363,1 0,47 min Q	METANOL-d4 δ 8,27 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 6,54 (dd, $J=2,4, 1,9$ Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 4H), 3,49 (s a, 4H), 1,87-1,93 (m, 4H)
18-10	 2-[6-(3-hidroxitetilpiperazin-1-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	353,1 0,46 min Q	DMSO-d6 δ 14,07 (s, 1H), 8,60 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,96-8,10 (m, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,37-7,49 (m, 2H), 6,56 (dd, $J=2,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,81 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,13-4,45 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 2H), 2,89-3,14 (m, 2H), 2,60-2,84 (m, 3H)
18-11	 2-[6-(1,7-diazaespiro[4.4]non-7-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	363,2 0,47 min Q	METANOL-d4 δ 8,17 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,47-6,55 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,59 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 2,93-3,10 (m, 2H), 2,13 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,81-1,98 (m, 4H)

18-12	 2-[6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	351,1 0,49 min Q	METANOL-d4 δ 8,02 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,24 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,48-6,51 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 5H), 1,72 (ddd, $J=12,9, 8,1, 4,3$ Hz, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,25 (s, 3H)
18-13	 2-[6-(3-dimetilaminopiperidin-1-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	365,2 0,43 min Q	CLOROFORMO-d δ 13,71 (s a, 1H), 7,86 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,09 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,33-6,42 (m, 1H), 4,53 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J=11,4$ Hz, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 2,58 (s a, 1H), 2,39-2,53 (s a, 6H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,50-1,71 (m, 2H)
18-14	 2-[6-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	407,3 0,46 min Q	CLOROFORMO-d δ 13,83 (s a, 1H), 7,86 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,73 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,34-6,40 (m, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,21 (a., m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (dd, $J=12,4, 3,3$ Hz, 2H), 1,49 (s a, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,15 (s, 6H)
18-15	 2-[6-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)piridazin-3-il]-5-pirazol-1-ilfenol	351,1 0,48 min Q	DMSO-d6 δ 8,59 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 6,56 (dd, $J=2,4, 1,9$ Hz, 1H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 1,07 (s, 6H)

18-16	 2-(6-(7-(2-hidroxietyl)-2,7-diazaespiro[4.4]-nonan-2-il)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol	407,1 0,46 min Q	METANOL-d4 δ ppm 8,28 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,28$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,76$ Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,09 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 6,50-6,59 (m, 1H), 3,79 (t, $J=5,52$ Hz, 2H), 3,49-3,68 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,21 (c, $J=11,29$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J=5,40$ Hz, 2H), 2,00-2,25 (m, 4H)
18-17	 2-(6-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)il)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol	349,2 0,46 min Q	DMSO-d6 δ ppm 8,49 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 7,73 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,18 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,50-6,55 (m, 1H), 3,75 (dd, $J=11,12$, 8,08 Hz, 2H), 3,41 (dd, $J=11,12$, 3,54 Hz, 2H), 3,04 (dd, $J=10,86$, 6,82 Hz, 2H), 2,94 (dd, $J=7,07$, 3,54 Hz, 2H), 2,75 (dd, $J=11,12$, 3,03 Hz, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H)
18-18	 sal de TFA-3-(6-(piperazin-1-il)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol	323,4 0,40 min Q	DMSO-d6 δ 9,83 (s a, 1H), 8,86 (s a, 2H), 8,30-8,54 (m, 2H), 7,71 (dd, $J=16,1$, 9,5 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,81-6,98 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 3,21-3,33 (m, 4H)

Ejemplo 19-1: Síntesis de 5-pirazol-1-il-2-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il]fenol

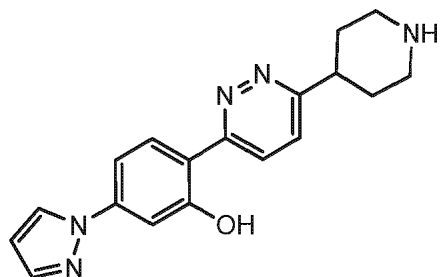


Paso 1: Se preparó 4-(6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (151 mg, 0,35 mmol, 100 % de rendimiento) a partir del **Intermedio 2-1** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo utilizando el **Método general 1-4** para el acoplamiento de Suzuki. LCMS t_R = 1,58 min, $M+1$ = 434,8 (condición B).

Paso 2: Se preparó 5-(1*H*-pirazol-1-il)-2-(6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)fenol siguiendo el **Método general 3-2** para la desprotección con BBr₃.

Se disolvió 4-(6-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)piridazin-3-il)-5,6-dihidropiridino-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en DCM (0,6 mL). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota BBr₃ 1 M en DCM (0,6 mL). Se retiró la suspensión resultante del baño de hielo y se agitó a TA durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua, se diluyó en MeOH y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna se lavó varias veces (5-7 volúmenes de columna) con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH para proporcionar el producto deseado, 5-(1*H*-pirazol-1-il)-2-(6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)fenol, (9,7 mg, 0,03 mmol, 25 % de rendimiento). LCMS *t_R* = 0,49 min, M+1 = 320,1 (método Q de LCMS). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*=9,0, 3,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,43-7,61 (m, 2H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,52-6,66 (m, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 2H).

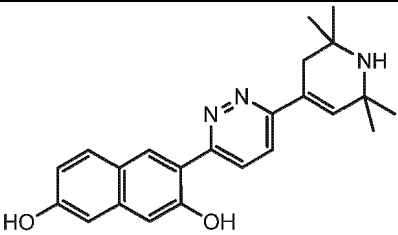
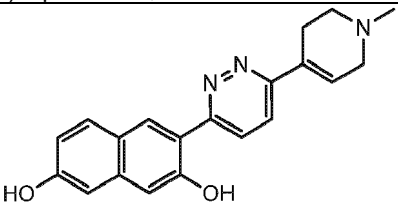
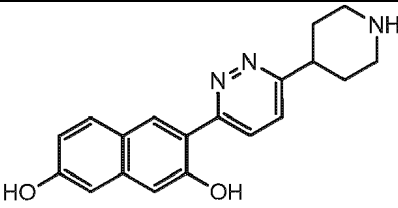
Ejemplo 19-2: Síntesis de 2-(6-piperidin-4-ilpiridazin-3-il)-5-pirazol-1-ilfenol



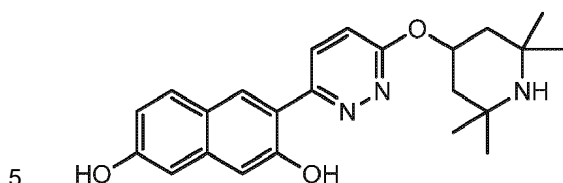
A un matraz de fondo redondo que contenía Pd al 10 %/C (27,7 mg, 0,026 mmol), se añadió 5-pirazol-1-il-2-[6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il]fenol (**Ejemplo 19-1**) (166 mg, 0,52 mmol) en MeOH (2,5 mL). Se burbujeó H₂ a través de la solución durante 5 min y a continuación se agitó la reacción en H₂ a 55 psi a TA. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó al vacío, el aceite resultante se disolvió en MeOH y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna se lavó varias veces (5-7 volúmenes de columna) con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH para proporcionar el producto deseado, 2-(6-(piperidin-4-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol (19,8 mg, 0,06 mmol, 11 % de rendimiento). LCMS *t_R* = 0,48 min, M+1 = 322,6 (método Q de LCMS). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,63 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,76-7,92 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 6,59 (dd, *J*=2,5, 1,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,84 (td, *J*=12,2, 2,4 Hz, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,77-1,92 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a los del **Ejemplo 19-1 y 19-2**:

Ejemplo de referencia	Compuesto	LCMS M+1, <i>t_R</i> , condiciones	¹ H RMN 400 MHz
19-3	 3-(6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)naftalen-2-ol	304,1 0,50 min Q	DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,49 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,40 (m, 2H), 6,88-7,04 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H)
19-4	 2-(6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)-5-pirazol-1-il-3,4-dihydroquinolin-2-ol	320,1 0,41 min Q	DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,47 (s a, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,98 (s a, 2H), 8,46-8,65 (m, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,84-7,01 (m, <i>J</i> = 8,2, 5,7, 2,1 Hz, 3H), 3,87-3,96 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H)

	sal de TFA-3-(6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol		
19-5	 3-(6-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol	376,1 0,49 min Q	DMSO-d6 δ 9,95 (s a, 1H), 8,81 (s a, 2H), 8,51-8,67 (m, 2H), 8,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83-7,03 (m, 3H), 2,90 (s, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,48 (s, 6H)
19-6	 sal de TFA-3-(6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol	334,4 0,42 min Q	DMSO-d6 δ 12,39 (s a, 1H), 10,41 (s a, 1H), 9,92 (s a, 1H), 8,41-8,72 (m, 2H), 8,23 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,82-7,01 (m, 3H), 4,05-4,22 (m, 1H), 3,91 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,96-3,16 (m, 2H), 2,92 (d, J = 4,0 Hz, 3H)
19-7	 sal de TFA-3-(6-(piperidin-1-il)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol	322,4 0,42 min Q	DMSO-d6 δ 8,81-9,16 (m, 1H), 8,59-8,79 (m, 1H), 8,53 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,85-7,03 (m, 2H), 3,43 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,08 (c, J = 12,0 Hz, 2H), 1,93-2,27 (m, 4H)

Ejemplo de referencia 20-1: Síntesis de 3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol

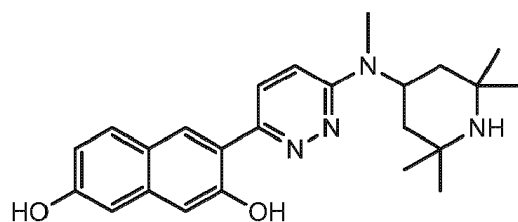


Paso 1: Siguiendo el procedimiento representativo **MÉTODO GENERAL 1-1**, acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar el **Intermedio 3-1** y el **Intermedio 1-3** para proporcionar 7-(benciloxi)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (163 mg, 0,337 mmol). LCMS t_R = 1,12 min, $M+1$ = 484,3 (condición B).

Paso 2: 3-(6-((2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol

(33 mg, 0,084 mmol, 54,1 % de rendimiento) se preparó a partir de 7-(benciloxi)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)naftalen-2-ol siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis. LCMS t_R = 0,50 min (método Q de LCMS); MS ($M+1$) = 394,5. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,40 (s a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,47 (d, J =9,54 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (d, J =8,78 Hz, 1H), 7,40 (d, J =9,54 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87-6,95 (m, 2H), 5,62-5,73 (m, 1H), 2,11 (d, J =9,29 Hz, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,25 (s a, 6H), 1,12 (s a, 6H).

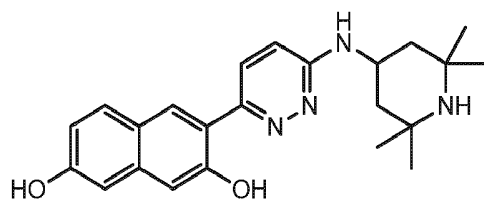
Ejemplo de referencia 20-2: Síntesis de 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol



Paso 1: Siguiendo el procedimiento representativo **MÉTODO GENERAL 1-1**, acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar el **Intermedio 3-1** y el **Intermedio 1-1** para proporcionar 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (1,25 g, 2,36 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,97 min, $M+1$ = 497,8 (condición C). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J =9,54 Hz, 2H), 7,66 (d, J =8,78 Hz, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, J =8,78, 2,26 Hz, 1H), 5,18 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

Paso 2: Se preparó 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol (43 mg, 0,097 mmol, 48,2 % de rendimiento) a partir de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis. LCMS t_R = 0,48 min, $M+1$ = 407,2 (método Q de LCMS). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,27 (d, J =10,04 Hz, 1H), 8,20 (s, 3H), 7,71 (d, J =8,78 Hz, 1H), 7,35 (d, J =9,79 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,71-1,91 (m, 4H), 1,54 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).

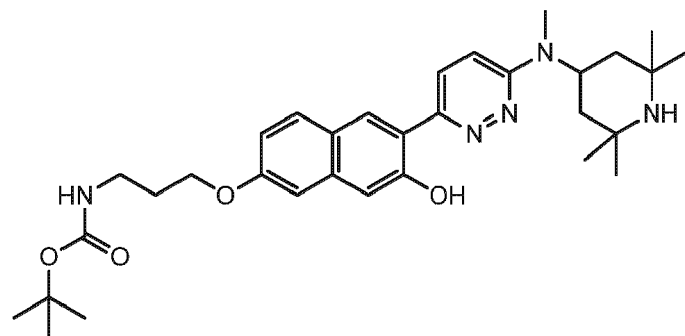
Ejemplo de referencia 20-3: Síntesis de 3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol



Paso 1: Siguiendo el procedimiento representativo **MÉTODO GENERAL 1-1**, acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar el **Intermedio 3-1** y el **Intermedio 1-2** para proporcionar 7-(benciloxi)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (49 mg, 0,096 mmol, 52 % de rendimiento). LCMS t_R = 1,16 min (condición C); MS ($M+1$) = 483,8.

Paso 2: Se preparó 3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol (3 mg, 0,007 mmol, 38 % de rendimiento) a partir de 7-(benciloxi)-6-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis. LCMS t_R = 0,47 min (método Q de LCMS); MS ($M+1$) = 393,1. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,42 (d, J =9,29 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, J =8,53 Hz, 1H), 7,64 (d, J =9,54 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 4,51 (t, J =11,92 Hz, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,35 (dd, J =13,55, 3,01 Hz, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 20-4: Síntesis del éster *tert*-butilico del ácido [3-(7-hidroxi-6-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}naftalen-2-iloxi)propil]carbámico



Paso 1: (3-((7-(Benciloxi)-6-bromonaftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 5-1** para la alquilación de fenol utilizando 7-(benciloxi)-6-bromonaftalen-2-ol (506,5 mg, 1,54 mmol) y 3-bromopropilcarbamato de *tert*-butilo (409 mg, 1,72 mmol) y después cromatografía en columna (eluyendo con un 3-80 % de EtOAc/heptano) se obtuvo (3-((7-(benciloxi)-6-bromonaftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanquecino (706 mg, 94 % de rendimiento). MS (M-Boc) = 388,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=8,08 Hz, 2H), 7,42 (t, *J*=7,58 Hz, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,68 (s a, 1H), 4,14 (t, *J*=6,06 Hz, 2H), 3,37 (c, *J*=6,40 Hz, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2: (3-((7-(Benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando (3-((7-(benciloxi)-6-bromonaftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (659 mg, 1,36 mmol) se obtiene (3-((7-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanquecino (662 mg, 87 % de rendimiento). MS (M-^tBu) = 478,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 3H), 7,39 (t, *J*=7,33 Hz, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J*=8,84, 2,27 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,16 (t, *J*=6,06 Hz, 2H), 3,38 (c, *J*=6,57 Hz, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (s, 12H).

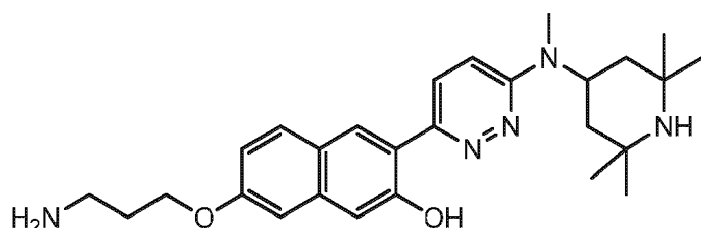
Paso 3: (3-((7-(Benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo

Se hicieron reaccionar el **Intermedio 1-1** (242,5 mg, 0,86 mmol) y (3-((7-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (662 mg, 1,18 mmol) siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-1** para el acoplamiento de Suzuki con las siguientes modificaciones: En lugar de purificación mediante SCX, el material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un 1-15 % de NH₃ 7 N en MeOH/DCM) para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se lavó con Et₂O y a continuación se concentró al vacío a sequedad para proporcionar (3-((7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo como un sólido amarillo pálido (492 mg, 83 % de rendimiento). MS (M+1) = 654,8.

Paso 4: (3-((7-Hidroxi-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió Pd/C (10 % p, 80 mg, 0,075 mmol) a una solución en EtOAc (5 mL)/MeOH (5 mL) de (3-((7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-il)oxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (492 mg, 0,752 mmol) a TA. En la mezcla de reacción se hizo vacío y se rellenó con H₂ (2X) y a continuación se agitó a TA en H₂ (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y a continuación se concentró el lavado al vacío a sequedad para proporcionar un sólido tostado. El sólido se disolvió en DCM y a continuación se adsorbió sobre una columna con amina unida a la sílice (columna de 10 g de Si-NH₂, marca Varian, Bond Elut NH₂). A continuación, la columna se lavó con MeOH (150 mL) y a continuación el disolvente se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en Et₂O y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido *beige* (386 mg, 91 % de rendimiento). MS (M+1) = 564,3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,29 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=10,10 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=9,09 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=2,53 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*=9,09, 2,53 Hz, 1H), 4,89-5,06 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,09 (t, *J*=6,32 Hz, 2H), 3,09-3,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,44 (t, *J*=12,38 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

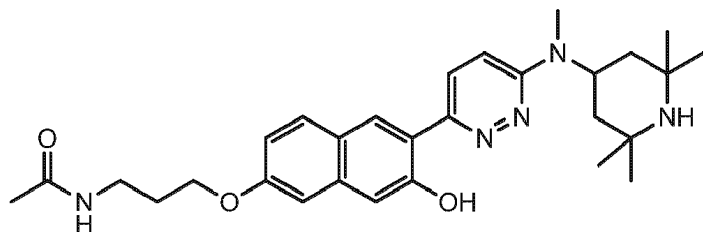
Ejemplo de referencia 20-5: Síntesis de 7-(3-aminopropoxi)-3-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}naftalen-2-ol



Se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) a una solución del **Ejemplo de referencia 20-4** (289,4 mg, 0,513 mmol) en DCM (6 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, se diluyó con MeOH y a continuación se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH (10 g). La columna se lavó varias veces con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 3 N en MeOH. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título como un sólido *beige* (178 mg, 75 % de rendimiento). LCMS *t*_R = 0,44 min (método Q de LCMS); MS (M+1) = 464,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=9,09 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=9,60 Hz,

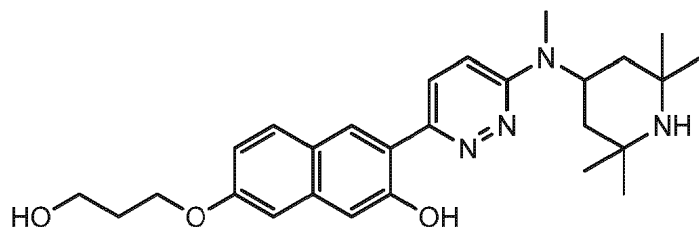
1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,11 (d, $J=2,53$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,84, 2,27$ Hz, 1H), 4,91-5,04 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,17 (t, $J=6,32$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (d, $J=7,07$ Hz, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

5 **Ejemplo de referencia 20-6: Síntesis de *N*-[3-(7-hidroxi-6-{6-[metil-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}naftalen-2-iloxi)propil]acetamida**



10 Se añadió *N*-acetoxisuccinimida (98 mg, 0,624 mmol) a una solución del **Ejemplo de referencia 20-5** (50 mg, 0,108 mmol) y TEA (0,747 mL, 5,39 mmol) en DMSO (2 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó TA durante 30 min y a continuación se concentró al vacío para eliminar la Et₃N en exceso. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (eluyendo con un 5-80 % de MeCN/H₂O con un 0,1 % de TFA como modificador). Las fracciones apropiadas que contenían el producto se combinaron y a continuación se adsorbieron sobre una columna de SCX
15 acondicionada con MeOH (5 g, marca BSA Varian). La columna se lavó varias veces con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 3 N en MeOH. La evaporación del disolvente proporcionó un aceite amarillo. Se añadió Et₂O al aceite y a continuación se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja amarillento (30 mg, 55 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,52 min (método Q de LCMS); MS ($M+1$) = 506,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,27 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (d, $J=10,10$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=9,09$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=9,60$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=9,09, 2,53$ Hz, 1H), 4,92-5,04 (m, 1H), 4,11 (t, $J=6,32$ Hz, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

25 **Ejemplo de referencia 20-7: Síntesis de 7-(3-hidroxipropoxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol**



30 **Paso 1: 3-(Benciloxi)-6-(3-(benciloxi)propoxi)-2-bromonaftaleno**

35 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 5-1** para la alquilación de fenol, se añadió Cs₂CO₃ (485 mg, 1,489 mmol) a una solución de 7-(benciloxi)-6-bromonaftalen-2-ol (490 mg, 1,489 mmol) en acetona (14,90 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y a continuación se añadió ((3-bromopropoxi)metil)benceno (682 mg, 2,98 mmol), y después se añadió NaI (446 mg, 2,98 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante toda la noche, a continuación se filtró, se lavó con acetona y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre Et₂O (60 mL) y agua (20 mL). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con una solución ac. saturada de sulfito de sodio (20 mL), Na₂CO₃ 2 M y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (10-60 % de EtOAc/heptano) proporcionó 3-(benciloxi)-6-(3-(benciloxi)propoxi)-2-bromonaftaleno (422 mg, 0,884 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco (eluyendo con un 30 % de EtOAc). LCMS t_R = 1,81 min (condición C); LCMS ($M+1$) = 479,9.

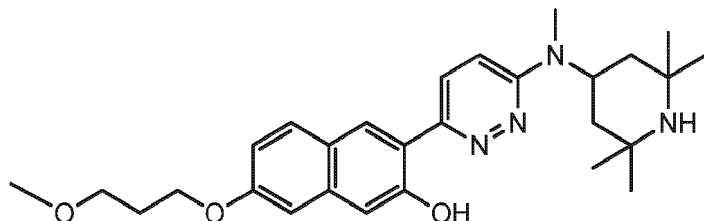
40 **Paso 2:** Se preparó 2-(3-(benciloxi)-6-(3-(benciloxi)propoxi)naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (355 mg, 0,677 mmol, 81 % de rendimiento) a partir del bromuro utilizando **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato. LCMS t_R = 1,89 min (condición C); MS ($M+1$) = 525,3.

45 **Paso 3:**

50 Se preparó 6-(3-(benciloxi)-6-(3-(benciloxi)propoxi)naftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (59 mg, 0,091 mmol, 27 % de rendimiento) mediante una reacción de Suzuki a partir del éster borónico y el **Intermedio 1-1** siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-1**. LCMS t_R = 1,50 min (condición C); MS ($M+1$) = 645,3.

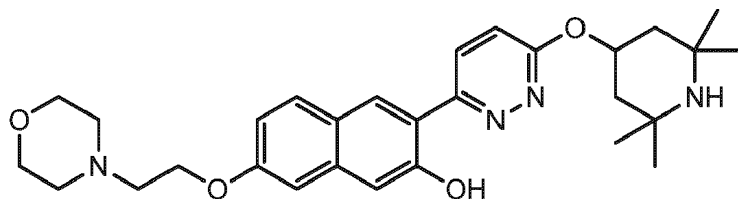
Paso 4: Se preparó 7-(3-hidroxipropoxi)-3-{6-[metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]piridazin-3-il}naftalen-2-ol (10 mg, 0,021 mmol, 23 % de rendimiento) a partir de 6-(3-(benciloxi)-6-(3-(benciloxi)propoxi)naftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis. LCMS t_R = 0,53 min (método Q de LCMS); MS ($M+1$) = 465,2. ^1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ ppm 7,97-8,08 (m, 2H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,19 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,01 (d, $J=8,28$ Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,13-4,24 (m, 2H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H) 2,97 (s a, 3H), 2,12 (s a, 1H) 2,01-2,10 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,34 (s a, 6H), 1,17 (s a, 6H).

Ejemplo de referencia 20-8: Síntesis de 7-(3-metoxipropoxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol



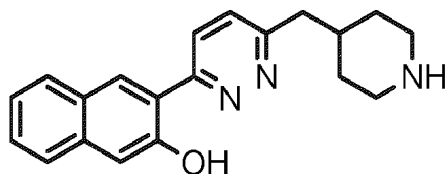
Se preparó 7-(3-metoxipropoxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (15 mg, 0,031 mmol, 27 % de rendimiento) de una manera similar al **Ejemplo de referencia 21-7**. LCMS t_R = 0,53 min (método Q de LCMS); MS ($M+1$) = 479,2. ^1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ ppm 8,01-8,07 (m, 2H), 7,69 (d, $J=9,09$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, $J=9,85$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=2,02$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=8,84$ Hz, 1H), 5,42 (t, $J=12,51$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J=6,32$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J=6,19$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,94-2,14 (m, 4H), 1,77 (dd, $J=13,39$, 3,28 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,51 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 20-9: Síntesis de 7-(2-morfolinoetoxi)-3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)naftalen-2-ol



Se preparó 7-(2-morfolinoetoxi)-3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)naftalen-2-ol de manera similar al **Ejemplo de referencia 21-7**. LCMS t_R = 0,43 min (método Q de LCMS); MS ($M+1$) = 507,3. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,49 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H) 7,79 (d, $J=9,03$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, $J=2,26$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=9,03$, 2,51 Hz, 1H), 5,80-5,91 (m, 1H), 4,29 (t, $J=5,40$ Hz, 2H), 3,73-3,79 (m, 4H), 2,91 (t, $J=5,40$ Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 4H), 2,51 (dd, $J=13,80$, 4,02 Hz, 2H), 1,85 (dd, $J=13,43$, 10,92 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 21-1: Síntesis de 3-(6-(piperidin-4-ilmetil)piridazin-3-il)naftalen-2-ol



Paso 1: 4-((6-Cloropiridazin-3-il)metil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

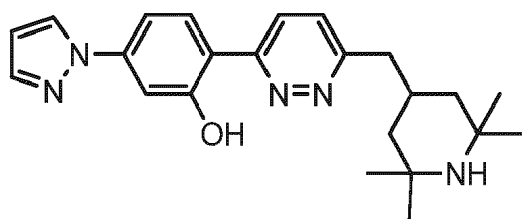
A un matraz que contenía 4-metilenopiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (487 mg, 2,47 mmol) se añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en THF (5,4 mL, 2,72 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 65 °C durante 1 h, a continuación se añadió a una suspensión desgasificada de 3,6-dicloropiridazina (368 mg, 2,47 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,41 mmol) y $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (101 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (5,2 mL) y agua (0,88 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 3 h, a continuación se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un 0-100 % de EtOAc/heptano, proporcionó el producto, 4-((6-cloropiridazin-3-il)metil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (376 mg,

1,21 mmol, 49 % de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 7,85 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,74-4,05 (m, 2H), 2,85 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,54-2,79 (m, 2H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97-1,18 (m, 2H).

Paso 2: Se preparó 4-((6-(3-metoxinaftalen-2-il)piridazin-3-il)metil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (63 mg, 0,145 mmol, 45 % de rendimiento) a partir de 4-((6-cloropiridazin-3-il)metil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo y ácido (3-metoxinaftalen-2-il)borónico utilizando el **MÉTODO GENERAL 1-4**.

Paso 3: Se preparó 3-(6-(piperidin-4-ilmetil)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (31 mg, 0,097 mmol, 67 % de rendimiento) a partir de 4-((6-(3-metoxinaftalen-2-il)piridazin-3-il)metil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo utilizando el **MÉTODO GENERAL 3-2**. LCMS $t_R = 0,53$ min, $M+1 = 320,2$ (método Q de LCMS). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J=8,2, 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 4H), 2,41-2,48 (m, 2H), 1,84-1,99 (m, 1H), 1,48-1,65 (m, 2H), 1,10-1,27 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 21-2: Síntesis de 5-(1H-pirazol-1-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: Trifluoroacetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-metilenopiperidina

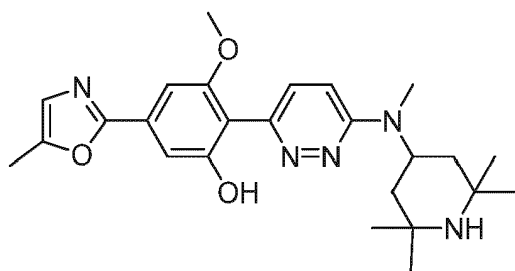
A un matraz de 100 mL que contenía bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,2 g, 14,5 mmol) en éter (8 mL) enfriado hasta 0° C se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,2 g, 19,3 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 0,5 h a 0° C y después se añadió gota a gota de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ona (1,0 g, 6,44 mmol) en éter (5 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante toda la noche en cuyo momento se añadieron más *tert*-butóxido de potasio (0,72 g, 6,44 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,7 g, 4,83 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h, a continuación se enfrió hasta 0° C y se desactivó con agua, se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 M y se lavó con éter (3X). El pH de la mezcla acuosa se ajustó a 10 con NaOH 2 M y se extrajo con éter (3X). El extracto orgánicos se acidificó con ácido trifluoroacético, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar como un aceite marrón el producto deseado, la sal trifluoroacetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-metilenopiperidina (1,7 g, 4,46 mmol, 70 % de rendimiento), ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,53 (s a, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,20-2,30 (m, 4H), 1,33 (s, 12H).

Paso 2: 3-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina

A un matraz que contenía trifluoroacetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-metilenopiperidina (250 mg, 0,936 mmol) se añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en THF (3,7 mL, 1,87 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 65° C durante 1 h, a continuación se añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en THF (0,75 mL, 0,375 mmol) y se continuó reflujo durante 1 h. Se añadió la mezcla resultante a una suspensión desgasificada del **Intermedio 2-1** (268 mg, 0,936 mmol), K_2CO_3 (388 mg, 2,81 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (38 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (2,7 mL) y agua (0,45 mL) y se calentó a 90° C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto se adsorbió sobre una columna de SCX (5g) acondicionada con metanol. La columna se lavó varias veces con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. El producto crudo se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. 3-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina. LCMS $t_R = 0,92$ min, $M+1 = 406,3$.

Paso 3: Se preparó 5-(1H-pirazol-1-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol (56,1 mg, 0,143 mmol, 18 % de rendimiento) a partir de 3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina utilizando el **MÉTODO GENERAL 3-1**. LCMS $t_R = 0,52$ min, $M+1 = 392,3$ (método Q de LCMS). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,45-7,59 (m, 2H), 6,59 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1H), 2,84 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,21-2,42 (m, 1H), 1,46 (d, $J=11,8$ Hz, 2H), 0,67-1,30 (m, 14H).

Ejemplo de referencia 22-1: Síntesis de 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6-trimetilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metioxazol-2-il)fenol



Paso 1: 3-(Benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo

- 5 Una mezcla de 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato de metilo (18,8 g, 76 mmol) y carbonato de potasio (5,26 g, 38,1 mmol) en DMF (190 mL) se añadió bromuro de bencilo (3,17 mL, 26,6 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche, se diluyó con 200 mL de agua y se acidificó hasta pH 1 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. La solución se extrajo con acetato de etilo/éter 1:1 (6X) y los extractos combinados se lavaron con agua (8X), bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron hasta obtener un sólido naranja.
- 10 Los sólidos se suspendieron en DCM (200 mL) y se agitó durante toda la noche. Los sólidos (principalmente 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoato sin reaccionar) se separaron por filtración y el filtrado se concentró hasta obtener un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía en columna (80 g de gel de sílice, elución con DCM en heptano 2:1, y después se eluyó con DCM) para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (4,66 g). MS (M+1) = 337,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,32-7,57 (m, 6H), 7,26 (d, J=1,52 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (s, 3H) así como también el 3,5-bis(benciloxi)-4-bromobenzoato de metilo dibencilado (1,8 g).

Paso 2: 3-(Benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoato de metilo

- 20 Una mezcla de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (3,69 g, 10,94 mmol) y carbonato de potasio (3,03 g, 21,98 mmol) en DMF (27 mL) se añadió yoduro de metilo (0,753 mL, 12,04 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche tras lo cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4X). Los extractos combinados se lavaron con agua (8X), salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoato de metilo como un sólido blanco (3,72 g). MS (M+1) = 351,1; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,31-7,59 (m, 7H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Paso 3: Ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoico

- 30 A una solución de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoato de metilo (3,72 g, 10,59 mmol) en MeOH/THF 1:1 (50 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 53,0 mL, 53,0 mmol). Después de 10 minutos, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y la solución se acidificó hasta pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado lo que dio como resultado la formación de un precipitado blanco expreso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X) y DCM (3X). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoico como un sólido blanco (3,41 g). MS (M-1) = 335,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,21-7,49 (m, 7H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Paso 4: 3-(Benciloxi)-4-bromo-5-metoxi-N-(prop-2-in-1-il)benzamida

- 40 A una suspensión de ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxibenzoico (2,0 g, 5,93 mmol) y 4 cotas de DMF en DCM (40 mL) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,57 mL, 6,52 mmol). Después de tres horas se eliminó el disolvente y el residuo se redisolvió en DCM (10 mL). A esta solución se añadió lentamente una mezcla de propargilamina (0,46 mL, 7,12 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 17,8 mmol) en DCM (2 mL). Después de 30 minutos, la solución se diluyó con éter, se lavó con agua (2X), ácido clorhídrico 1 M (2X), agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se purificó disgregándolo en éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxi-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (1,88 g) como un sólido blanquecino. MS = 374,0 (M+1).

Paso 5: 2-(3-(Benciloxi)-4-bromo-5-metoxifenil)-5-metiloxazol

- 50 A una solución de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxi-N-(prop-2-in-1-il)benzamida (0,455 g, 1,22 mmol) en dioxano (12 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % p, 0,146 g, 3,65 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante seis horas. La mezcla se enfrió hasta TA, se desactivó mediante la adición lenta de agua y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de sílice, 2 % de acetato de etilo en DCM) proporcionó 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxifenil)-5-metiloxazol (198 mg) como un sólido blanquecino. MS = 374 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,55 (d, J=7,58 Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,33 Hz, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,27 (d, J=2,02 Hz, 1H), 6,89 (d, J=1,01 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,44 (d, J=1,52 Hz, 3H).

Paso 6: Ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico

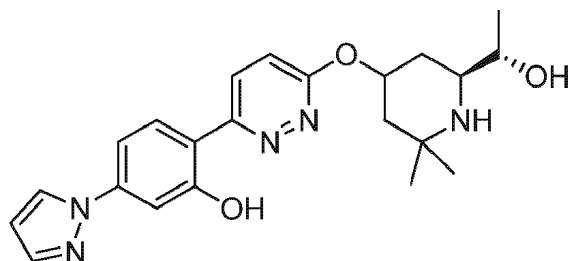
A una solución agitada de 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-metoxifenil)-5-metiloxazol (197 mg, 0,526 mmol) en THF (1,3 mL) enfriada hasta -78 °C se añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 232 uL, 0,579 mmol). La solución se agitó durante 15 minutos, tras lo cual se añadió borato de trimetilo (235 uL, 2,11 mmol) y se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta TA durante toda la noche. La reacción se desactivó mediante la adición de HCl 0,1 M y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo en DCM durante 30 volúmenes de columna) proporcionó ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico (63 mg) como una espuma blanca. MS = 340,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,28-7,46 (m, 5H), 7,25 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,85 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,38 (d, *J*=1,52 Hz, 3H).

Paso 7: 6-(2-(Benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Una mezcla de ácido (2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico (63 mg, 0,186 mmol), 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina **Intermedio 1-1** (35 mg, 0,124 mmol), carbonato de sodio (39,4 mg, 0,371 mmol) en DME/agua 3:1 (825 uL) se desfasificó con una corriente seca de nitrógeno durante cinco minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (21 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se calentó mediante radiación de microondas a 150 °C durante quince minutos. La reacción cruda se filtró, el filtrado se acidificó con HCl 2 M en MeOH y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se redisolvió en metanol y se adsorbió sobre una columna de SCX acondicionada con MeOH. La columna se lavó varias veces (3-4 volúmenes de columna) con MeOH y a continuación se eluyó con amoniaco 3,5 N en MeOH. La evaporación del eluyente proporcionó el producto como una espuma marrón claro. La cromatografía en columna ultrarrápida (4 g de gel de sílice, gradiente de un 0-40 % de amoniaco 7 N en MeOH en DCM durante 30 volúmenes de columna) proporcionó 6-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido blanco. MS = 542,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,45 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 5H), 7,14 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,47 (d, *J*=1,01 Hz, 3H), 1,71 5 (dd, *J*=12,1, 3,7 Hz, 2H), 1,62 (t, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Paso 8. 3-Metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

A una solución de 6-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (36 mg, 0,066 mmol) en acetato de etilo/MeOH 1:1 (1,3 mL) en una atmósfera de nitrógeno se añadió paladio sobre carbón (10 % de contenido de Pd, 7 mg, 6,6 umol). La atmósfera se reemplazó con hidrógeno (globo) y la mezcla se agitó rápidamente a TA durante toda la noche. La solución se diluyó con DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró hasta obtener un residuo amarillo y se acidificó con HCl en MeOH (producido mediante la adición dental de cloruro de ácido etilo (14 uL, 0,199 mmol) a 1 mL de MeOH). La solución se concentró al vacío, el residuo se redisolvió en MeOH y se cargó en una columna de SCX preacondicionada con MeOH. La columna se lavó con MeOH (20 mL) y se eluyó con amoniaco 3,5 N en MeOH (20 mL). La evaporación del eluyente proporcionó el producto como un residuo amarillo claro. La sonicación en éter dietílico dio como resultado la formación de un sólido amarillo claro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol (22 mg). LCMS *t*_R = 0,54 min (método Q de LCMS); MS = 352,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,22 (d, *J*=10,11 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 6,96 (d, *J*=1,01 Hz, 1H), 5,07-5,20 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,46 (d, *J*=1,52 Hz, 3H), 1,73 (dd, *J*=12,5, 3,4 Hz, 2H), 1,62 (t, *J*=12,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 23-1: Síntesis de 2-(6-((6*S*)-6-((*S*)-1-hidroxi-2,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenol

Paso 1. 3-((6*S*)-6-((*S*)-1-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)-6-(2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)piridazina

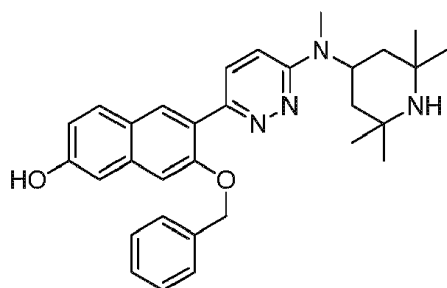
A una solución del **Intermedio 2-1** 3-cloro-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (32 mg, 0,11 mmol) y el **Intermedio de referencia 4-1** (6S)-6-((S)-1-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-ol (**Intermedio 4-1**, 32 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 mL) se añadió tert-butoxido de potasio (1 M en THF, 0,45 mL, 0,45 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. A continuación, la mezcla se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con un 10 % de MeOH en diclorometano (20 mL). El extracto se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Heptano) para proporcionar 56 mg (94 %) de 3-((6S)-6-((S)-1-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina: LCMS (m/z, MH⁺): 538,5; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 6,54-6,47 (m, 1 H), 5,79-5,87 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,83-3,93 (m, 1 H), 3,07-3,17 (m, 1 H), 2,13-2,22 (m, 1 H), 2,05-2,12 (m, 1 H), 1,43-1,57 (m, 2 H), 1,27 (s, 3 H), 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 0,90 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

Paso 2. 2-(6-((6S)-6-((S)-1-Hidroxietil)-2,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol

A una solución de 3-((6S)-6-((S)-1-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-2,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)-6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridazina (56 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añadió BBr₃ (1 M en heptano, 0,13 mL, 0,13 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua y a continuación se basificó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se extrajo con un 10 % de MeOH en diclorometano (10 mL x 3). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC proporcionó 12 mg (28 %) de 2-(6-((6S)-6-((S)-1-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol: LCMS t_R = 0,52 min (método Q de LCMS); MS = 410,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,23 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,22 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 5,59-5,66 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H).

PREPARACIÓN 9

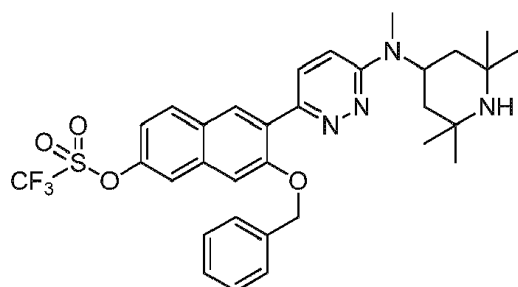
Intermedio 5-1: Síntesis de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol



Se preparó 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (1,25 g, 2,366 mmol, 89 % de rendimiento) a partir de 7-(benciloxi)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (1,45 g, 3,85 mmol) y el **Intermedio 1-1** (0,75 g, 2,65 mmol) utilizando el **Método general 1-1** para el acoplamiento de Suzuki. M+1 = 497,8. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,54 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,78 Hz, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, J=8,78, 2,26 Hz, 1H), 5,18 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

PREPARACIÓN 10

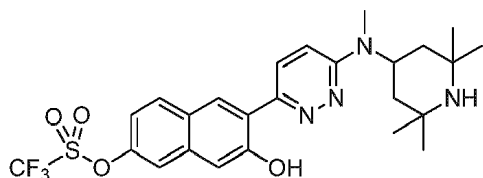
Intermedio 5-2: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ilo



A una mezcla de reacción de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (**Intermedio 5-1**, 3 g, 6,04 mmol) en DCM (30 mL) se añadió Et₃N (2,10 mL, 15,10 mmol), y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,158 g, 6,04 mmol) en dos porciones. La mezcla se agitó a TA durante 3 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se cargó sobre dos columnas de SCX de 10 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para obtener el **Intermedio 5-2** como un sólido pálido (3,47 g, 91 % de rendimiento). MS (M+1) = 629,5.

PREPARACIÓN 11

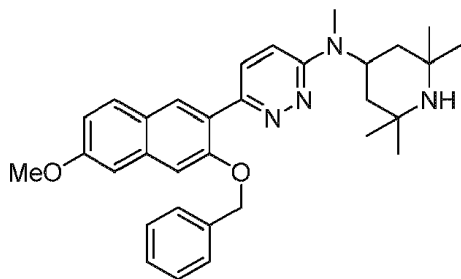
Intermedio 5-3: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 7-hidroxi-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ilo



A una mezcla del **Intermedio 5-2** (500 mg, 0,795 mmol) en DCM (4 mL) se añadió BBr₃ (solución 1 M en DCM, 2,4 mL, 2,4 mmol) lentamente a -78 °C. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos, a continuación se calentó hasta TA y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con MeOH y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para obtener el **Intermedio 5-3** como un sólido amarillo claro (382 mg, 89 % de rendimiento). MS (M+1) = 539,3.

PREPARACIÓN 12

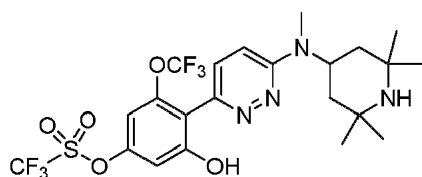
Intermedio 5-4: Síntesis de 6-(3-(benciloxi)-6-metoxinaftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina



A una mezcla de reacción de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (**Intermedio 5-1**, 500 mg, 1,01 mmol) en DMF (3 mL) se añadió NaH al 60 % p (48,3 mg, 1,21 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 0,5 h y a continuación se añadió yoduro de metilo (0,063 mL, 1,01 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 horas y a continuación se añadió otra porción de yoduro de metilo (0,063 mL, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se desactivó lentamente con agua. El residuo se repartió entre agua y DCM, y la capa acuosa se extrajo opcionalmente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-20 % de NH₃ 1,5 M en MeOH/DCM) para obtener una mezcla del **Intermedio 5-4** y 6-(3-(benciloxi)-6-metoxinaftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina que se utilizó sin una purificación adicional (412 mg, 80 % de rendimiento). MS (M+1) = 511,5.

PREPARACIÓN 13

Intermedio 6-1: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo



Paso 1: 6-(4-(Benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se hicieron reaccionar el ácido (4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)borónico (1,2 g, 61 % puro, 2,307 mmol) y el **Intermedio 1-1** (246 mg, 0,871 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto 6-(4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido beige (405 mg, 90 % de rendimiento) después de purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida. MS (M+1) = 515,5.

Paso 2: 4-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol

A partir del compuesto 6-(4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (405 mg, 0,787 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis del grupo bencilo, se obtuvo el compuesto 4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol (335 mg, 100 % de rendimiento) después de purificación en columna de SCX. MS (M+1) = 425,3.

Paso 3: Trifluorometanosulfonato de 4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenilo

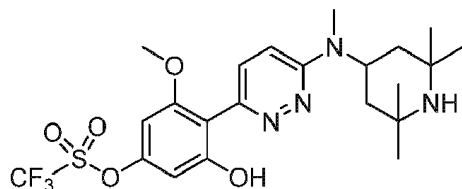
A una suspensión de 4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol (360 mg, 0,848 mmol) en DCM (5 mL) se añadió Et₃N (0,296 mL, 2,120 mmol) y N-feniltrifluorometanosulfonimida (364 mg, 1,018 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX de 5 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener trifluorometanosulfonato de 4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenilo como un sólido beige 361 mg, 76 %). MS (M+1) = 557,5

Paso 4: Trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenilo (360 mg, 0,647 mmol), diacetato de yodobenceno (375 mg, 1,164 mmol) y Pd(OAc)₂ (7,3 mg, 0,032 mmol) en AcOH (3,0 mL) y Ac₂O (3,0 mL) se calentó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se basificó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El material crudo se cargó sobre una columna de SCX, se lavó con MeOH y se diluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron. Se obtuvo el compuesto trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo como un sólido amarillo (110 mg, 28 %) después de la cromatografía en columna ultrarrápida y purificación mediante HPLC. MS (M+1) = 573,2.

PREPARACIÓN 14

Intermedio 6-2: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo



Paso 1: 3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

A un recipiente resistente a la presión de 500 mL se añadió 4-bromo-3-metoxifenol (8,12 g, 40 mmol), bis(pinacolato)diboro (22,4 g, 88,0 mmol), acetato de potasio (27,4 g, 280 mmol), dppf (2,22 g, 4,00 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,93 g, 4,00 mmol). Se añadió dioxano (120 mL) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 25 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se selló y se agitó a 85 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con

acetato de etilo, se filtró a través de celite y se concentró hasta obtener un líquido marrón oscuro. El líquido se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice (60 g) eluyendo con heptano/acetato de etilo para proporcionar 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como un sólido blanco (4,0 g). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,60 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J=8,1$, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Paso 2: 3-Metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

A un vial apto para microondas de 25 mL se añadieron 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,90 g, 10,8 mmol), 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 2,55 g, 9,00 mmol), NaHCO_3 (2,27 g, 27,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,520 g, 0,450 mmol). Se añadieron dioxano (45 mL) y agua (15 mL) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró a través de celite, lavando la almohadilla filtrante secuencialmente con acetato de etilo, DCM y MeOH. La concentración del filtrado proporcionó un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, gradiente de un 0-20 % de amoniaco 2 M en MeOH en DCM) para proporcionar 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (1,6 g). MS ($M+1$) = 371,3.

Paso 3: Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo

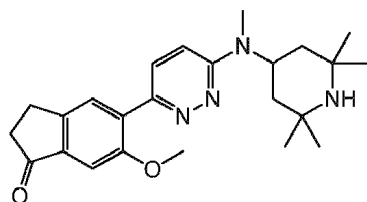
Se añadió en porciones *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,160 g, 6,05 mmol) una mezcla de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol y trietilamina (1,5 mL, 11 mmol) enfriada hasta 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se agitara durante 2 h. Se añadió una porción adicional de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,30 g, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (2x). Los extractos se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, gradiente de un 0-25 % de MeOH en DCM) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (1,8 g). MS ($M+1$) = 503,4. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,85 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=8,3$, 2,3 Hz, 1H), 5,44-5,59 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,98 (m, $J=8,1$ Hz, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).

Paso 4: Trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (2,6 g, 5,17 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (58 mg, 0,259 mmol) y diacetato de yodobenceno (2,33 g, 7,24 mmol) en ácido acético/anhidrido acético 1:1 (42 mL) se calentó a 50 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (elución con un 10-100 % de EtOH en DCM y después EtOH/amoniaco 7 N en MeOH 7:1) proporcionó una mezcla del compuesto del título y el acetato correspondiente (acetato de 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenilo). Después de la concentración, la mezcla se añadió metanol y se calentó a 70 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo como un sólido de color tostado (1,25 g). MS ($M+1$) = 519,4. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,08 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,16 (t, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

PREPARACIÓN 15

Intermedio 7-1: Síntesis de 6-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



Paso 1: 6-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

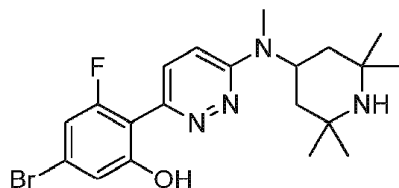
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 mg, 4,15 mmol) se obtiene 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,16 g) MS [$M+H^+$] = 289,2.

Paso 2: 6-Metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** para el acoplamiento de Suzuki utilizando 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (300 mg, 1,06 mmol) y 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 611 mg, 2,12 mmol) se obtiene 6-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (433 mg) MS [M+H]⁺ = 409,7.

PREPARACIÓN 16

Intermedio 8-1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: (2-Fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se añadieron el **Intermedio 1-1** (2,83 g, 10,0 mmol), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico y K₃PO₄ (5,52 g, 26,0 mmol) a un vial apto para microondas. A continuación, se añadió a la mezcla el precatalizador de 2.^a generación XPhos (0,32 g, 0,40 mmol) y después se añadió THF/agua 1:1 (50 mL). La mezcla de reacción se selló, se agitó a TA durante 4 h y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). El material crudo se purificó mediante captación y liberación utilizando SiliaBond[®] ácido propilsulfónico (3 eq, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un gel marrón (2,87 g, 77 %). [M+H]⁺: 373,4; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,43 (td, *J* = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Paso 2: 6-(4-Bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

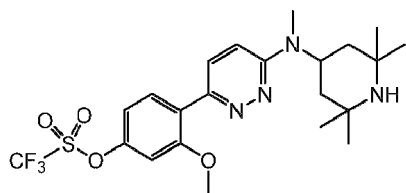
Se calentaron (2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (1,83 g, 4,91 mmol), [Ir(COD)(OMe)]₂ (0,16 g, 0,24 mmol), dtbpy (0,13 g, 0,24 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,87 g, 7,37 mmol) en dioxano (40 mL) a 80 °C durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío. Se añadieron EtOH (20 mL), H₂O (20 mL) y CuBr₂ (3,29g, 14,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y los componentes volátiles eliminaron al vacío. Se añadió una solución acuosa al 7 % de NH₄OH y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). El producto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de un 1-10 % de amoníaco 7 N en MeOH, en CH₂Cl₂) para obtener una mezcla inseparable del producto deseado (6-(4-bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina) y 4-bromo-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (1,26 g). [M+H]⁺: 451,3.

Paso 3: 5-Bromo-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Se calentaron 6-(4-bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,81 g, 1,80 mmol) y clorhidrato de piridina (1,65 g, 14,3 mmol) hasta 190 °C durante 45 min en un reactor de microondas Biotage[®] Initiator. La mezcla se diluyó en MeOH/DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 5 a un 95 % de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). En las fracciones apropiadas que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond[®] ácido propilsulfónico (4 eq, metanol como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un sólido beige (0,19 g, 23 %). [M+H]⁺: 439,2; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,96 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 5,07-5,35 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,73 (dd, *J* = 12,5, 3,5 Hz, 2H), 1,62 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Preparación 17

Intermedio 9-1: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo



Paso 1: (4-Bromo-3-metoxifenoxi)(tert-butil)dimetilsilano

5 Un matraz de fondo redondo de 5 L dotado de un agitador aéreo, termopar y entrada de N₂ se añadieron 4-bromo-3-metoxifenol (254 g, 1251 mmol), DCM (2500 mL) y DIPEA (437 mL, 2502 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (198 g, 1314 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (4-bromo-3-metoxifenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (472g, 1250 mmol, 100 % rendimiento). MS (M+1) = 319,2.

Paso 2: *tert*-Butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano

15 Un matraz de fondo redondo de 500 mL que contenían (4-bromo-3-metoxifenoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (1,9 g, 6 mmol) y dioxano (60 mL), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,05 g, 12,00 mmol), acetato de potasio (2,35 g, 24,00 mmol), dppf (0,333 g, 0,600 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,49 g, 0,600 mmol). En la reacción se hizo vacío, se rellenó con N₂ dos veces y después se calentó a 90 °C durante toda la noche. A continuación, la reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc/Heptano (0-15 %) para proporcionar el sólido blanco *tert*-butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano (1,6 g, 4,17 mmol, 70 % de rendimiento), MS (M+1) = 365,2.

Paso 3: 3-Metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

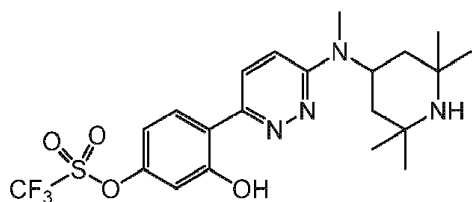
25 En un reactor encamisado de 20 L dotado de un condensador de reflujo, entrada de N₂, termopar y un agitador aéreo se introdujeron 2,7 L de dioxano y después *tert*-butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano (290 g, 557 mmol), 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 113 g, 398 mmol) y bicarbonato de sodio (100 g, 1194 mmol). Se añadieron 700 mL de agua, y después se añadió Pd(PPh₃)₄ (27,6 g, 23,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 72 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un 5 % de MeOH (que contenía un 1 % de TEA) en DCM para proporcionar el producto deseado, 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (83 g, 211 mmol, 53 % de rendimiento). MS = 371,4.

Paso 4: Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo

35 Una mezcla de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (1,6 g, 4,32 mmol) y Et₃N (1,50 mL, 10,8 mmol) en DCM (40 mL) se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,16 g, 6,05 mmol). Después de agitar a TA durante 2 h, se añadieron otros 0,2 eq de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando MeOH/DCM (0-25 %) para proporcionar el **Intermedio 9-1**, trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (1,8 g, 3,58 mmol, 83 % de rendimiento), MS = 503,2.

Preparación 18

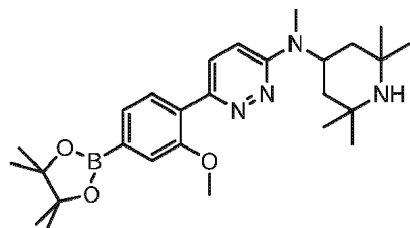
Intermedio 9-2: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo



Un matraz de fondo redondo de 1 L dotado de una barrita de agitación magnética y una entrada de N₂, se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadieron trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (37,00 g, 68,6 mmol) y DCM (360 mL). Se añadió lentamente tribromuro de boro (1 M en DCM, 120 mL) mediante una jeringa. Después de agitar a TA durante 4 h, la reacción se desactivó con metanol y se agitó a TA durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido vítreo pegajoso, que se calentó a reflujo en HCl 1 M en MeOH (360 mL) durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, el material se concentró y el residuo se agitó en HCl 4 N en dioxano (18 mL) durante toda la noche. La filtración proporcionó la sal de HCl del producto deseado, trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo **Intermedio 9-2** (36 g, 68,6 mmol, >100 % de rendimiento), MS (M+1) = 489,3. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,06 (d, J=11,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J=10,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J=12,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 4,99 (s a., 1H), 3,03 (s, 3H), 2,03 (t, J=12,9 Hz, 2H), 1,80 (d, J=10,6 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,48 (s, 6H).

Preparación 19

Intermedio 9-3: Síntesis de 6-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina



A un vial apto para microondas se añadieron trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (**Intermedio 9-1**, 4,0 g, 7,96 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,45 g, 17,51 mmol), acetato de potasio (4,69 g, 47,8), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,65 g, 0,79 mmol), dppf (0,44 g, 0,79 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL). La solución se purgó con nitrógeno (3x) y se agitó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener un líquido marrón que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 %-60 % de EtOAc/Heptano) para proporcionar 6-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (1,6 g, MS: 481,5 [M+H⁺]).

MÉTODO GENERAL 1-5

Procedimiento representativo para el acoplamiento de Suzuki

Se añadieron un intermedio de tipo cloropiridazina, tal como el **Intermedio 1-1**, (1 equivalente), reactivo de ácido borónico (1,2-1,5 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (0,1 equivalentes) y Na₂CO₃ o NaHCO₃ (2,5-3 equivalentes) a un vial apto para microondas y después se añadió 1,4-dioxano y H₂O (4:1). La mezcla de reacción se selló, a continuación se hizo vacío, se rellenó con N₂ (4x) y se calentó mediante radiación de microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc o un 10 % de MeOH/DCM. El filtrado resultante se concentró y se acidificó hasta pH 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M, a continuación se cargó en una columna de SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

MÉTODO GENERAL 1-6

Procedimiento representativo para el acoplamiento de Suzuki

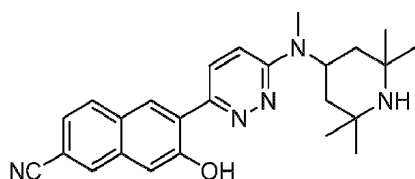
Se añadieron a un vial apto para microondas el sustrato de tipo halopiridazina (1 equivalente), reactivo de tipo ácido o éster borónico (2,5 equivalentes) y Na₂CO₃ (3 equivalentes). A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equivalentes) a la mezcla de reacción y después se añadió dioxano/agua (6/1, 0,1 M). La mezcla de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas Biotage® Initiator a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la masa retenida en el filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). En las fracciones apropiadas que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (4 eq, metanol como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió o disolvió en CH₃CN/H₂O (3/1 mL). Se añadió HCl acuoso 1 M (3 equivalentes) y el disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado como la sal clorhidrato.

MÉTODO GENERAL 7-1

Procedimiento representativo para la borilación/bromación

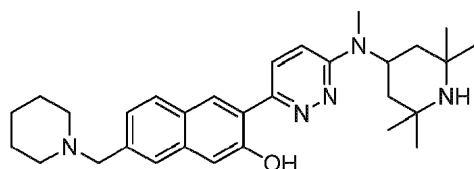
En una mezcla de un intermedio de tipo fenilpiridazina con sustitución 2,6, tal como 6-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (1 equivalente), bis(pinacolato)diboro (1,5 equivalentes), 4,4'-di-*tert*-butilbipiridina (dtbpy) (0,2 equivalentes) y [Ir(COD)(OMe)]₂ (0,2 equivalentes) en 1,4-dioxano se hizo vacío, a continuación se rellenó con N₂ (4x) y a continuación se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró. Al residuo se añadieron CuBr₂ (3 equivalentes), MeOH y agua (1:1). La mezcla se calentó a 85 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM) para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo de referencia 24-1: Síntesis de 7-hidroxi-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2-naftonitrilo



Una mezcla degasificada de trifluorometanosulfonato de 7-hidroxi-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ilo (21 mg, 0,033 mmol), cianuro de zinc (5,00 mg, 0,043 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,8 mg, 1,6 μmol) en DMF (0,8 mL) se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX de 1 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (6,9 mg, 50 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,55 min [Método Q], MS (M+1) = 416,3. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J=11,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,61 (dd, J=13,1, 3,5 Hz, 2H), 1,49 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-2: Síntesis de 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-7-(piperidin-1-ilmetil)naftalen-2-ol

Paso 1: 6-(3-(Benciloxi)-6-(piperidin-1-ilmetil)naftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

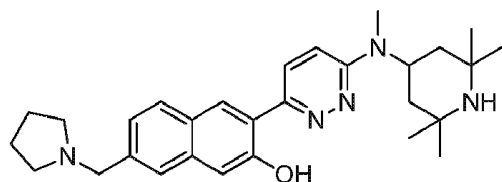
Una mezcla de reacción degasificada del **Intermedio 5-2** (125 mg, 0,199 mmol), potasio-1-trifluoroboratometilpiperidina (44,8 mg, 0,219 mmol), acetato de paladio (2,2 mg, 9,9 μmol), X-Phos (9,5 mg, 0,020 mmol) y Cs₂CO₃ (194 mg, 0,596 mmol) en THF (1 mL) y agua (0,1 mL) se calentó a 80 °C durante 25 h. La mezcla de reacción se filtró a través de élite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de HCl acuoso 1 M. El residuo se cargó sobre una columna de SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título (34 mg). MS (M+1) = 578,7.

Paso 2: 3-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-7-(piperidin-1-ilmetil)naftalen-2-ol

Una mezcla purgada con H₂ de 6-(3-(benciloxi)-6-(piperidin-1-ilmetil)naftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (34 mg, 0,059 mmol) y Pd al 10 % p/C (0,3 mg, 3 μmol) en MeOH (3 mL) y EtOAc (3 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se enjuagó con MeOH y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC para obtener el producto deseado como un sólido amarillo (15 mg, 52,3 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,45 min [Método Q], MS (M-1) = 486,4. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15-7,22 (m,

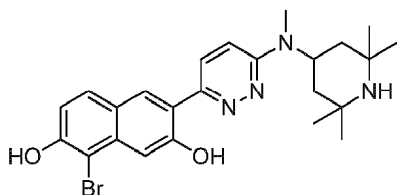
2H), 7,14 (s, 1H), 4,98 (t, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,37 (s a., 4H), 1,34-1,60 (m, 10H), 1,29 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-3: Síntesis de 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)naftalen-2-ol



Una mezcla de reacción desgasificada del **Intermedio 5-3** (50 mg, 0,093 mmol), potasio-1-trifluoroboratometilpirrolidina (26,6 mg, 0,139 mmol), acetato de paladio (1,0 mg, 4,6 μ mol), X-phos (4,4 mg, 9,3 μ mol) y Cs_2CO_3 (91 mg, 0,28 mmol) en THF (1 mL) y agua (0,1 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de HCl acuoso 1 M y se cargó sobre una columna de SCX, a continuación se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el material crudo se purificó mediante HPLC para obtener el producto deseado como un sólido blanco (6 mg, 13 % de rendimiento). MS ($M+1$) = 473,32. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,11 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-4: Síntesis de 1-bromo-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol



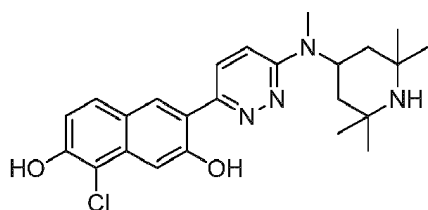
Paso 1: 7-(Benciloxi)-1-bromo-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol

Una mezcla de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (100 mg, 0,201 mmol) en DMF (1 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (39,4 mg, 0,221 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, a continuación se cargó sobre una columna de SCX de 2 g SCX, se lavó con MeOH, y se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para obtener el producto deseado como un sólido marrón (33,6 mg, 29 % de rendimiento). MS ($M+1$) = 577,3.

Paso 2: 3-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-7-(piperidin-1-ilmetil)naftalen-2-ol

Una mezcla de 7-(benciloxi)-1-bromo-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (29 mg, 0,050 mmol) en DCM (1 mL) se añadió lentamente BBr_3 (solución 1 M en DCM, 0,25 mL, 0,25 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos, a continuación se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a durante 2 h. La reacción se desactivó con MeOH y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX de 1 g se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para obtener el producto deseado como un sólido marrón claro (14 mg, 57 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,54 min [Método Q], MS ($M+1$) = 487,2. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,18-8,29 (m, 2H), 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-5: Síntesis de 1-cloro-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol



Paso 1: 7-(Benciloxi)-1-cloro-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol

- 5 Una mezcla de reacción de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (100 mg, 0,201 mmol) en DMF (2 mL) se añadió *N*-clorosuccinimida (32,3 mg, 0,242 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se cargó sobre una columna de SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida para obtener el producto del título como un producto sólido marrón claro (25 mg, 23 % de rendimiento). MS (M+1) = 531,6.

Paso 2: 1-Cloro-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftaleno-2,7-diol

- 15 Una mezcla de 7-(benciloxi)-1-cloro-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (25 mg, 0,047 mmol) en DCM (1 mL) se añadió lentamente BBr₃ (solución 1 M en DCM, 0,25 mL, 0,25 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos, a continuación se calentó hasta TA y se agitó durante 1,5 h. La reacción se desactivó con MeOH y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX de 1 g se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para obtener el producto deseado como un sólido marrón claro (10 mg, 48,2 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,54 min [Método Q], MS (M+1) = 441,3.

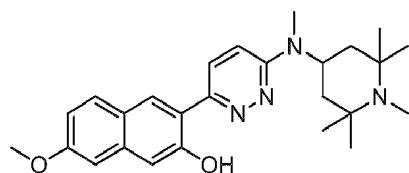
¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,17-8,27 (m, 2H), 7,66 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,13 (t, J=11,9 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

- 25 **Ejemplo de referencia 24-6: Síntesis de 7-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol**



- 30 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis del grupo bencilo, se preparó 7-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol a partir de **Intermedio 5-4** (70 mg, 0,14 mmol). Se obtuvo un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC (30 mg, 52 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,57 min [Método Q], MS (M+1) = 421,3. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,25 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 5,10 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-7: Síntesis de 7-metoxi-3-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol



Paso 1: 6-(3-(Benciloxi)-6-metoxinaftalen-2-il)-N-metil-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

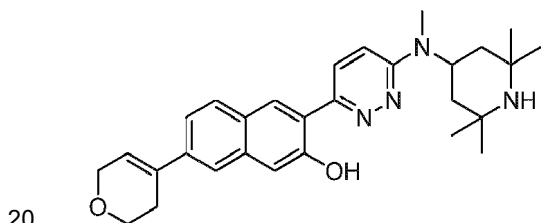
- 45 A una mezcla del **Intermedio 5-4** (400 mg, 0,783 mmol) en DMSO (1,5 mL) y agua (3 mL) se añadió formaldehído al 37 % p (0,087 mL, 1,2 mmol) y ácido fórmico (0,060 mL, 1,6 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 20 min. La mezcla se calentó a 120 °C con irradiación de microondas durante 20 minutos dos veces más después de la adición de porciones adicionales de formaldehído (0,087 mL, 1,28 mmol) y ácido fórmico (0,060 mL, 1,6 mmol) cada vez. La mezcla de reacción se concentró y se cargó sobre una columna de SCX de 5 g se

lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-20 % NH₃ 1,5 M en MeOH/DCM) para obtener el producto deseado como un sólido *beige* (340 mg, 83 % de rendimiento). MS (M+1) = 525,6.

5 **Paso 2: 7-Metoxi-3-(6-(metil(1,2, 2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol**

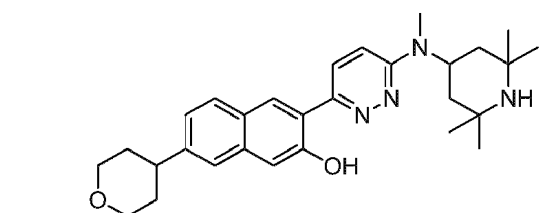
A partir del compuesto 6-(3-(benciloxi)-6-metoxinaftalen-2-il)-*N*-metil-*N*-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (200 mg, 0,381 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis del grupo bencilo, se obtuvo el compuesto 7-metoxi-3-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol como un sólido *beige* (150 mg, 91 % de rendimiento) después de purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-15 % de NH₃ 1,5 M en MeOH/DCM). El producto se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de HCl acuoso 4 M (0,2 mL, 2,3 equivalentes) y después se liofilizó. LCMS *t_R* = 0,53 min [Método Q], MS (M+1) = 435,3. ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ 8,52 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,06 (t, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,38 (t, *J*=13,1 Hz, 2H), 2,11 (dd, *J*=13,6, 3,0 Hz, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,62 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-8: Síntesis de 7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol



Una mezcla de reacción desgasificada del **Intermedio 5-3** (100 mg, 0,186 mmol), éster pinacólico del ácido 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico (50,7 mg, 0,241 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10,73 mg, 9,28 μmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y una solución ac. de Na₂CO₃ 1 M (0,46 mL, 0,464 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. El producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (65 mg, 73 % de rendimiento). LCMS *t_R* = 0,60 min [Método Q], MS (M+1) = 473,4. ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ 8,20-8,40 (m, 2H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (dd, *J*=8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,37 (s a., 1H), 5,13 (t, *J*=12,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 3,99 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

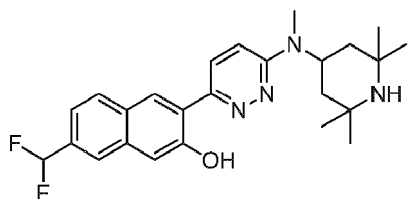
Ejemplo de referencia 24-9: Síntesis de 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)naftalen-2-ol



A partir del compuesto 7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (200 mg, 0,381 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1**, se obtuvo el compuesto 3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)naftalen-2-ol como un sólido blanco después de purificación mediante HPLC (11 mg, 24 % de rendimiento). LCMS *t_R* = 0,59 min [Método Q], MS (M+1) = 475,4. ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ 8,25-8,32 (m, 2H), 7,81 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 5,12 (t, *J*=12,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J*=10,6, 3,0 Hz, 2H), 3,62 (td, *J*=11,2, 3,3 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (dt, *J*=10,5, 5,6 Hz, 1H), 1,81-1,97 (m, 4H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 24-10: Síntesis de 7-(difluorometil)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol

45



Paso 1: 6-(3-(Benciloxi)-6-vinilnaftalen-2-il)-N-metil-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

- 5 Se hicieron reaccionar el éter pinacólico del ácido vinilborónico (100 mg, 0,651 mmol) y el **Intermedio 5-2** (315 mg, 0,501 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo un sólido *beige* (250 mg, 98 % de rendimiento) después de purificación mediante SCX. El material crudo se utilizó sin una purificación adicional. MS (M+1) = 507,5.

10 **Paso 2: 7-(Benciloxi)-6-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2-naftaldehído**

- A una mezcla de 6-(3-(benciloxi)-6-vinilnaftalen-2-il)-N-metil-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (106 mg, 0,209 mmol) y tetróxido de osmio (solución acuosa al 4 % p, 0,080 mL, 0,013 mmol) en THF/agua 5:1 (60 mL) se añadió peryodato de sodio (112 mg, 0,523 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se desactivó con una solución acuosa al 20 % de Na₂S₂O₃. La mezcla cruda se basificó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX de 2 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para obtener 75 mg de un sólido *beige* que comprendió una mezcla 1:1 del compuesto del título y el acetal dimetilico correspondiente. La mezcla se disolvió en DCM (1,5 mL) y TFA (0,22 mL) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró, se basificó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2-naftaldehído como un sólido marrón claro. El material crudo se utilizó sin una purificación adicional. MS (M+1) = 509,4.

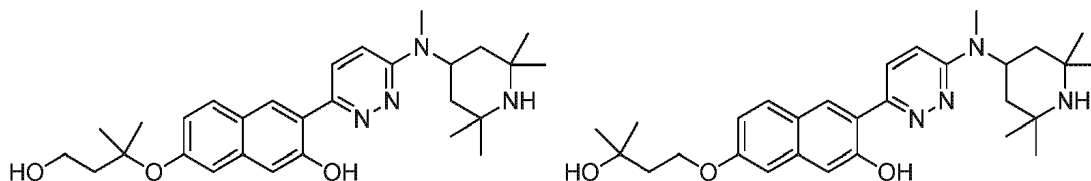
25 **Paso 3: 6-(3-(Benciloxi)-6-(difluorometil)naftalen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**

- Una mezcla de 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2-naftaldehído (75 mg, 0,147 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0,058 mL, 0,44 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, a continuación se calentó hasta TA y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso a 0 °C y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (20,6 mg, 26 % de rendimiento). MS (M+1) = 531,1.

35 **Paso 4: 7-(Difluorometil)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol**

- A partir del compuesto 6-(3-(benciloxi)-6-(difluorometil)naftalen-2-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (15 mg, 0,028 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis del grupo bencilo, se obtuvo el compuesto 7-(difluorometil)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol después de purificación mediante HPLC (6 mg, 50 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,60 min [Método Q], MS (M+1) = 441,3. ¹H RMN (METANOL-d₄ δ 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,87 (t, J=58,0 Hz, 1H), 5,23 (t, J=12,1 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,28-1,37 (m, 6H).

45 **Ejemplo de referencia 24-11 y 24-12: Síntesis de 7-((4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)oxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol y 7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol**



- 50 **Paso 1: 3-((7-(Benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-il)oxi)-3-metilbutan-1-ol y 4-((7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol**

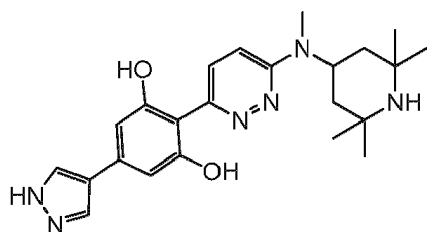
Un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 7-(benciloxi)-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (**Ejemplo de referencia 20-2, Paso 1**, 640 mg, 1,289 mmol) y 3-metilbutano-1,3-diol (550 µL, 5,15 mmol) en THF (8,6 mL) para obtener una solución tostada. Se añadieron trifenilfosfina (744 mg, 2,84 mmol) y DIAD (560 µL, 2,71 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda la noche, la reacción se concentró a sequedad, a continuación se añadieron agua y EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se extrajo con HCl 0,2 N, a continuación se añadió NaHCO₃ para neutralizar la capa acuosa que se extrajo a continuación con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo (una mezcla ~1:1 de regioisómeros) se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

Paso 2: Se prepararon 7-((4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)oxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (43 mg, 0,097 mmol, 12 % de rendimiento, 2 pasos) y 7-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol (29 mg, 0,058 mmol, 9 % de rendimiento, 2 pasos) a partir de los aductos de bencilo siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis. La purificación y separación mediante HPLC preparativa (Waters Sunfire 30 mm ID x 50 mm, 0,1% de TFA, 25-50 % de ACN/H₂O) proporcionó los productos regioisoméricos.

7-((4-Hidroxi-2-metilbutan-2-il)oxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol: LCMS t_R = 0,52 min [Método Q], $M+1$ = 493,4. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, J =10,04 Hz, 1H), 7,68 (d, J =9,03 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,04 (d, J =10,04 Hz, 1H), 6,98 (dd, J =2,26, 8,78 Hz, 1H), 4,98 (s a., 1H), 4,00 (t, J =5,90 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,04 (t, J =5,90 Hz, 2H), 1,73 (dd, J =3,39, 12,42 Hz, 2H), 1,40-1,47 (m, 8H), 1,38 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

7-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)naftalen-2-ol: LCMS t_R = 0,54 min [Método Q], $M+1$ = 493,4. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,95-8,03 (m, 2H), 7,66 (d, J =8,78 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 6,93 (dd, J =2,38, 8,91 Hz, 1H), 4,96 (s a., 1H), 4,31 (t, J =6,27 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,07 (t, J =6,15 Hz, 2H), 1,72 (dd, J =3,39, 12,42 Hz, 2H), 1,38 (m, 8H), 1,35 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 25-1: Síntesis de 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)benceno-1,3-diol



Paso 1: 6-(2,6-Dimetoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se hicieron reaccionar el **Intermedio 1-1** (566 mg, 2,0 mmol) y ácido 2,6-dimetoxifenilborónico (437 mg, 2,4 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo 6-(2,6-dimetoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido beige (375 mg, 49 % de rendimiento) después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida. MS ($M+1$) = 385,4.

Paso 2: 6-(4-Bromo-2,6-dimetoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se hicieron reaccionar 6-(4-bromo-2,6-dimetoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (240 mg, 0,624 mmol), bis(pinacolato)diboro (238 mg, 0,936 mmol), 4,4'-di-*tert*-butilbipiridino (dtbpy, 3,4 mg, 0,012 mmol) y [Ir(COD)(OMe)]₂ (4,1 mg, 6,2 µmol) siguiendo el **MÉTODO GENERAL 7-1** para la borilación/bromación, y se obtuvo 6-(4-bromo-2,6-dimetoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido amarillo (176 mg, 60 % de rendimiento) después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida y HPLC. MS ($M+1$) = 465,4.

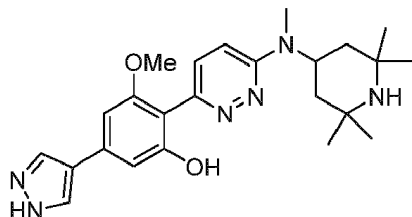
Paso 3: 6-(2,6-Dimetoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se hicieron reaccionar 6-(4-bromo-2,6-dimetoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (63 mg, 0,136 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (52,8 mg, 0,272 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo después de cromatografía en columna (43 mg, 70 % de rendimiento). MS ($M+1$) = 451,5.

Paso 4: 2-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)benceno-1,3-diol

A partir del compuesto 6-(2,6-dimetoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (43 mg, 0,095mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol (22,1 mg, 0,2 mmol), se obtuvo el compuesto 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)benceno-1,3-diol como un sólido amarillo pálido (20 mg, 45 % de rendimiento) después de la purificación mediante HPLC. LCMS t_R = 0,41 min [Método Q], MS (M+1) = 423,3. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,60 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,20 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,01 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 2,90-3,01 (m, 3H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 25-2: Síntesis de 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol



Paso 1: 1-(Benciloxi)-2-bromo-3-metoxibenceno

A una mezcla de 3-(benciloxi)-2-bromofenol (2,55 g, 9,14 mmol) en DMF (8 mL) se añadieron K_2CO_3 (1,894 g, 13,70 mmol) y MeI (0,63 mL, 10,05 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, a continuación se desactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3x), salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,66 g, 99 % de rendimiento). ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ 7,49 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,20 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Paso 2: Ácido (2-(benciloxi)-6-metoxifenil)borónico

A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-bromo-3-metoxibenceno (2,66 g, 9,07 mmol) en THF (20 mL) se añadió butillitio (2,5 M en THF, 4 mL, 9,98 mmol) a $-78^\circ C$ gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 30 minutos y a continuación se añadió borato de trimetilo (4,0 mL, 36,3 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se desactivó con HCl acuoso 1 M hasta pH 2 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Heptano) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,07 g, 46 % de rendimiento). MS (M+1) = 259,4.

Paso 3: 6-(2-(Benciloxi)-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se hicieron reaccionar el **Intermedio 1-1** (391 mg, 1,384 mmol) y ácido (2-(benciloxi)-6-metoxifenil)borónico (500 mg, 1,94 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo 6-(2-(benciloxi)-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido beige (358 mg, 56 % de rendimiento) después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida. MS (M+1) = 461,5.

Paso 4: 6-(2-(Benciloxi)-4-bromo-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

A partir del compuesto 6-(2-(benciloxi)-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (300 mg, 0,651 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 7-1** para la borilación/bromación, se obtuvo 6-(2-(benciloxi)-4-bromo-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina después de la purificación mediante cromatografía en columna (170 mg, 50 % pura, 24 % de rendimiento). MS (M+1) = 541,4.

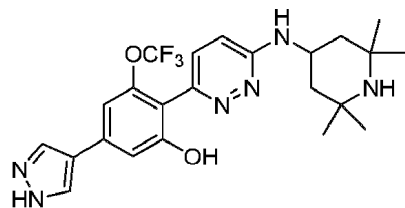
Paso 5: 6-(2-(Benciloxi)-6-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Sedición reaccionar 6-(2-(benciloxi)-4-bromo-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (129 mg, 50 % puro, 0,12 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (46,4 mg, 0,24 mmol) T acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo 6-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido amarillo (14 mg, 22 % de rendimiento) después de la purificación mediante HPLC. MS (M+1) = 527,4.

Paso 6: 3-Metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol

A partir del compuesto 6-(2-(benciloxi)-6-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (14 mg, 0,027 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis del grupo bencilo, se obtuvo el compuesto 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol después de la purificación mediante HPLC (4,2 mg, 35 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,43 min [Método Q], MS ($M+1$) = 437,4. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,23 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 8,01 (s a., 2H), 7,22 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 5,13 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 25-3: Síntesis de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol



Paso 1: 4-(Benciloxi)-1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno

Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenol (2,97 g, 11,6 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron CS_2CO_3 (5,65 g, 17,3 mmol) y cloruro de bencilo (1,46 mL, 12,7 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, a continuación se desactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3x), salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/Heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,92 g, 98 % de rendimiento). ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 7,51 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 4H), 7,34-7,40 (m, 1H), 6,97 (dd, $J=2,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=9,1, 3,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H).

Paso 2: Ácido (4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)borónico

A una mezcla de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno (1,8 g, 5,19 mmol) en THF (20 mL) se añadió butillitio (2,5 M en THF, 2,28 mL, 5,70 mmol) a $-78^\circ C$ gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a $-78^\circ C$ durante 1 h y a continuación se añadió borato de trimetilo (1,73 mL, 15,6 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró en éter dietílico tres veces y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gomoso (2,2 g, 61 % puro, 83 % de rendimiento). El material crudo se utilizó sin una purificación adicional. MS ($M-1$) = 311,3

Paso 3: 6-(4-(Benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Se hicieron reaccionar el ácido (4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)borónico (360 mg, 61 % puro, 0,692 mmol) y el **Intermedio 1-2** (93 mg, 0,346 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo 6-(4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido blanco (121 mg, 70 % de rendimiento) después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida. MS ($M+1$) = 501,3.

Paso 4: 4-(6-((2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol

A partir del compuesto 6-(4-(benciloxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (120 mg, 0,24 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 4-1** para la hidrogenólisis del grupo bencilo, se obtuvo 4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol después de la purificación mediante columna de SCX (98 mg, 100 % de rendimiento). MS ($M+1$) = 411,3.

Paso 5: Trifluorometanosulfonato de 4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenilo

A una suspensión de 4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol (98 mg, 0,239 mmol) en DCM (2 mL) se añadió Et_3N (0,083 mL, 0,597 mmol) y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (172 mg, 0,48 mmol). Se añadió DMF (0,5 mL) para facilitar la disolución. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX de 2 g, se lavó con MeOH y se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido beige (89 mg, 69 %). MS ($M+1$) = 543,3.

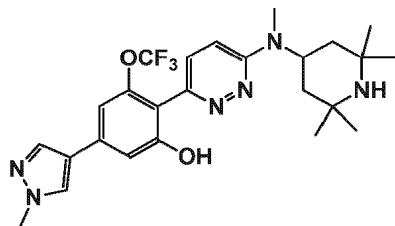
Paso 6: Trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenilo (86 mg, 0,16 mmol), diacetato de yodobenceno (71,5 mg, 0,222 mmol) y Pd(OAc)₂ (3,6 mg, 0,016 mmol) en AcOH (0,6 mL) y Ac₂O (0,6 mL) se calentó a 75 °C durante 3 horas. A continuación, se calentó la mezcla a 80 °C durante toda la noche después de la adición de otros 40 mg de diacetato de yodobenceno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se cargó sobre una columna de SCX, se lavó con MeOH y se diluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron. El residuo se trató con NH₃ 7 M/MeOH y se agitó a 40 °C durante 4 h. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un sólido beige (32 mg, 36,1 %). MS (M+1) = 559,4.

Paso 7: 5-(1H-Pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol

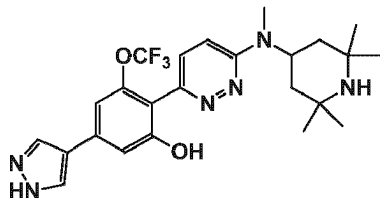
Se hicieron reaccionar trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo (32 mg, 0,043 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (16,68 mg, 0,086 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)fenol como un sólido amarillo después de la purificación mediante HPLC. El producto se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de HCl acuoso 1 M (0,1 mL, 2,3 equivalentes) y después se liofilizó (10 mg, 45 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,48 min [Método Q], MS (M+1) = 477,3. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,17 (s, 2H), 8,05 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 4,49 (t, J=12,1 Hz, 1H), 2,33 (dd, J=13,6, 3,5 Hz, 2H), 1,70 (t, J=12,9 Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 25-4: Síntesis de 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenol



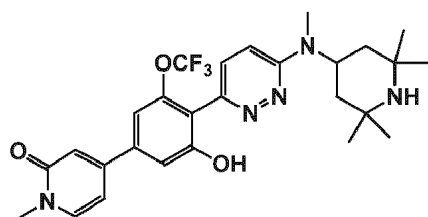
Se hicieron reaccionar el **Intermedio 6-1** (40 mg, 0,070 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (29,1 mg, 0,140 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki, y se obtuvo 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenol como un sólido blanco (7,5 mg, 21 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,52 min [Método Q], MS (M+1) = 505,4. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,07 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,24 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 25-5: Síntesis de 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenol



Se hicieron reaccionar el **Intermedio 6-1** (35 mg, 0,061 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (23,72 mg, 0,122 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki, y se obtuvo 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenol como un sólido blanco (27 mg, 90 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,50 min [Método Q], MS (M+1) = 491,4. ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 8,02 (s a., 2H), 7,79 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 5,26 (t, J=11,9 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

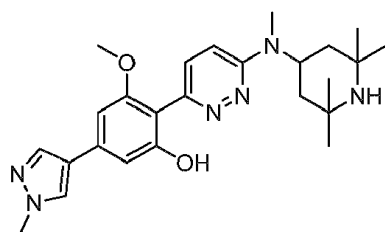
Ejemplo de referencia 25-6: Síntesis de 4-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-metilpiperidin-2(1H)-ona



Se hicieron reaccionar el **Intermedio 6-1** (40 mg, 0,070 mmol) y el éster pinacólico del ácido 1-metilpiridin-2-ona-4-borónico (32,8 mg, 0,140 mmol) de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki, y se obtuvo

4-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona como un sólido blanco. El producto se convirtió en la sal de HCl mediante la adición de HCl 4 M en dioxano (0,1 mL, 5,7 equivalentes) y después se evaporó el disolvente (14,5 mg, 36 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,50 min [Método Q], MS ($M+1$) = 532,3. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,16-8,21 (m, 1H), 8,06-8,13 (m, 1H), 7,81 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=6,8, 2,3$ Hz, 1H), 5,02 (s a., 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,01-2,13 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

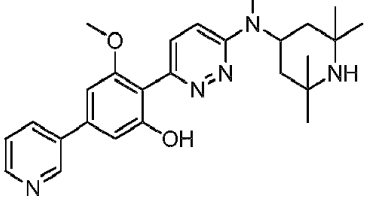
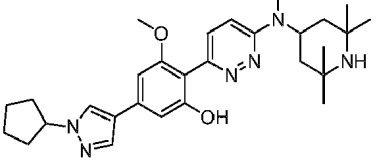
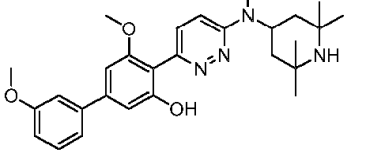
Ejemplo de referencia 26-1: Síntesis de 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol



Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-5-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (**Intermedio 6-2**, 100 mg, 0,193 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (120 mg, 0,579 mmol) y carbonato de sodio (102 mg, 0,964 mmol) en DME/agua 3:1 (1,9 mL) se desgasificó con una corriente de nitrógeno seco durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,7 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se calentó con radiación de microondas a 90 °C durante una hora. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano y la fase orgánica se acidificó con HCl en MeOH (4 equivalentes) y se concentró a sequedad. El material crudo se cargó sobre una columna de SCX (1 g, preconditionada con MeOH), se lavó con MeOH y se eluyó con amoníaco 7 N en MeOH. El diluyente se concentró a sequedad y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, gradiente de un 1-12 % de amoníaco 7 N en MeOH, en DCM) proporcionó 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol como un sólido amarillo claro (55 mg). LCMS t_R = 0,44 min [Método Q], MS ($M+1$) = 451,5. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,25 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,74-6,85 (m, 2H), 5,05 (t, $J=12,38$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).

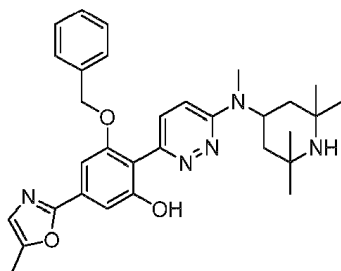
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la de **Ejemplo de referencia 26-1**.

Ejemplo de referencia	Compuesto	Método de LCMS	^1H RMN 400 MHz
26-2	3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenol	$M+1 = 491,4$ $t_R = 0,48$ min	(METANOL- d_4) δ 8,25 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,23 (d, $J=10,11$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=1,52, 11,12$ Hz, 2H), 5,07 (t, $J=12,38$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J=6,06$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,05 (t, $J=6,32$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)

26-3	 3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(piridin-3-il)fenol	M+1 = 448,3 t_R = 0,47 min	(METANOL-d₄) δ 8,87 (d, J= 1,52 Hz, 1H), 8,56 (dd, J= 1,26, 4,80 Hz, 1H), 8,25 (d, J= 9,60 Hz, 1H), 8,12-8,20 (m, 1H), 7,55 (dd, J= 5,05, 8,08 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,60 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 1,52 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 1,52 Hz, 1H), 5,10 (t, J= 11,87 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)
26-4	 5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-metoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	M+1 = 505,5 t_R = 0,52 min	(METANOL-d₄) δ 8,26 (d, J= 9,60 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (d, J= 10,11 Hz, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 5,08 (t, J= 12,38 Hz, 1H), 4,75 (quin, J= 7,33 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)
26-5	 3',5-dimetoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)[1,1'-bifenil]-3-ol	M+1 = 477,4 t_R = 0,44 min	(METANOL-d₄) δ ppm 8,25 (d, J= 10,1 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,16-7,30 (m, 3H), 6,91-7,00 (m, 1H), 6,85 (dd, J= 15,9, 1,8 Hz, 2H), 5,10 (t, J= 12,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 27-1: Síntesis de 3-(benciloxi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

5



Paso 1: Ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzoico

- 10 Se añadió cloruro de (2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl, 3,10 mL, 17,5 mmol) una mezcla de 3-(benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (**Ejemplo de referencia 22-1 Paso 1**, 5,36 g, 15,9 mmol) y carbonato de potasio (5,49 g, 39,7 mmol) en DMF (53,0 mL), y se permitió que la mezcla se agitaba a temperatura ambiente durante dos días. Se añadió una porción adicional de SEM-Cl (3,10 mL, 17,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo/éter dietílico 1:1. La fase orgánica se lavó con agua (5x), salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró hasta obtener un aceite naranja claro. El producto
- 15 crudo se disolvió en tetrahidrofurano/metanol 2:1 (100 mL) y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2,0 M, 63,6 mL, 127 mmol). La solución se agitó durante 1 hora tras lo cual se eliminaron los componentes volátiles mediante evaporación giratoria. La solución restante se acidificó hasta pH 3 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con diclorometano (1x) y a continuación con éter/acetato de etilo 1:1 (4x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron hasta obtener un sólido. El
- 20 producto crudo se purificó disgregándolo en hexano y se secó al vacío para proporcionar ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-

5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzoico (6,36 g) como un sólido blanco. MS (M+1) = 453,4. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,28-7,59 (m, 7H) 5,36 (s, 2H) 5,18-5,28 (m, 2H) 3,75-3,90 (m, 2H) 0,92-1,03 (m, 2H) 0,00 (s, 9H).

5 **Paso 2: 3-(Benciloxi)-4-bromo-N-(prop-2-inil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzamida**

A una mezcla de ácido 3-(benciloxi)-4-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzoico (6,142 g, 13,55 mmol) y reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, 5,19 g, 20,3 mmol) en diclorometano (135 mL) se añadió trietilamina (7,55 mL, 54,2 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos tras lo cual se añadió propargilamina (1,74 mL, 27,1 mmol). La solución se agitó durante toda la noche. La solución se diluyó con acetato de etilo/éter dietílico 1:1 y se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 3-(benciloxi)-4-bromo-N-(prop-2-inil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzamida como un aceite naranja (6,49 g). MS (M+1) = 492,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,28-7,55 (m, 5H) 7,13 (dd, J=11,37, 1,77 Hz, 2H) 6,23 (s a., 1H) 5,34 (s, 2H) 5,20 (s, 2H) 4,22 (dd, J=5,05, 2,53 Hz, 2H) 3,81 (dd, J=9,09, 7,58 Hz, 2H) 2,28 (t, J=2,78 Hz, 1H) 0,91-1,00 (m, 2H) -0,03-0,03 (m, 9H).

Paso 3: 2-(3-(Benciloxi)-4-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-5-metiloxazol

Se añadió hidruro de sodio (0,953 g, 39,7 mmol) a una solución de 3-(benciloxi)-4-bromo-N-(prop-2-inil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)benzamida (6,49 g, 13,2 mmol) en dioxano (100 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ saturado. La solución se diluyó con acetato de etilo/éter dietílico y se lavó con agua (5x), NaHCO₃ saturada, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un líquido marrón espeso. La cromatografía ultrarrápida (80 g de gel de sílice, 5-40 % de EtOAc en heptano) proporcionó 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-5-metiloxazol como un aceite naranja (3,33 g). MS (M+1) = 492,21. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,30-7,58 (m, 7H), 6,86 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,80-3,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 0,95-1,04 (m, 2H), 0,02 (s, 10H).

30 **Paso 4: Ácido (2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico**

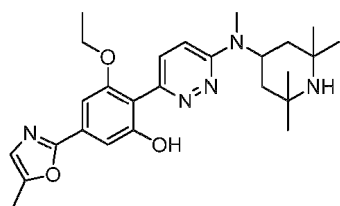
A una solución agitada de 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-5-metiloxazol (1,2 g, 2,447 mmol) en THF (6 mL) enfriada hasta -78 °C se añadió *n*-butililitio (2,5 M en heptano, 1,17 mL, 2,94 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 30 minutos tras lo cual se añadió borato de trimetilo (0,82 mL, 7,34 mmol) en una única porción. Se retiró el baño frío y se permitió que la solución se calentara hasta la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió HCl acuoso (0,1 M) y después acetato de etilo/éter dietílico 1:1. La solución se lavó con HCl 0,1 M, agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Los sodio resultante se lavaron con DCM para proporcionar 105 mg de una mezcla 3:1 de ácido (2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico (MS (M+1) = 326,2) y 3-(benciloxi)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol (MS (M+1) = 282,2) como un sólido blanquecino. Esta mezcla se utilizó sin una purificación adicional.

Paso 5: 3-(Benciloxi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

Una mezcla de 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 45 mg, 0,16 mmol), el ácido (2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico (103 mg, 0,239 mmol basándose en un 75 % de pureza), y carbonato de sodio (51 mg, 0,48 mmol) en DME/agua 3:1 se desgasificó con una corriente de nitrógeno seco durante cinco minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,39 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó con radiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se acidificó con HCl en MeOH (3 equivalentes) y se concentró a sequedad. El material crudo se cargó sobre una columna de SCX (1 g, preconditionada con MeOH), se lavó con MeOH y se eluyó con amoníaco 7 N en MeOH. El diluyente se concentró a sequedad y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice, gradiente de un 2-12 % de amoníaco 7 N en MeOH, en DCM) proporcionó 3-(benciloxi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol como un sólido amarillo claro. LCMS t_R = 0,61 min [Método Q], MS (M+1) = 528,5. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,18 (d, J=10,10 Hz, 1H), 7,28-7,51 (m, 6H), 7,23 (d, J=1,52 Hz, 1H), 7,13 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,95 (d, J=1,52 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,14 (t, J=11,87 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (d, J=1,01 Hz, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 27-2: Síntesis de 3-etoxi-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

60



Paso 1: 3-(Benciloxi)-2-bromo-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 mL) a una solución de 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-5-metiloxazol (0,60 g, 1,22 mmol) en THF (8 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico 1:1 (4x). Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron hasta obtener un sólido. El sólido se purificó disgregándolo en heptano (2x) y se secó al vacío para proporcionar 3-(benciloxi)-2-bromo-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol como un sólido blanquecino (412 mg). MS (M+1) = 360,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 (d, J=7,07 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,23 (d, J=1,52 Hz, 1H), 6,86 (d, J=1,52 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (c, J=6,74 Hz, 2H), 2,41 (d, J=1,01 Hz, 3H), 1,50 (t, J=6,82 Hz, 3H).

Paso 2: 2-(3-(Benciloxi)-4-bromo-5-etoxifenil)-5-metiloxazol

Se añadió yodoetano (111 uL, 1,37 mmol) a una mezcla de 3-(benciloxi)-2-bromo-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol (412 mg, 1,14 mmol) y carbonato de potasio (632 mg, 4,58 mmol) en DMF (2,8 mL). Después de agitar durante dos horas, la solución se diluyó con acetato de etilo/éter dietílico 1:1, se lavó con agua (5x), salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 2-(3-(benciloxi)-4-bromo-5-etoxifenil)-5-metiloxazol como un sólido cristalino blanco (421 mg). MS (M+1) = 388,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 (d, J=7,07 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,23 (d, J=1,52 Hz, 1H), 6,86 (d, J=1,52 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (c, J=6,74 Hz, 2H), 2,41 (d, J=1,01 Hz, 3H), 1,50 (t, J=6,82 Hz, 3H).

Paso 3: Ácido (2-(benciloxi)-6-etoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del **Ejemplo de referencia 22-1, Paso 6**. MS (M+1) = 354,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,27-7,46 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (d, J=1,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,11 (c, J=7,1 Hz, 2H), 2,40 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,37 (t, J=6,8 Hz, 3H).

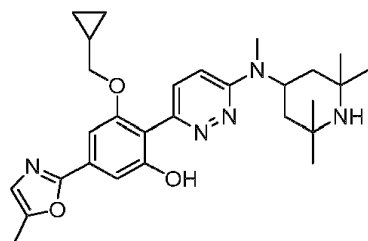
Paso 4: 6-(2-(Benciloxi)-6-etoxi-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del **Ejemplo de referencia 22-1, Paso 7**. MS (M+1) = 556,5

Paso 5: 3-Etoxi-2-(6-(metil(2,2,6-trimetilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del **Ejemplo de referencia 22-1, Paso 8**. LCMS t_R = 0,53 min [Método Q], MS (M+1) = 466,4. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,30 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,04 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,17 (s a., 1H), 4,23 (c, J = 6,91 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,49 (t, J = 6,82 Hz, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 27-3: Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol



Paso 1: 2-(3-(Benciloxi)-4-bromo-5-(ciclopropilmetoxi)fenil)-5-metiloxazol

El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-(benciloxi)-2-bromo-5-(5-metiloxazol-2-il)fenol (**Ejemplo de referencia 27-2, Paso 1**) y bromometilciclopropano de manera análoga del **Ejemplo de referencia 27-2, Paso 2**. MS (M+1) =

416,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,23-7,52 (m, 7H), 6,83 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 6,70 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 1,01 Hz, 3H), 1,23 - 1,35 (m, 1H), 0,53-0,65 (m, 2H), 0,31-0,42 (m, 2H).

Paso 2: Ácido (2-(benciloxi)-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)borónico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del **Ejemplo de referencia 22-1, Paso 6**. MS (*M*+1) = 380,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,30-7,50 (m, 8H), 7,26 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,02 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,45 (d, *J*=1,0 Hz, 3H), 1,30 - 1,43 (m, 1H), 0,68-0,78 (m, 2H), 0,38-0,45 (m, 2H).

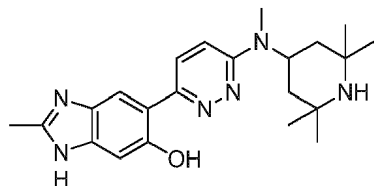
Paso 3: 6-(2-(Benciloxi)-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(5-metiloxazol-2-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del **Ejemplo de referencia 22-1, Paso 7**. MS (*M*+1) = 582,5.

Paso 4: 3-(Ciclopropilmetoxi)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5-metioxazol-2-il)fenol

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del **Ejemplo de referencia 22-1, Paso 8**. LCMS *t_R* = 0,55 min [Método Q], MS (*M*-1) = 489,9. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,43 (d, *J* = 10,11 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 10,11 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 12,13 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,01 Hz, 3H), 1,66 - 1,75 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,62-0,74 (m, 2H), 0,35-0,46 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 28-1: Síntesis de 2-metil-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-ol



Paso 1: 5-Bromo-6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol

A una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (400 mg, 1,659 mmol) en DMF (3 mL) se añadió NaH al 60 % p (80 mg, 1,991 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó desde 0 °C hasta la temperatura ambiente durante 0,5 hours y a continuación se añadió cloruro de 2-trimetilsililetoximetil (SEMCl, 0,352 mL, 1,991 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se desactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10-100 % de EtOAc/Heptano y a continuación un 0-10 % de DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 50,3 % de rendimiento) como un aceite. MS (*M*+1) = 373,1.

Paso 2: 6-Metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol y ácido (6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)borónico

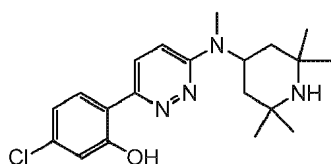
Una mezcla de reacción desgasificada de 5-bromo-6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol (145 mg, 0,390 mmol), bis(pinacolato)diboro (218 mg, 0,859 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31,9 mg, 0,039 mmol), dppf (21,7 mg, 0,039 mmol) y acetato de potasio (192 mg, 1,95 mmol) en dioxano (1,5 mL) se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10-100 % de EtOAc/Heptano) para proporcionar una mezcla de 6-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol y ácido (6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)borónico (126,8 mg, 89,3 % de rendimiento total), que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. MS (*M*+1) = 419,4 y 337,2, respectivamente.

Paso 3: 6-(6-Metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

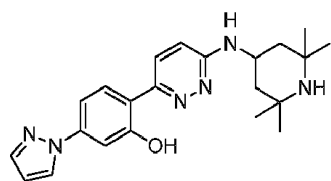
La mezcla del ácido (6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)borónico y el éster pinacólico (78 mg, 0,139 mmol), y el **Intermedio 1-1** (26 mg, 0,092 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento Suzuki. Se obtuvo 6-(6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (44 mg, 89 % de rendimiento). MS (*M*+1) = 539,7.

Paso 4: 2-Metil-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol

A partir de 6-(6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (44 mg, 0,082 mmol), siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3.2** para la desprotección de metoxi utilizando BBr_3 , se obtuvo 2-metil-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-ol como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC (16 mg, 50 % de rendimiento). LCMS t_R = 0,40 min [Método Q], MS ($M+1$) = 395,4. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,15 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,07 (t, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 29-1: Síntesis de 5-cloro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

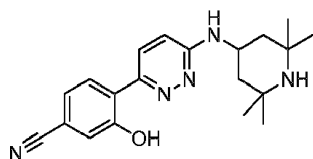
Se hicieron reaccionar el **Intermedio 1-1** y 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol de acuerdo con el **MÉTODO GENERAL 1-5** para el acoplamiento de Suzuki. Se obtuvo 5-cloro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un sólido amarillo después de la purificación mediante HPLC. LCMS t_R = 0,54 min [Método Q], MS ($M+1$) = 375,2. ^1H RMN (METANOL- d_4) δ 8,16 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 6,91-7,05 (m, 2H), 5,28-5,44 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,88-2,05 (m, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 30-1: Síntesis de 5-(1H-pirazol-1-il)-2-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Paso 1: Se preparó 6-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (148 mg, 0,353 mmol, 48 % de rendimiento) siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** para el acoplamiento de Suzuki a partir de 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (**Intermedio 2-1**, **Paso 3**, 447 mg, 1,49 mmol) y el **Intermedio 1-2** (200 mg, 0,744 mmol). LCMS t_R = 0,95 min (condición B de LCMS); MS ($M+1$) = 407,3. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,97-8,06 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,52 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 6,64 (d, $J=9,29$ Hz, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 4,49 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,12 (dd, $J=3,76, 12,55$ Hz, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,03 (t, $J=12,05$ Hz, 2H).

Paso 2: 5-(1H-Pirazol-1-il)-2-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

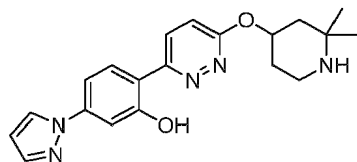
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (8 mg). LCMS t_R = 0,48 min [Método Q], MS ($M+1$) = 393,3. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,29 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=1,51$ Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,06 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J=2,13$ Hz, 1H), 4,41-4,56 (m, 1H), 2,08 (dd, $J=3,51, 12,80$ Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,16-1,27 (m, 8H).

Ejemplo de referencia 30-2: Síntesis de 3-hidroxi-4-(6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo

A un vial apto para microondas se añadieron 3-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)benzonitrilo (**Ejemplo 5-1**, **Paso 1**, 100 mg, 0,264 mmol) y clorhidrato de piridina (610 mg, 5,27 mmol), y la mezcla

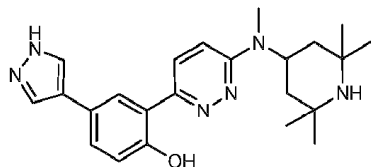
se calentó a 150 °C durante 90 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH/DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sunfire 30 mm ID x 50 mm, 0,1 % de TFA, 15-40 % de ACN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título como un producto minoritario (3 mg, 0,008 mmol). LCMS t_R = 0,47 min (Método Q), MS (M+1) = 352,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,81 (d, J=9,54 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,34 (d, J=1,51 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=1,76, 8,28 Hz, 1H), 6,87 (d, J=9,54 Hz, 1H), 4,83 (s a., 1H), 4,40 (d, J=7,53 Hz, 1H), 2,11 (dd, J=3,64, 12,67 Hz, 2H), 1,59 (td, J=7,72, 15,18 Hz, 1H), 1,33-1,43 (m, 7H), 1,25 (s a., 6H).

Ejemplo 31-1: Síntesis de 2-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol



Se añadió *tert*-butoxido de potasio (1,0 M en THF, 2,2 mL, 2,2 mmol) a 2,2-dimetilpiperidin-4-ol (0,22 g, 1,66 mmol) en THF (2,2 mL) y DMF (0,6 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 50 °C. Se añadió el **Intermedio 2-2** (0,15 g, 0,55 mmol) a la reacción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con cloroformo propanol 3:1 (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (de un 10 a un 60 % de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). En las fracciones apropiadas que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido tósico (5 eq, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). La evaporación a presión reducida proporcionó 2-(6-((2,2-dimetilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenol como un sólido beige (0,11 g, 53 %). LCMS t_R = 0,52 min [Método Q]; [M+H]⁺: 366,2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s a., 1H), 8,60 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 6,61-6,54 (m, 1H), 5,45 (td, J= 10,5, 5,0 Hz, 1H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 32-1: Síntesis de 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-4-il)fenol



Paso 1: 4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 3-bromo-4-metoxifenol (1,0 g, 4,90 mmol) se obtiene 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,23 mg) MS [M+H]⁺ = 251,1.

Paso 2: 4-Metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

A un matraz apto para microondas se añadieron 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (400 mg, 1,60 mmol), 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 452 mg, 1,60 mmol), fosfato de potasio (1,4 g, 6,40 mmol), Pd₂(dba)₃ (146 mg, 0,16 mmol) y SPhos (65,7 mg, 0,16 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (4 mL)/H₂O (0,8 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 12 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (491 mg) MS [M+H]⁺ = 371,2.

Paso 3: Trifluorometanosulfonato de 4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo

A una solución de 4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (490 mg, 1,32 mmol) en DCM (8 mL) se añadió trietilamina (0,461 mL, 3,31 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y después se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (472 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA, se agitó durante 2 h y a continuación se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, cuyo pH se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó sobre una columna de SCX. El producto crudo se lavó con

metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones del producto se recogieron y se secaron para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (665 mg) MS $[M+H]^+$ = 503,2.

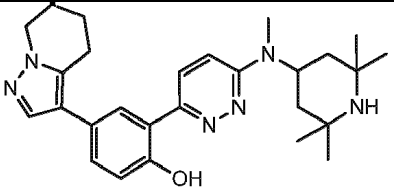
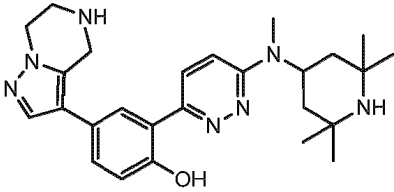
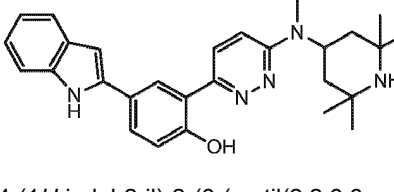
5 **Paso 4: 6-(2-Metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**

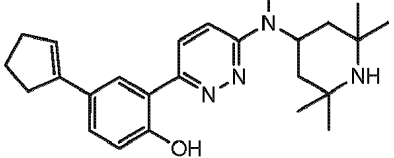
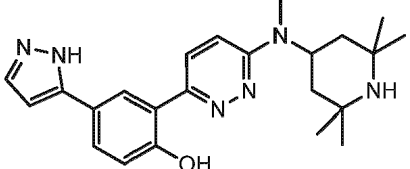
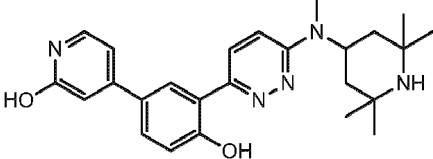
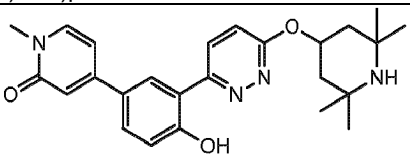
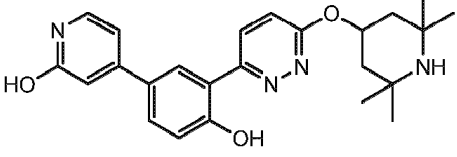
10 A un vial apto para microondas se añadieron trifluorometanosulfonato de 4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (100 mg, 0,20 mmol), ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (33,4 mg, 0,30 mmol), fosfato de potasio (127 mg, 0,60 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,22 mg, 0,02 mmol) y SPhos (16,4 mg, 0,04 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (1,6 mL)/H₂O (0,4 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 6-(2-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (68 mg) MS $[M+H]^+$ = 421,3.

Paso 5: 2-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-4-il)fenol

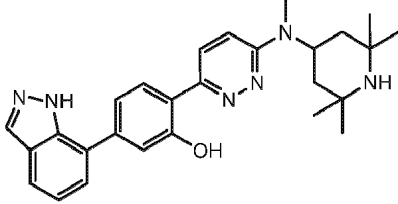
20 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se obtuvo el compuesto del título. MS $[M+H]^+$ = 407,3, LCMS t_R = 0,51 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,42 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 7,99-8,12 (m, 3H), 7,48 (d, *J*=7,78 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 4,84-5,10 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 7H), 1,09 (s, 6H).

25 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares al descrito en el **Ejemplo de referencia 32-1**, con desprotección posterior de metoxi como se resume en los **MÉTODOS GENERALES 3-1 y 3-2** cuando sea apropiado.

Ejemplo de referencia	Compuesto	LCMS Método Q	¹ H NMR 400 MHz
32-2	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)fenol	$M+1 = 461,4$ $t_R = 0,52$ min	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,48 (s a., 1H), 8,30 (d, <i>J</i> =10,04 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1H), 4,74-5,12 (m, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> =6,02 Hz, 2H), 2,84-3,09 (m, 5H), 1,92-2,09 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 0,89-1,67 (m, 17H)
32-3	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)fenol	$M+1 = 462,4$ $t_R = 0,38$ min	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,44-13,57 (m, 1H), 8,28-8,38 (m, 1H), 7,76-7,86 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 4,84-5,08 (m, 1H), 3,90-4,29 (m, 5H), 3,09-3,19 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,39-1,58 (m, 4H), 1,24-1,30 (m, 7H), 1,09 (s, 6H)
32-4	 4-(1H-indol-2-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	$M+1 = 456,4$ $t_R = 0,58$ min	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,77 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> =10,04 Hz, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> =2,01 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> =8,53, 2,01 Hz, 1H), 7,33-7,57 (m, 3H), 6,94-7,14 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 1H), 4,74-5,29 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,38-1,66 (m, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)

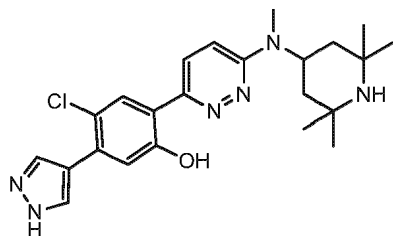
32-5	 4-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	M+1 = 407,4 tr = 0,59 min	(METANOL-d ₄) δ ppm 8,15 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,53, 2,01 Hz, 1H), 7,32 (d, J=9,79 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,53 Hz, 1H), 6,15 (t, J=1,88 Hz, 1H), 5,02-5,19 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,49-2,61 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)
32-6	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-3-il)fenol	M+1 = 407,4 tr = 0,48 min	(METANOL-d ₄) δ ppm 8,22 (d, J=9,79 Hz, 2H), 7,68 (d, J=7,28 Hz, 2H), 7,36 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,53 Hz, 1H), 6,69 (d, J=1,25 Hz, 1H), 5,18 (t, J=11,29 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,59-1,85 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,31 (s, 6H)
32-7	 4-(4-hidroxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol	M+1 = 434,4 tr = 0,47 min	(METANOL-d ₄) δ ppm 8,13 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,20 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,58-6,76 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,50 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)
32-8	 4-(4-hidroxi-3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	M+1 = 435,4 tr = 0,48 min	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s a., 1H), 8,58 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,33 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=7,3, 2,3 Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,03 (dd, J=11,9, 3,8 Hz, 2H), 1,18-1,26 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 1,04 (s, 6H)
32-9	 4-(4-hidroxi-3-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol	M+1 = 421,4 tr = 0,47 min	(METANOL-d ₄) δ ppm 8,36 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 2,15 (dd, J=12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J=11,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)

El siguiente compuesto se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el **Ejemplo de referencia 14-1**, utilizando desprotección de metoxi como se resume en el **MÉTODO GENERALE 3-2**:

NVP	Compuesto	Método Q de LCMS	¹ HNMR 400 MHz
33-1	 5-(1H-indazol-7-yl)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	M+1 = 457,4 t_R = 0,58 min	(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 13,84 (s, 1H), 13,28 (s a., 1H), 8,31 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=7,15, 0,63 Hz, 1H), 7,40 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H), 4,84-5,11 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,39-1,62 (m, 4H), 1,27 (s, 7H) 1,07-1,12 (m, 6H)

Ejemplo 34-1: Síntesis de 4-cloro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol

5



Paso 1: 4-(4-Bromo-2-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazol

- 10 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando ácido (1H-pirazol-4-il)borónico (161 mg, 1,44 mmol) y 1-bromo-5-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno (500 mg, 1,44 mmol) se obtuvo 4-(4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazol (300 mg) MS [M+H⁺] = 286,8.

Paso 2: 4-(2-Cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol

- 15 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 4-(4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazol (300 mg, 1,04 mmol) se obtuvo 4-(2-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (178mg) MS [M+H⁺] = 335,2.

Paso 3: 6-(5-Cloro-2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

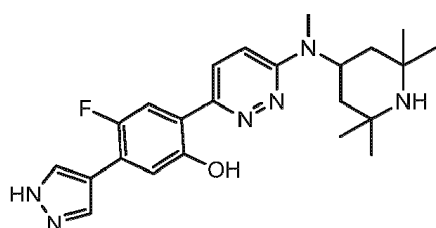
- 20 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando 4-(2-cloro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (118 mg, 0,35 mmol) y 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 100 mg, 0,35 mmol) se obtuvo 6-(5-cloro-2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (138 mg) MS [M+H⁺] = 455,0.

Paso 4: 4-Cloro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol

- 30 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se preparó el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 441,3, LCMS t_R = 0,54 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,72 (s a., 1H), 13,13 (s a., 1H), 8,29 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,04-8,26 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,81-5,23 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,36-1,63 (m, 4H), 0,96-1,32 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 34-2: Síntesis de 4-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol

35



Paso 1: 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A un matraz de reacción se añadieron 4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenol (500 mg, 2,26 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (998 mg, 3,39 mmol), fosfato de potasio (1,4 g, 6,79 mmol) y XPhos Paladaciclo (178 mg, 0,23 mmol), y después se añadió DMF (11 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C en el microondas durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó en gel de sílice para proporcionar 4-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1H-pirazole-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg) MS [M+H]⁺ = 307,5.

Paso 2: 4-(2-Fluoro-5-metoxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 2,27 mmol) en DCM (11,4 mL) se añadió trietilamina (0,27 mL, 9,08 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y después se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (973 mg, 2,72 mmol). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante dos horas. La reacción se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó en gel de sílice para proporcionar 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (724 mg) MS [M+H⁺-BOC] = 341,0.

Paso 3: 4-(2-Fluoro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

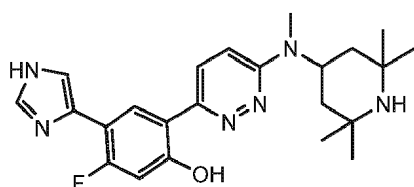
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (635 mg, 1,44 mmol) proporcionó el compuesto del título (170 mg). MS [M+H]⁺ = 419,3.

Paso 4: 4-(2-Fluoro-5-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A un matraz apto para microondas se añadieron 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (98 mg, 0,23 mmol), 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 66,3 mg, 0,23 mmol), fosfato de potasio (199 g, 0,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (21,5 mg, 0,02 mmol) y SPhos (9,62 mg, 0,02 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (0,4 mL)/H₂O (0,9 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y a continuación, se calentó a 100 °C en el microondas durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (126 mg) MS [M+H]⁺ = 539,2.

Paso 5: 4-Fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se obtuvo el compuesto del título. MS [M+H]⁺ = 425,3, LCMS t_R = 0,48 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,58 (s, 1H), 13,15 (s a., 1H), 7,90-8,39 (m, 3H), 7,83 (d, *J*=12,55 Hz, 1H), 7,24-7,41 (m, 2H), 4,80-5,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,38-1,56 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 34-3: Síntesis de 5-fluoro-4-(1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol**Paso 1: 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**

A un vial apto para microondas se añadieron 2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (535 mg, 2,12 mmol), 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 500 mg, 1,77 mmol), fosfato de potasio (1,5 g, 7,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (162 mg, 0,18 mmol) y SPhos (72,6 mg, 0,18 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (3,7 mL)/H₂O (0,7 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se ajustó el pH del material

crudo a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M, se cargó en una columna de SCX, se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (620 mg) MS [M+H⁺] = 373,3.

Paso 2: Ácido (2-fluoro-4-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)borónico

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 7-1** para la borilación utilizando 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (100 mg, 0,23 mmol) se obtuvo ácido (2-fluoro-4-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)borónico (101 mg) MS [M+H⁺] = 417,3.

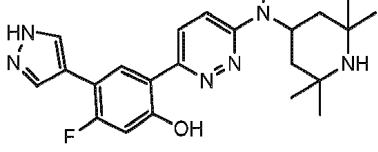
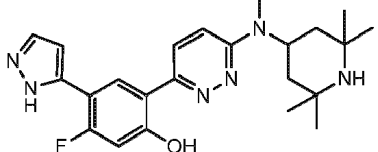
Paso 3: 6-(4-Fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando (2-fluoro-4-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)borónico (50 mg, 0,12 mmol) y 4-bromo-1H-imidazol (35,3 mg, 0,24 mmol) se obtuvo 6-(4-fluoro-5-(1H-imidazol-4-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (52,7mg) MS [M+H⁺] = 439,3.

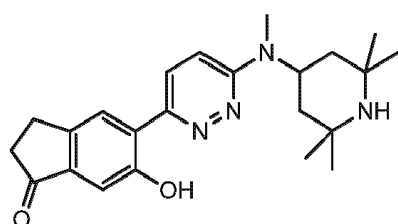
Paso 4: 5-Fluoro-4-(1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se preparó el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 425,3, LCMS t_R = 0,42 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,18-8,27 (m, 2H), 8,12 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,26 Hz, 1H), 7,32 (d, J=10,04 Hz, 1H), 6,73 (d, J=12,55 Hz, 1H), 5,23-5,43 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,84-1,95 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,42 (s, 6H).

Los siguientes compuestos finales se prepararon utilizando procedimientos similares al descrito en el **Ejemplo de referencia 34-3**:

NVP	Compuesto	Método Q de LCMS	¹ HNMR 400 MHz
34-4	 5-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-4-il)fenol	M+1 = 425,3 t_R = 0,49 min	(METANOL-d ₄) δ ppm 8,13-8,30 (m, 1H), 7,94-8,12 (m, 3H), 7,28-7,39 (m, 1H), 6,77 (d, J=12,30 Hz, 1H), 5,04-5,18 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,53-1,74 (m, 5H), 1,40 (s, 7H), 1,25 (s, 7H)
34-5	 5-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-5-il)fenol	M+1 = 425,3 t_R = 0,52	(METANOL-d ₄) δ ppm 8,27 (d, J=7,53 Hz, 1H), 8,16 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d, J=10,04 Hz, 1H), 6,79 (d, J=12,80 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=3,51, 2,26 Hz, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)

Ejemplo 35-1: Síntesis de 6-hidroxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



Paso 1: 6-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

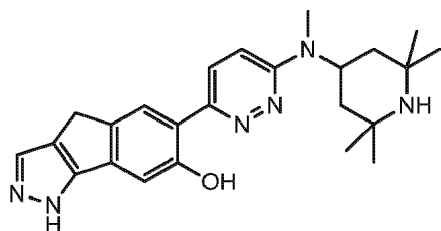
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 mg, 4,15 mmol) se obtuvo 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,16 g) MS [M+H⁺] = 289,2.

Paso 2: 6-Metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona: Intermedio 7-1

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (300 mg, 1,06 mmol) y 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 611 mg, 2,12 mmol) se obtuvo 6-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (433 mg) MS [M+H⁺] = 409,7.

Paso 3: 6-Hidroxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

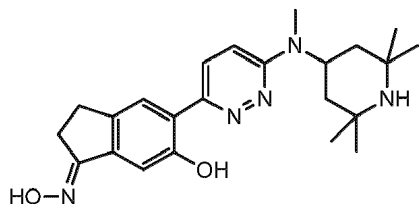
Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se preparó el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 395,2, LCMS t_R = 0,47 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,50 (s, 1H), 8,29 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,37 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,86-5,27 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 1,37-1,59 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 35-2: Síntesis de 6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ol*Paso 1: 6-(7-Metoxi-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina*

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía tolueno (1,0 mL) se añadió 6-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**Intermedio 7-1**, 330 mg, 0,81 mmol), formiato de etilo (0,13 mL, 1,62 mmol), e hidruro de sodio (97 mg, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y a continuación se concentró al vacío. Se añadieron etanol (5,0 mL), ácido acético (0,51 mL, 8,89 mmol) e hidrazina hidratada (0,53 mL, 10,50 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 3 h y se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 6-(7-metoxi-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (75 mg) MS [M+H⁺] = 433,5.

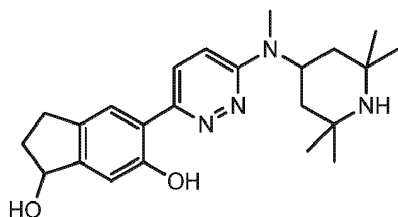
Paso 2: 6-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-7-ol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se obtuvo el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 419,2, LCMS t_R = 0,47 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,86 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 8,24 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,78-5,12 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,36-1,64 (m, 4H), 1,18-1,35 (m, 7H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 35-3: Síntesis de la sal clorhidrato de la oxima de 6-hidroxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

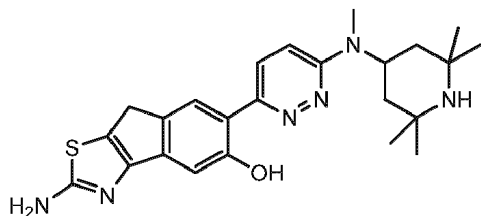
A un vial apto para microondas se añadieron 6-hidroxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Ejemplo de referencia 35-1**, 150 mg, 0,38 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (264 mg, 3,80 mmol), piridina (0,25 mL, 3,04 mmol) y MeOH (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con un exceso de ácido acético y se cargó sobre una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 410,2, LCMS t_R = 0,48 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,94-11,13 (m, 1H), 8,91-9,21 (m, 1H), 8,29 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,09-8,21 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52-7,73 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,83-5,31 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 5H), 2,74-2,85 (m, 2H), 1,91-2,09 (m, 2H), 1,79 (d, J=10,79 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 35-4: Síntesis de 5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1,6-diol



A un vial apto para microondas se añadieron 6-hidroxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Ejemplo de referencia 35-1**, 50 mg, 0,13 mmol), borohidruro de sodio (9,59 mg, 0,25 mmol) y MeOH (1,5 mL). La suspensión resultante se agitó a TA durante dos horas. La mezcla de reacción se acidificó con un exceso de ácido acético y se cargó sobre una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 397,3, LCMS t_R = 0,46 min [Método Q de LCMS]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,11 (d, J=9,54 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, J=9,54 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,16 (t, J=6,53 Hz, 1H), 5,01-5,13 (m, 1H), 2,95-3,08 (m, 4H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,41-2,54 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,53-1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 35-5: Síntesis de la sal clorhidrato de 2-amino-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-8*H*-indeno[1,2-*d*]tiazol-5-ol



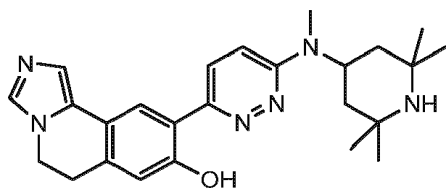
Paso 1: 5-Metoxi-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-8*H*-indeno[1,2-*d*]tiazol-2-amina

A un vial apto para microondas que contenía etanol (1,2 mL) se añadieron 6-metoxi-5-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**Intermedio 7-1**, 100 mg, 0,25 mmol), tiourea (55,9 mL, 0,73 mmol) y yoduro (124 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se cargó sobre una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 5-metoxi-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-8*H*-indeno[1,2-*d*]tiazol-2-amina (114 mg) MS [M+H⁺] = 465,0.

Paso 2: 2-Amino-6-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-8*H*-indeno[1,2-*d*]tiazol-5-ol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se preparó el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 451,2, LCMS t_R = 0,46 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,25-9,36 (m, 1H), 8,36-8,44 (m, 1H), 8,33 (d, J=9,85 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,76-5,12 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,08 (t, J=12,88 Hz, 2H), 1,72-1,88 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 12H).

Ejemplo de referencia 35-6: Síntesis de la sal clorhidrato de 9-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-*a*]isoquinolin-8-ol



Paso 1: 4-Hidroxi-3-metoxifenetilcarbamato de *tert*-butilo

5 A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía DCM (86 mL) se añadieron clorhidrato de 4-(2-aminoetil)-2-metoxifenol (3,5 g, 17,19 mmol), TEA (7,2 mL, 51,6 mmol) y Boc-anhídrido (3,94 mg, 18,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas, a continuación se diluyó con DCM, se lavó con H₂O, HCl acuoso 1 N y salmuera, a continuación la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 4-hidroxi-3-metoxifenetilcarbamato de *tert*-butilo (4,59 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,71 (s, 1H), 6,85 (t, *J*=5,52 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 6,63-6,68 (m, 1H), 6,55 (dd, *J*=8,03, 1,76 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Paso 2: 4-Isopropoxi-3-metoxifenetilcarbamato de *tert*-butilo

15 Un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía acetonitrilo (18,7 mL) se añadieron 4-hidroxi-3-metoxifenetilcarbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,74 mmol), 2-bromopropano (0,51 g, 4,11 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 11,22 mmol). La suspensión resultante se agitó a 65 °C durante 18 horas. Se realizó una segunda adición de 2-bromopropano (0,51 g, 4,11 mmol) y se siguió calentando durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se concentró la reacción al vacío. El aceite resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, a continuación se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en Heptano) para proporcionar 4-isopropoxi-3-metoxifenetilcarbamato de *tert*-butilo (0,81 g). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm

25 6,84 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 6,67-6,75 (m, 2H), 4,37-4,70 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,27-3,46 (m, 2H), 2,68-2,81 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, *J*=6,02 Hz, 6H).

Paso 3: Clorhidrato de 2-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)etanamina

30 En un matraz de fondo redondo de 50 mL se combinaron 4-isopropoxi-3-metoxifenetilcarbamato de *tert*-butilo (810 mg, 2,62 mmol) y HCl (4 M en 1,4-dioxano) (6,5 mL, 26,2 mmol). La suspensión se agitó a TA durante dos horas y a continuación se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de 2-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)etanamina (643 mg) MS [M+H⁺] = 210,3.

Paso 4: 2-Formamido-*N*-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acetamida

35 A clorhidrato de 2-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)etanamina (487 mg, 2,33 mmol) se añadió MeOH y se cargó sobre una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 2-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)etanamina como base libre. El material se disolvió en THF (23,3 mL) y se añadieron ácido 2-formamidoacético (360 mg, 3,49 mmol), DCC (528 mg, 2,56 mmol), HOBt (392 mg, 2,56 mmol) y NMM (1,02 mL, 9,31 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 3 horas, se diluyó con éter y se filtró a través de celite. El filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25 %-50 % de AcOH en DCM) para proporcionar 2-formamido-*N*-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acetamida (650 mg) MS [M+H⁺] = 295,3.

Paso 5: 9-Isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-*a*]isoquinolina

45 A un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 2-formamido-*N*-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)acetamida (600 mg, 2,04 mmol) y después acetonitrilo (10,2 mL) y POCl₃ (0,57 mL, 6,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante una hora y a continuación se concentró al vacío. Al aceite resultante se añadieron H₂O y carbonato de sodio acuoso saturado, y a continuación la solución se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-*a*]isoquinolina (182 mg) MS [M+H⁺] = 259,2.

Paso 6: 8-Metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-*a*]isoquinolin-9-ol

55 A un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 9-isopropoxi-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-*a*]isoquinolina (180 mg, 0,70 mmol), cloroformo (13 mL) y ácido metanosulfónico (1,3 mL, 20,02 mmol). La mezcla resultante se calentó a 63 °C durante 2 h, a continuación se enfrió hasta TA y se concentró al vacío. Al aceite resultante se añadieron

H₂O y carbonato de sodio saturado acuoso. La solución se extrajo con EtOAc (2x), y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ol (151 mg) MS [M+H⁺] = 217,4.

5 **Paso 7: Trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ilo**

A una solución de 8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ol (196 mg, 2,27 mmol) en DCM (5,5 mL) se añadió trietilamina (0,38 mL, 2,72 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y después se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (356 mg, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La reacción se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó en gel de sílice para proporcionar trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ilo (316 mg) MS [M+H⁺] = 348,9.

15 **Paso 8. 8-Metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina**

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando trifluorometanosulfonato de 8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ilo (316 mg, 1,24 mmol) se obtuvo 8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina (271 mg) MS [M+H⁺] = 327,4.

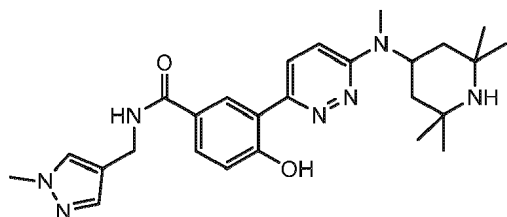
20 **Paso 9: 6-(8-Metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina**

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando 8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina (104 mg, 0,32 mmol) y 6-cloro-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 90 mg, 0,32 mmol), se obtuvo 6-(8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (140 mg) MS [M+H⁺] = 447,6.

30 **Paso 10: 9-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-8-ol**

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se obtuvo el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 433,3, LCMS t_R = 0,40 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,97 (d, *J*=1,26 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=1,25 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,08-5,35 (m, 1H), 4,50 (t, *J*=6,65 Hz, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,99-2,11 (m, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 36-1: Síntesis de 4-hidroxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)benzamida



40 **Paso 1: 3-Bromo-4-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)benzamida**

Un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (500 mg, 2,16 mmol) y DCM (5 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (0,23 mL, 2,60 mmol) y DMF (0,1 mL, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora y se concentró al vacío. Al aceite incoloro resultante se añadió DCM (2,5 mL) y se añadió a una mezcla de (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (241 mg, 2,16 mmol), TEA (0,60 mL, 4,33 mmol) y DCM (2,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 0,5 horas y a continuación se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 3-bromo-4-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)benzamida (702 mg) MS [M+H⁺] = 325,9.

50 **Paso 2: Ácido (2-metoxi-5-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamoil)fenil)borónico**

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 3-bromo-4-metoxi-*N*-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)benzamida (552 mg, 1,70 mmol) se obtuvo (2-metoxi-5-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)carbamoil)fenil)borónico (492 mg) MS [M+H⁺] = 290,1.

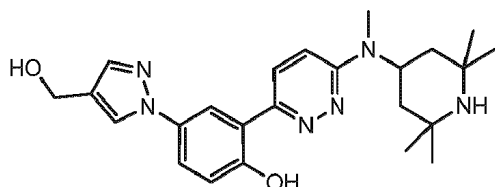
Paso 3: 4-Metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)benzamida

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando ácido (2-metoxi-5-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)carbamoil)fenil)borónico (613 mg, 2,12 mmol) y 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 300 mg, 1,06 mmol) se obtuvo 4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)benzamida (522 mg) MS [M+H⁺] = 492,6.

Paso 4: 4-Hidroxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)benzamida

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se preparó el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 478,3, LCMS t_R = 0,46 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,31 (d, J=2,26 Hz, 1H), 8,18 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=8,66, 2,13 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,53 Hz, 1H), 5,06-5,27 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 37-1: Síntesis de 4-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: (1-(3-Bromo-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metanol

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadieron yoduro de cobre (I) (30,4 mg, 0,16 mmol), 2-(2-piridil)bencimidazol (31,2 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio (625 mg, 1,92 mmol) y DMF (5,3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h, a continuación se añadieron (1H-pirazol-3-il)metanol (235 mg, 2,40 mmol) y 2-bromo-4-yodo-1-metoxibenceno (500 mg, 1,60 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc en Hepano) para proporcionar (1-(3-bromo-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metanol (353 mg) MS [M+2H⁺] = 285,0.

Paso 2: (1-(4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol

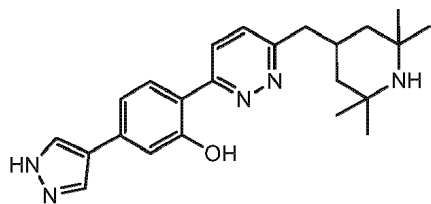
Seguendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando (1-(3-bromo-4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-yl)metanol (353 mg, 1,25 mmol) se obtuvo (1-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol (412 mg) MS [M+H⁺] = 331,2.

Paso 3: (1-(4-Metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metanol

A un vial apto para microondas se añadieron (1-(4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol (254 mg, 0,77 mmol), 6-cloro-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 1-1**, 145 mg, 0,51 mmol), fosfato de potasio (435 mg, 2,05 mmol), Pd₂(dba)₃ (46,9 mg, 0,05 mmol) y SPhos (21,1 mg, 0,05 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (1,3 mL)/H₂O (0,3 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 12 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoniaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar (1-(4-metoxi-3-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (231 mg, MS [M+H⁺] = 451,3.

Paso 4: 2-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-4-(1H-pirazol-4-il)fenol

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** estándar para la desprotección de metoxi, se preparó el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 437,3, LCMS t_R = 0,50 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,43 (d, J=0,50 Hz, 1H), 8,38 (d, J=10,04 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,76 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,78, 2,51 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (d, J=10,04 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,78 Hz, 1H), 4,87-5,13 (m, 2H), 4,45 (d, J=5,27 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,36-1,67 (m, 4H), 1,25 (s, 7H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 38-1: Síntesis de 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol

5

Paso 1: 3-Cloro-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina

A un matraz de 50 mL se añadieron 2,2,2-trifluoroacetato de 2,2,6,6-tetrametil-4-metilenopiperidina (1,1 g, 4,12 mmol) y 9-BBN (0,5 M en THF) (16,5 mL, 8,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta TA y se añadieron y calentaron a 60 °C durante toda la noche 3,5-dicloropiridazina (0,61 g, 4,12 mmol), K₂CO₃ (1,7 g, 12,35 mmol), y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,17 g, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (8,5 mL)/H₂O (1,7 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 12 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 3-cloro-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina (1,1 g) MS [M+H⁺] = 268,2.

10

15

Paso 2: 3-Metoxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** estándar para el acoplamiento de Suzuki utilizando *tert*-butil(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano (408 mg, 1,12 mmol) y 3-cloro-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina (200 mg, 0,75 mmol) se obtiene 3-metoxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol (165 mg) MS [M+H⁺] = 356,1.

20

Paso 3: Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenilo

A una solución de 3-metoxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol (165 mg, 0,46 mmol) en DCM (2,8 mL) se añadió TEA (0,162 mL, 1,16 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y después se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (174 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La reacción se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se ajustó el pH del producto crudo a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M, se cargó en una columna de SCX, a continuación se lavó con metanol y se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones del producto se recogieron y se secaron para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenilo (160 mg) MS [M+H⁺] = 488,0.

30

35

Paso 4: 3-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina

A un vial apto para microondas se añadieron trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenilo (160 mg, 0,33 mmol), ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (73,4 mg, 0,66 mmol), fosfato de potasio (209 mg, 0,99 mmol), Pd₂(dba)₃ (30,1 mg, 0,03 mmol) y SPhos (26,9 mg, 0,06 mmol), y después se añadió 1,4-dioxano (2,6 mL)/H₂O (0,7 mL). El vial se purgó con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El pH del material crudo se ajustó a 3 utilizando una solución acuosa de HCl 1 M y se cargó en una columna de SCX. El material crudo se lavó con metanol y a continuación se eluyó con amoníaco 2 N en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazina (133 mg) MS [M+H⁺] = 406,2.

40

45

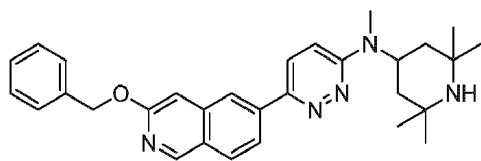
Paso 5: 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)metil)piridazin-3-il)fenol

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 3-2** estándar para la desprotección de metoxi, se obtuvo el compuesto del título. MS [M+H⁺] = 392,4, LCMS t_R = 0,45 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,65 (s a., 1H), 13,05 (s a., 1H), 8,47 (d, J=9,03 Hz, 1H), 8,18 (s a., 2H), 8,01 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,03 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 2,83 (d, J=7,03 Hz, 2H), 2,20-2,37 (m, 1H), 1,44 (dd, J=12,55, 2,76 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,99 (s, 6H), 0,86 (t, J=12,42 Hz, 2H).

50

55

Ejemplo de referencia 39-1: Síntesis de 6-(3-(benciloxi)isoquinolin-6-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina



Paso 1: 3-(Benciloxy)-6-bromoisoquinolina

5 A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contenía 6-bromoisoquinolin-3-ol (500 mg, 2,23 mmol) se añadieron TEA (0,467 mL, 3,35 mmol) y bromuro de bencilo (0,319 mL, 2,68 mmol) en DMF (10 mL) para obtener una solución marrón. La reacción se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadieron DCM y agua. A continuación, el agua se extrajo con DCM (2x), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10-30-50 % de EtOAc/Heptanos) para proporcionar el compuesto del título (132 mg, 0,420 mmol, 19 % de rendimiento). M+1 = 316,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,92 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,25 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,78 Hz, 1H), 7,31-7,52 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 5,48 (s, 2H).

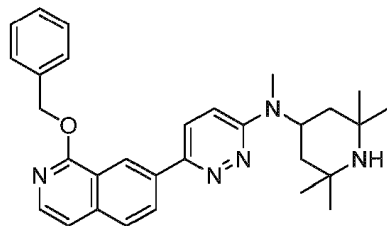
Paso 2: 3-(Benciloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina

15 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 3-(benciloxy)-6-bromoisoquinolina (125 mg, 0,398 mmol) se preparó el compuesto del título (115 mg, 0,398 mmol, 80 % de rendimiento). M+1 = 362,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,98 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,28, 1,00 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 1,40 (s, 12H).

Paso 3: 6-(3-(Benciloxy)isoquinolin-6-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

25 El compuesto del título (38 mg, 0,077 mmol, 49 % de rendimiento) se preparó siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** para el acoplamiento de Suzuki a partir de 3-(benciloxy)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (115 mg, 0,318 mmol) y el **Intermedio 1-1** (45 mg, 0,159 mmol). LCMS t_R = 0,61 min [Método Q]; MS (M+1) = 482,4. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01-8,09 (m, 2H), 7,96 (d, J=9,79 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, J=9,79 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,28 (t, J=11,67 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 39-2: Síntesis de 6-(1-(benciloxy)isoquinolin-7-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina



Paso 1: 1-(Benciloxy)-7-bromoisoquinolina

35 A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contenía 7-bromoisoquinolin-1-ol (500 mg, 2,23 mmol) se añadieron TEA (0,467 mL, 3,35 mmol) y bromuro de bencilo (0,319 mL, 2,68 mmol) en DMF (10 mL) para obtener una solución marrón. La reacción se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadieron DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10-30-50 % de EtOAc/Heptanos) para proporcionar el compuesto del título (640 mg, 2,037 mmol, 91 % de rendimiento). M+1 = 316,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=2,13, 8,41 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,11 (d, J=7,53 Hz, 1H), 6,46 (d, J=7,28 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

Paso 2: 1-(Benciloxy)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina

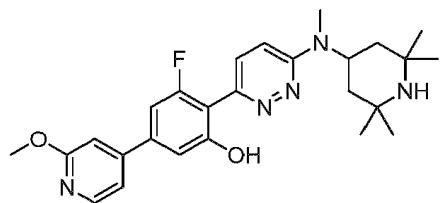
50 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 2-1** para la formación del éster de boronato utilizando 1-(benciloxy)-7-bromoisoquinolina (250 mg, 0,796 mmol) se obtuvo el compuesto del título (207 mg, 0,573 mmol, 72 % de

rendimiento). $M+1 = 362,2$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,96 (s, 1H), 8,00 (dd, $J=7,91$, 1,13 Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7,78$ Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,11 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Paso 3: 6-(1-(Benciloxi)isoquinolin-7-il)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

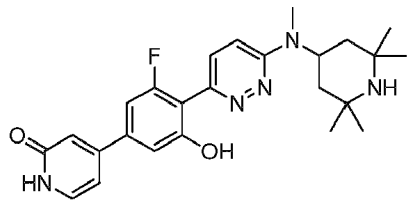
El compuesto del título (120 mg, 0,249 mmol, 94 % de rendimiento) se preparó siguiendo el **MÉTODO GENERAL 1-4** para el acoplamiento de Suzuki a partir de 1-(benciloxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (144 mg, 0,398 mmol) e (**Intermedio 1-1**, 75 mg, 0,265 mmol). LCMS $t_R = 0,57$ min [Método Q]; MS ($M+1$) = 482,4. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,81 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J=8,41$, 1,88 Hz, 1H), 7,99 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,46 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,24 (d, $J=9,79$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-1: Síntesis de la sal clorhidrato de 3-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



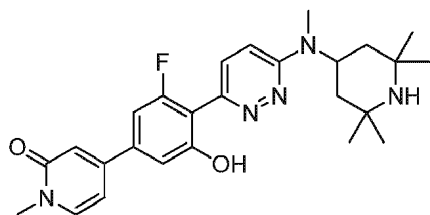
Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-6** para el acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (**Intermedio 8-1**) y ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 % de CH_3CN a un 30 % en H_2O). Después de la formación de la sal, se obtuvo la sal clorhidrato de 3-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un sólido amarillo (5,7 mg). LCMS $t_R = 0,56$ min [Método Q]; $[M+H]^+$: 466,4; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=5,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=12,0$, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 5,38-5,22 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,03 (d, $J=8,5$ Hz, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-2: Síntesis de la sal clorhidrato de 4-(3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2(1H)-ona



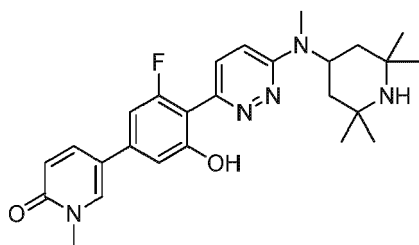
Se calentaron la sal clorhidrato de 3-fluoro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (**Ejemplo de referencia 40-1**, 10 mg, 0,02 mmol) y clorhidrato de piridina (50 mg, 0,43 mmol) a 170 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas Biotage® Initiator. La mezcla se diluyó con MeOH/DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 a un 45 % de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). En las fracciones apropiadas que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (4 eq, metanol como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1 mL). Se añadió HCl acuoso 1 M (3 equivalentes) y el disolvente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3 mg, 26 %). LCMS $t_R = 0,47$ min [Método Q]; $[M+H]^+$: 452,3; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=11,0$, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (dd, $J=6,5$, 1,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-3: Síntesis de la sal clorhidrato de 4-(3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



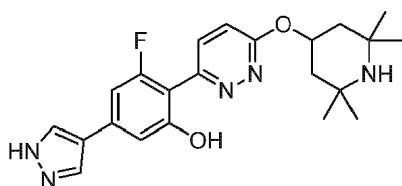
Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-6** para el acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona y 5-bromo-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (**Intermedio 8-1**) y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 % de CH₃CN a un 30 % en H₂O). Después de la formación de la sal, se obtuvo la sal clorhidrato de 4-(3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo (10 mg, 12 %). LCMS t_R = 0,49 min [Método Q]; [M+H]: 466,3; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 6,82 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,04 (d, J= 8,0 Hz, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-4: Síntesis de la sal clorhidrato de 5-(3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-6** para el acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar 5-bromo-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 % de CH₃CN a un 30 % en H₂O). Después de la formación de la sal, se obtuvo la sal clorhidrato de 5-(3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona como un sólido amarillo (8,0 mg, 11 %). LCMS t_R = 0,49 min [Método Q]; [M+H]: 466,3; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,28 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 11,0, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,84 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J= 7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,19-2,01 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-5: Síntesis de la sal clorhidrato de 3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: 3-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina

Se añadieron un vial apto para microondas el **Intermedio 1-3** (2,14 g, 7,92 mmol), ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (2,02 g, 11,9 mmol) y una solución acuosa 0,5 M de K₃PO₄ (32 mL, 16 mmol). Se añadió a la mezcla el precatalizador de 2.^a generación XPhos (0,19 g, 0,24 mmol) y después se añadió THF (16 mL). La mezcla de reacción se selló, se agitó a TA durante 2 h y a continuación se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina como un sólido marrón (2,85 g, 90 %). [M+H]: 360,3; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (dd, J= 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J= 13,0, 2,5 Hz, 1H), 5,79 (tt, J= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,24 (dd, J= 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Paso 2: 3-Fluoro-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol

Se disolvió 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina (1,08 g, 3,00 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió gota a gota una solución 1 M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (7,5 mL, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ y una solución acuosa tamponada de pH 4. La fase acuosa se lavó con cloroformo/propan-2-ol 3:1 (2x) y a continuación se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con cloroformo/propan-2-ol 3:1 (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 3-fluoro-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol como un sólido marrón (0,59 g, 52 %).

[M+H]: 346,4; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,88 (dd, J= 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J= 13,0, 2,0 Hz, 1H), 5,78 (tt, J= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J= 12,5, 4,0 Hz, 2H), 1,47 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Paso 3: Trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenilo

Se mezclaron en un vial apto para microondas 3-fluoro-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol (0,70 g, 2,03 mmol), *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,72 g, 2,03 mmol), K₂CO₃ (0,84 g, 6,08 mmol) y THF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas Biotage® Initiator. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío. Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando gel de sílice (elución con gradiente de un 10-50 % de EtOAc/NH₃ 2 N en EtOH (3/1), en heptano) para obtener trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenilo como un sólido gris-rojo (0,63 g, 66 %). [M+H]: 478,2; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (t, J= 8,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 10,6, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,82 (tt, J= 11,2, 4,2 Hz, 1H), 2,24 (dd, J= 12,6, 4,1 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 11,7 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

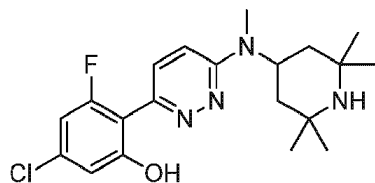
Paso 4: Trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenilo

Se disolvieron trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenilo (0,48 g, 1,01 mmol), PhI(OAc)₂ (0,46 g, 1,41 mmol) y Pd(OAc)₂ (68 mg, 0,10 mmol) en una mezcla de ácido acético (4 mL) y anhídrido acético (4 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción cruda se purificó mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (5 eq, CH₃CN como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío y se obtuvo trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenilo como un sólido verde (0,50 g, 100 %). [M+H]: 494,3; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,09 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J= 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 10,5, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,82 (tt, J= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,24 (dd, J= 12,5, 4,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J= 12,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Paso 5: Sal clorhidrato de 3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol

Siguiendo el procedimiento representativo del **MÉTODO GENERAL 1-6** para el acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar trifluorometanosulfonato de 3-fluoro-5-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 % de CH₃CN a un 30 % en H₂O). Después de la formación de la sal, se obtuvo la sal clorhidrato de 3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol hidratado como un sólido amarillo (49 mg, 25 %). LCMS t_R = 0,49 min; [M+H]: 412,3; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,87 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 12,0, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,77 (tt, J= 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J= 14,0, 4,0 Hz, 2H), 1,93 (dd, J= 14,0, 10,5 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-6: Síntesis de la sal clorhidrato de 5-cloro-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

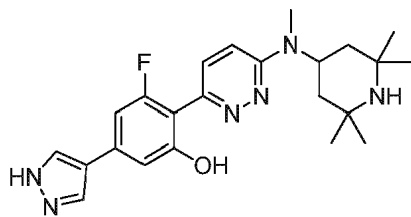
Se desgasificaron ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (4,29 g, 24,6 mmol), **Intermedio 1-1** (6,63 g, 23,4 mmol) y Na₂CO₃ (7,45 g, 70,3 mmol) durante 10 minutos con N₂, y a continuación se añadió PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (0,96 g, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y a

continuación se añadieron CH_2Cl_2 y HCl 1 M. La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 y a continuación se basificó hasta pH 14 con una solución de NaOH 6 M. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina como un sólido marrón (8,49 mg, 95 %). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377,2; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,13-5,36 (m, 1H), 1,69 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 2H), 1,57 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Paso 2: 5-Cloro-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol Sal clorhidrato.

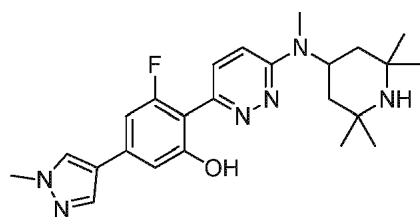
Se disolvieron 6-(4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (50 mg, 0,13 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (60 mg, 0,19 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8,9 mg, 0,013 mmol) en una mezcla de ácido acético (0,6 mL) y anhídrido acético (0,6 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante toda la noche. Se añadió una solución de tiosulfato de sodio saturado y la mezcla se agitó durante 8 días a TA. Se añadió una solución de carbonato de potasio y el pH de reacción se ajustó a 10. La fase acuosa se extrajo (2x) con diclorometano y metanol (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 a un 30 % de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). En las fracciones apropiadas que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando *SiliaBond*[®] ácido propilsulfónico (4 eq, CH_3CN como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1 mL). Se añadió HCl acuoso 1 M (3 equivalentes) y los componentes volátiles se concentraron al vacío para proporcionar la sal clorhidrato de 5-cloro-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un sólido amarillo (19 mg, 33 %). LCMS t_R = 0,57 min [Método Q]; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393,2; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,09 (s a, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,65 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-7: Síntesis de la sal clorhidrato de 3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol



Se añadieron a un vial apto para microondas 5-cloro-3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (**Ejemplo de referencia 40-6**, 0,32 g, 0,82 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,40 mmol) y Cs_2CO_3 (5,52 g, 26,0 mmol). A continuación, se añadió a la mezcla el precatalizador *XPhos* (60 g, 0,08 mmol) y después se añadieron dioxano (5 mL) y agua (0,9 mL). La mezcla de reacción se selló y agitó a 130 °C durante 2 h en un reactor de microondas Biotage[®] Initiator. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la masa retenida en el filtro se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 10 a un 45 % de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético como modificador). En las fracciones apropiadas que contenían el producto se generó la base libre mediante captación y liberación utilizando *SiliaBond*[®] ácido propilsulfónico (4 eq, metanol como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). El disolvente se concentró al vacío y el sólido resultante se disolvió en MeOH . Se añadió *SiliaMetS*[®] DMT (6 eq.) y la mezcla se agitó durante 18 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6/2 mL). Se añadió HCl acuoso 1 M (3 equivalentes) y los componentes volátiles se concentraron al vacío para proporcionar la sal clorhidrato de 3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol como un sólido amarillo (47 mg). LCMS t_R = 0,48 min [Método Q]; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425,3; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,25-8,32 (m, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 11,5, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,10 (s a, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,91-2,24 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 40-8: Síntesis de la sal clorhidrato de 3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenol



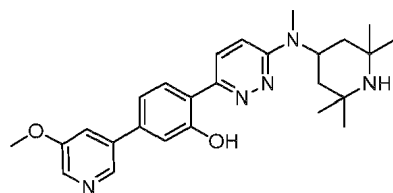
Paso 1: 6-(2-Fluoro-6-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-6** para el acoplamiento cruzado de Suzuki, se hicieron reaccionar una mezcla de 6-(4-bromo-2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina, 4-bromo-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 8-1**, Paso 2, 0,10 g, 0,22 mmol, cantidad total de los 2 regioisómeros) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,14 g, 0,67 mmol). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una elución en gradiente de un 1-15 % de amoniaco 7 N en MeOH, en CH₂Cl₂. Se obtuvo una mezcla inseparable del producto deseado (6-(2-fluoro-6-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina) y 6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina was como un sólido incoloro (80 mg, 80 %). [M+H]: 453,4.

Paso 2: Sal clorhidrato de 3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol

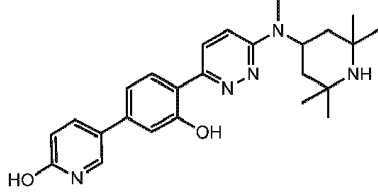
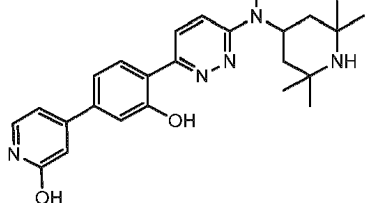
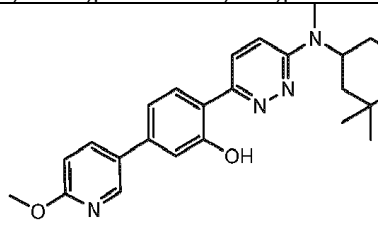
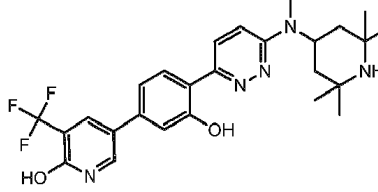
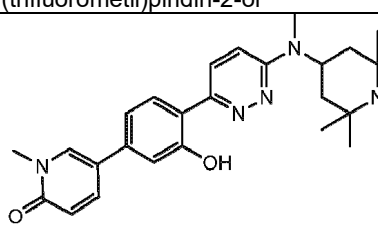
Se disolvió una mezcla de 6-(2-fluoro-6-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina y 6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,03 g, 0,07 mmol, cantidad total de los 2 regioisómeros) en CH₂Cl₂ (0,2 M). Se añadió rápidamente una solución 1 M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (0,3 mL, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió MeOH a la reacción a 0 °C y el disolvente se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (de un 15 a un 45 % de acetonitrilo en agua, hidróxido de amonio 5 mM como modificador). El disolvente se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en CH₃CN/H₂O (4/1 mL). Se añadió HCl acuoso 1 M (3 equivalentes) y los componentes volátiles se concentraron al vacío para proporcionar la sal clorhidrato de 3-fluoro-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenol como un sólido amarillo (5 mg, 15 %). LCMS *t_R* = 0,50 min [Método Q]; [M+H]: 439,4; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 12,0, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,05 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,81 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).

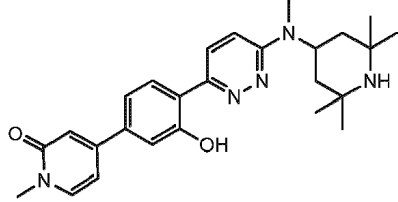
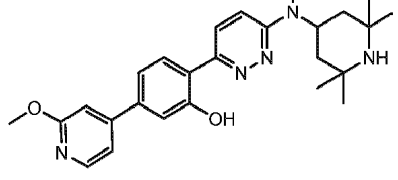
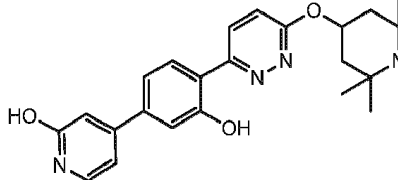
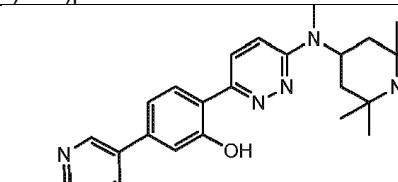
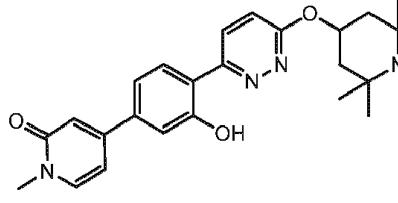
Ejemplo de referencia 41-1: Síntesis de 5-(5-metoxipiridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

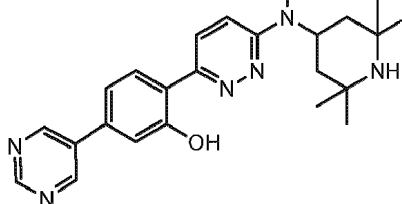
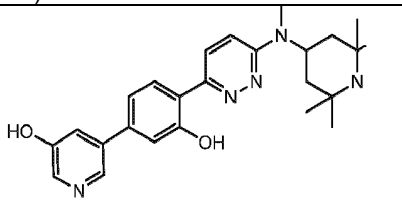
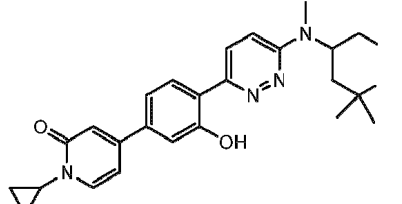
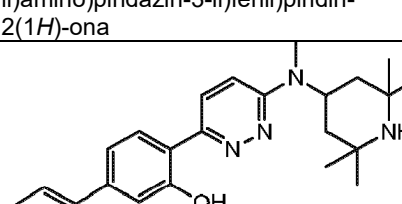
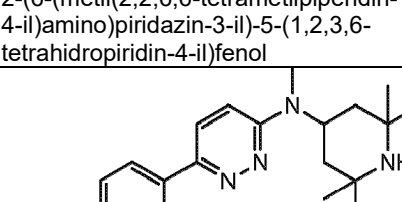


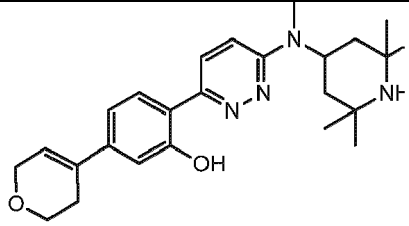
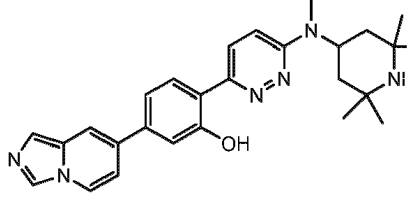
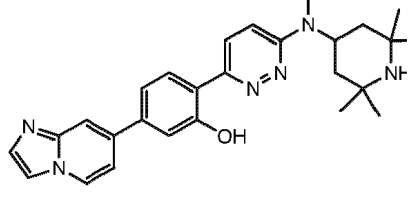
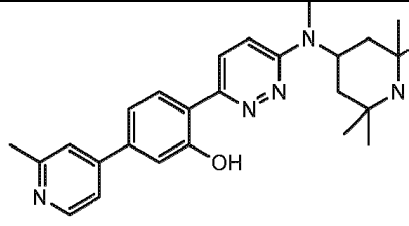
Seguendo el **MÉTODO GENERAL 1-3** para el acoplamiento de Suzuki, se añadieron a un vial apto para microondas de 25 mL 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (94 mg, 0,400 mmol), trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenilo (**Intermedio 9-2**, 105 mg, 0,2 mmol), bicarbonato de sodio (50,4 mg, 0,600 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (11,56 mg, 10,00 μmol), y después dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 10 minutos y se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h y a continuación se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se acidificó hasta pH ~3 con HCl 1 N y se cargó sobre una columna de SCX. La columna se lavó con MeOH, y se eluyó con NH₃ 2 N en MeOH. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(5-metoxipiridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (55 mg, 0,120 mmol, 60 % de rendimiento), LCMS: *t_R* = 0,50 min [Método Q], MS (*M*+1) = 448,4; ¹H RMN (METANOL-*d*₄) δ 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,74 (dd, *J* = 12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,59 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a los del **Ejemplo de referencia 41-1** a partir de los **Intermedios 1-1, 1-3 o el Ejemplo 32-1, Paso 4**, y métodos generales resumidos en la sección **MÉTODOS GENERALES**.

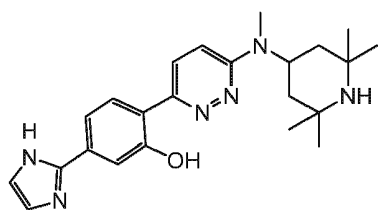
Ejemplo de referencia	Estructura	¹ H RMN, 400 MHz	LCMS Método Q
41-2	 5-(3-hidroxi-4-(6-metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol	(METANOL-d ₄) δ 7,98 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=9,3, 2,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (dd, J=12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,49 (t, J=12,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)	t _R = 0,48 min M+1 = 434,3
41-3	 4-(3-hidroxi-4-(6-metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol	(METANOL-d ₄) δ 8,01 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 6,71 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=6,8, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,66 (dd, J=12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,52 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,18 (s, 6H)	t _R = 0,49 min M+1 = 434,3
41-4	 5-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(METANOL-d ₄) δ 8,42 (s, 1H), 8,10 (s a., 1H), 7,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,77-7,86 (m, 1H), 7,28 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,89 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,72 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 2H), 1,58 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	t _R = 0,59 min M+1 = 448,4
41-5	 5-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)piridin-2-ol	(METANOL-d ₄) δ 8,18-8,24 (m, 1H), 8,05 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,90 (s a., 1H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,77 (dd, J=12,9, 3,3 Hz, 2H), 1,65 (t, J=12,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,27-1,33 (s, 6H)	t _R = 0,54 min M+1 = 502,3
41-6	 5-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)piridin-2-ol	(DMSO-d ₆) δ 13,90 (s a., 1H), 8,21-8,29 (m, 2H), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,36 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,15 (dd, J=8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (dd, J=11,9, 3,3 Hz, 2H), 1,44 (t, J=12,1 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)	t _R = 0,50 min M+1 = 448,4

	il(amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona		
41-7	 4-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1<i>H</i>)-ona	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,16 (d, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> =7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,76 (dd, <i>J</i> =12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,66 (t, <i>J</i> =12,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,29 (s, 6H)	t_R = 0,51 min $M+1$ = 448,4
41-8	 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,17 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,74 (dd, <i>J</i> =12,6, 3,0 Hz, 2H), 1,59 (t, <i>J</i> =12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)	t_R = 0,60 min $M+1$ = 448,4
41-9	 4-(3-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)piridin-2-ol	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,87 (s a., 1H), 11,64 (s a., 1H), 8,45 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 2,13 (d, <i>J</i> =9,1 Hz, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,27 (s., 6H), 1,15 (s., 6H)	t_R = 0,45 min $M+1$ = 421,4
41-10	 5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,80 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,89 (dt, <i>J</i> =8,8, 2,1 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,73 (d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 1,54 (dd, <i>J</i> =12,1, 3,5 Hz, 2H), 1,44 (t, <i>J</i> =12,1 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,10 (s, 6H)	t_R = 0,44 min $M+1$ = 461,5
41-11	 4-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1<i>H</i>)-ona	(CLOROFORMO- <i>d</i>) δ 8,24 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,16 (dd, <i>J</i> =12,6, 3,5 Hz, 2H), 1,37 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,18 (s, 6H)	t_R = 0,47 min $M+1$ = 435,4

	4-(3-hidroxi-4-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oksi)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona		
41-12	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)fenol	(METANOL- d_4) δ 9,15 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,11 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 5,12 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (dd, $J=12,6$, 3,5 Hz, 2H), 1,61 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,28 (s, 6H)	$t_R = 0,47$ min $M+1 = 419,5$
41-13	 5-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-3-ol	(METANOL- d_4) δ 8,14 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,35 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,19 (s, 6H)	$t_R = 0,44$ min $M+1 = 434,4$
41-14	 1-ciclopropil-4-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona	(METANOL- d_4) δ 8,04 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,70 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J=7,1$, 2,0 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,62 (dd, $J=12,6$, 3,0 Hz, 2H), 1,51 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,01-1,09 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 2H)	$t_R = 0,49$ min $M+1 = 474,4$
41-15	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenol	(METANOL- d_4) δ 8,06 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,27 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,51 (c, $J=2,5$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,48-2,56 (m, 2H), 1,69 (dd, $J=12,6$, 3,5 Hz, 2H), 1,58 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	$t_R = 0,37$ min $M+1 = 422,6$
41-16	 5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(METANOL- d_4) δ 8,07 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,26-6,32 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,72 (dd, $J=12,6$, 3,5 Hz, 2H), 1,60 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H)	$t_R = 0,60$ min $M+1 = 407,3$

41-17	 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(METANOL-d₄) δ 8,13 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,28 (s a., 1H), 5,33-5,46 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 2H), 3,95 (t, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,55 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H)	$t_R = 0,52$ min $M+1 = 423,3$
41-18	 5-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(METANOL-d₄) δ 8,40 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,75-7,84 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,73 (dd, $J=12,6, 3,5$ Hz, 2H), 1,56 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	$t_R = 0,40$ min $M+1 = 457,4$
41-19	 5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	(METANOL-d₄) δ 8,39 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,58 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,70 (dd, $J=12,6, 3,5$ Hz, 2H), 1,53 (t, $J=12,6$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H)	$t_R = 0,41$ min $M+1 = 457,3$
41-20	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)fenol	(METANOL-d₄) δ 8,47 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 5,12 (t, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)	$t_R = 0,42$ min $M+1 = 432,2$

Ejemplo de referencia 42-1: Síntesis de 5-(1H-imidazol-2-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



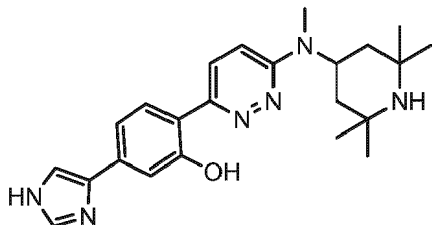
Paso 1: 6-(4-(1H-Imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

- 5 A un vial apto para microondas se añadieron 6-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 9-3**, 100 mg, 0,21 mmol), 2-bromo-1H-imidazol (61,2 mg, 0,42 mmol), Na₂CO₃ (44 mg, 0,42 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,02 mmol), y después DME (1 mL)/EtOH 0,25 mL)/(H₂O (0,25 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 %-15 % de MeOH/DCM) para proporcionar 6-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (40 mg, MS: 421,3 [M+H⁺]).

Paso 2: 5-(1H-Imidazol-2-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

- 15 Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol, se trató 6-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (40 mg, 0,1 mmol) con tiofenol (0,01 mL, 0,11 mmol) y K₂CO₃ (13 mg, 0,1 mmol) en NMP (2 mL) durante 30 min a 190 °C para proporcionar 5-(1H-imidazol-2-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol como un polvo amarillo pálido (6 mg). MS: 407,4 [M+H⁺]; LCMS t_R = 0,40 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,00 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,19 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,96 (s a., 1H), 2,90 (s, 3H), 1,58 (dd, J=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,46 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 42-2: Síntesis de 5-(1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



Paso 1: 4-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol

- 30 Una mezcla de 4-bromo-1H-imidazol (1,0 g, 6,8 mmol) en THF (15 mL) se añadió NaH (327 mg, 8,16 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó de 0 °C a TA durante 0,5 h. Se añadió gota a gota SEMCl (1,45 mL, 8,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-100 % EtOAc/Heptano, después un 0-15 % de MeOH/DCM) para proporcionar 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (1,36 g, MS: 279,3 [M+H⁺]).

Paso 2: 6-(2-Metoxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

- 40 A un vial apto para microondas se añadieron 6-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 9-3**, 50 mg, 0,10 mmol), 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (57,7 mg, 0,21 mmol), Na₂CO₃ (22 mg, 0,21 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,3 mg, 0,01 mmol), y después DME (1 mL)/EtOH 0,25 mL)/(H₂O (0,25 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 %-15 % de MeOH/DCM) para proporcionar 6-(2-metoxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (50 mg). MS: 551,6 [M+H⁺]).

50

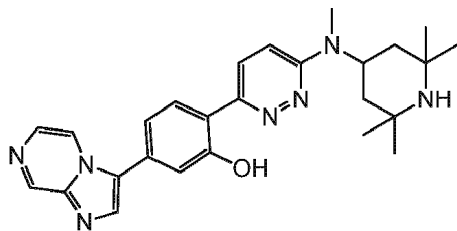
Paso 3: 2-(6-(Metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenol

Ssiguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol, se trató 6-(2-metoxi-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (50 mg, 0,09 mmol) con tiofenol (0,01 mL, 0,11 mmol) y K₂CO₃ (12 mg, 0,09 mmol) en NMP (2 mL) durante 30 minutos a 190 °C para proporcionar 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenol y una impureza (50 mg, MS: 537,6 [M+H⁺]).

Paso 4: 5-(1H-Imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

A un vial apto para microondas que contenía 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)fenol (mezcla del paso anterior, 50 mg, 0,09 mmol) en EtOH (1,0 mL)/DCM (1,0 mL) y HCl conc. (8,5 µL) se añadió BBr₃ (0,46 mL, 0,46 mmol). El vial se purgó con N₂ (2x) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (embudo con filtro preempaquetado) con un lavado con MeOH. El filtrado se acidificó hasta pH 3 utilizando HCl 1 N y se purificó mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (1 g, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). Después de la evaporación, el material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 5-(1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (2 mg). MS: 407,4 [M+H⁺]. LCMS t_R = 0,40 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,01 (d, J=9,60 Hz, 1H), 7,57-7,74 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,14-7,30 (m, 3H), 4,98 (s a., 1H), 2,92 (s, 3H), 1,62 (d, J=13,14 Hz, 2H), 1,52 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 42-3: Síntesis de 5-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol



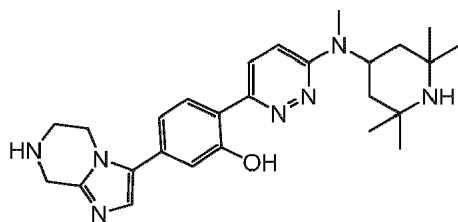
Paso 1: 6-(4-(Imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina

A un vial apto para microondas se añadieron 6-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Intermedio 9-3**, 50 mg, 0,1 mmol), 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (49,6 mg, 0,21 mmol), Na₂CO₃ (44 mg, 0,42 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,01 mmol), y después DME (1 mL)/EtOH 0,25 mL/(H₂O 0,25 mL). El vial se purgó con N₂ durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 %-15 % de MeOH/DCM) para proporcionar 6-(4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (49 mg). MS: 476,5 [M+H⁺].

Paso 2: 5-(Imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol

Siguiendo el **MÉTODO GENERAL 3-1** para la desprotección de metoxi utilizando tiofenol, se trató 6-(4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (49 mg, 0,1 mmol) con tiofenol (0,01 mL, 0,12 mmol) y K₂CO₃ (14 mg, 0,11 mmol) en NMP (2 mL) durante 30 min a 190 °C para proporcionar 5-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol (8 mg). MS: 458,4 [M+H⁺]; LCMS t_R = 0,47 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,05 Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,88 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J=9,60 Hz, 1H), 4,99 (s a., 1H), 3,05 (s, 3H), 1,72 (d, J=12,13 Hz, 2H), 1,46 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

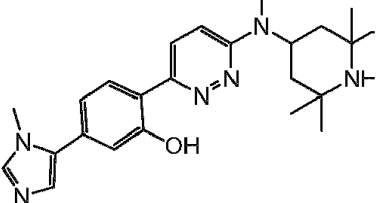
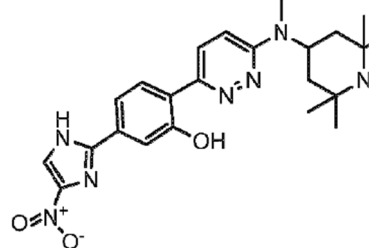
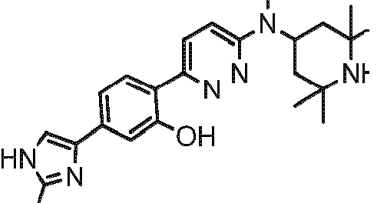
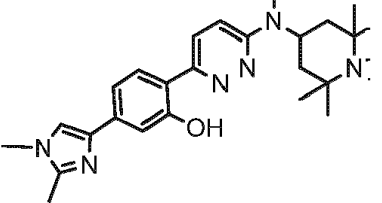
Ejemplo de referencia 42-4: Síntesis de 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenol

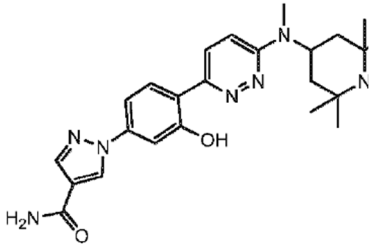


A una solución de 6-(4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-metoxifenil)-N-metil-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (**Ejemplo de referencia 42-3**, 50 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 mL) se añadió una solución 1 M de BBr₃ en DCM (0,52 mL) gota a gota a 78 °C. La mezcla de reacción cruda se calentó hasta TA y se agitó durante toda la noche. La reacción se desactivó con una solución ac. de NaHCO₃ a 0 °C y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se acidificó hasta pH 3 utilizando HCl 1 N y se purificó mediante captación y liberación utilizando SiliaBond® ácido propilsulfónico (1 g, MeOH como eluyente y una solución de amoníaco 2 N en MeOH para liberar el material). Después de la evaporación, el material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)fenol (4 mg). MS: 462,4 [M+H⁺]; LCMS t_R = 0,36 min [Método Q]; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,74 (d, J=9,09 Hz, 1H), 7,22 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,02 (s a., 1H), 3,88-4,09 (m, 4H), 3,11 (t, J=5,31 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,62 (d, J=12,63 Hz, 2H), 1,51 (t, J=12,38 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a los de los **Ejemplos de referencia 42-1 a 42-4**, y los métodos generales que se resumen en la sección **MÉTODOS GENERALES**.

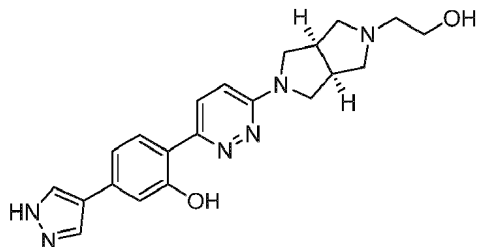
Ejemplo de referencia	Compuesto	Método Q de LCMS	¹ H RMN 400 MHz
42-5	2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)fenol	M+1 = 421,4 t _R = 0,39 min	(METANOL-d ₄) δ 8,01 (d, J=10,10 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, J=10,11 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,00 (s a., 1H), 2,91 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,60 (d, J=3,54 Hz, 2H), 1,53 (d, J=12,63 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)
42-6	2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenol	M+1 = 421,4 t _R = 0,39 min	(CLOROFORMO-d) δ ppm 7,77 (d, J=10,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,11-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, J=10,11 Hz, 1H), 4,98 (s a., 1H), 3,66 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (dd, J=12,38, 3,28 Hz, 2H), 1,48-1,53 (m, 2H), 1,36 (s a., 6H), 1,20 (s a., 6H)

42-7	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenol	M+1 = 421,4 tr = 0,37 min	(CLOROFORMO-<i>d</i>) δ 7,77 (d, <i>J</i>=10,11 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i>=8,08 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i>=1,52 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i>=9,60 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i>=8,34, 1,77 Hz, 1H), 4,95 (s a., 1H), 3,67 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,64 (dd, <i>J</i>=12,63, 3,54 Hz, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,17 (s, 6H)
42-8	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(4-nitro-1H-imidazol-2-il)fenol	M+1 = 452,4 tr = 0,47 min	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 8,03 (d, <i>J</i>=10,10 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 1H), 7,50 (s a., 2H), 7,21 (d, <i>J</i>=9,60 Hz, 1H), 5,11 (s a., 1H), 2,92 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i>=4,04 Hz, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,24 (s, 6H)
42-9	 2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)fenol	M+1 = 421,4 tr = 0,39 min	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 7,95 (d, <i>J</i>=10,11 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 4,93 (s a., 1H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,12 (s, 6H)
42-10	 5-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenol	M+1 = 435,4 tr = 0,38 min	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 7,98 (d, <i>J</i>=9,60 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 4,95 (s a., 1H), 3,56 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,60 (d, <i>J</i>=12,63 Hz, 2H), 1,48 (t, <i>J</i>=12,38 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,14 (s, 6H)

42-11	 1-(3-hidroxi-4-(6-(metil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino)piridazin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida	M+1 = 450,3 tr = 0,38 min	(METANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 7,81 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i>=10,11 Hz, 1H), 5,06 (s a., 1H), 2,93 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i>=12,13 Hz, 2H), 1,55 (t, <i>J</i>=12,38 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,19 (s, 6H)
-------	---	---	--

Ejemplo 43-1: Síntesis de 2-(6-((3aR,6aS)-5-(2-hidroxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol

5



Paso 1: (3aR,6aS)-5-(6-Cloropiridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

- 10 A una solución de 3,6-dicloropiridazina (462 mg, 3,10 mmol) en *n*-butanol (8 mL) se añadieron DIPEA (1,354 mL, 7,75 mmol) y (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (658 mg, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas y a continuación se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se separó y se concentró hasta obtener un aceite amarillado, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 % de EtOAc/DCM) para proporcionar (3aR,6aS)-5-(6-cloropiridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (730 mg, 2,180 mmol, 70 % de rendimiento), MS(M+1) = 325,2.

Paso 2: (3aR,6aS)-5-(6-(4-Cloro-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

- 20 La mezcla de reacción de (3aR,6aS)-5-(6-cloropiridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (325 mg, 1 mmol), 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (280 mg, 1,100 mmol), carbonato de sodio (318 mg, 3,00 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (61,2 mg, 0,075 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5,00 mL) se desgasificó burbujeando N₂ durante 10 minutos. Después de calentar a 90 °C durante toda la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar (3aR,6aS)-5-(6-(4-cloro-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,432 mmol, 43,2 % de rendimiento) MS (M+1) = 417,0.

Paso 3: (3aR,6aS)-5-(6-(2-Hidroxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)piridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

- 30 A un vial apto para microondas de 10 mL, se añadieron (3aR,6aS)-5-(6-(4-cloro-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,182 g, 0,437 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,385 g, 1,310 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisiopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0,035 g, 0,044 mmol) y Cs₂CO₃ (0,427 g, 1,310 mmol), y después se añadieron 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL). En la mezcla de reacción se hizo vacío, se rellenó con N₂ dos veces y a continuación se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DMSO y MeOH. El filtrado se acidificó con HCl 1 N, se agitó a TA durante 3 horas y a continuación se extrajo con DCM. La capa acuosa se basificó con NH₂ 2 M en MeOH y se formó un precipitado amarillado, que se filtró y se lavó con DMSO para proporcionar un sólido gris 2-(6-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol (82 mg, 0,224 mmol, 51,2 % de rendimiento). MS (M+1) = 349,1. La solución de lavado con DMSO se concentró para proporcionar una solución en DMSO del (3aR,6aS)-5-(6-(2-hidroxi-

4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)piridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,167 mmol, 38 % de rendimiento), MS (M+1) = 449,1.

Paso 4: 2-(6-((3*aR*, 6*aS*)-Hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol

A una solución de (3*aR*,6*aS*)-5-(6-(2-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)piridazin-3-il)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,167 mmol) en 1 mL de dioxano se añadió HCl 4 N en dioxano (1 mL, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y a continuación se basificó con NH₃ 2 N en MeOH para formar un precipitado que se separó mediante centrifugación para proporcionar un sólido oscuro, 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (50 mg, 0,136 mmol, 82 % de rendimiento) MS(M+1) = 349,1.

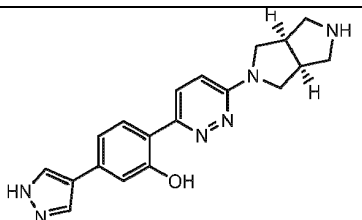
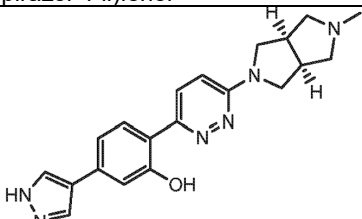
Paso 5: 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil))hexahidropirrol[3, 4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol

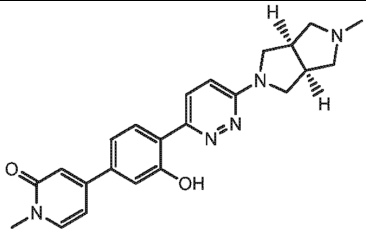
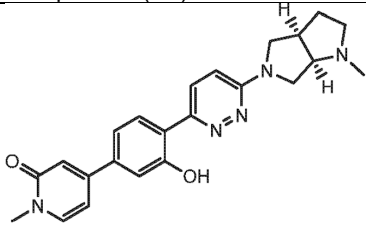
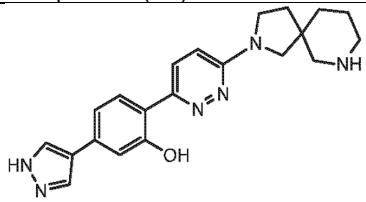
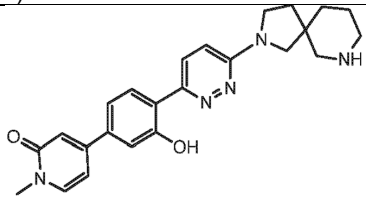
A una solución de 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (31,4 mg, 0,09 mmol), 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (47,1 mg, 0,270 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (57,2 mg, 0,270 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL), se añadió ácido acético (0,013 mL, 0,225 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche, a continuación se desactivó con agua y se diluyó con DCM. La capa orgánica se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta pH~3 y se filtró para separar los materiales insolubles. El filtrado se cargó sobre una columna de SCX, se lavó con MeOH y a continuación se eluyó con NH₃ 7 N en MeOH. La concentración proporcionó un sólido amarillado, 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (23 mg, 0,020 mmol, 51 % de rendimiento), MS (M+1) = 507,1.

Paso 6: 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-(2-Hiroxi)etil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol

A una solución de 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (20 mg, 0,039 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió HCl 4 N en dioxano (1 mL, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche, a continuación se basificó con NH₃ 2 N en MeOH y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar un sólido blanquecino, 2-(6-((3*aR*,6*aS*)-5-(2-hidroxi)etil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (6,5 mg, 0,016 mmol, 41 % de rendimiento). LCMS *t_R* = 0,87 min [Método Q]; MS (M+1) = 393,1. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,01 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 7,69 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,08-7,19 (m, 3 H), 3,67-3,77 (m, 4 H), 3,56 (d, *J*=11,12 Hz, 2 H), 3,11 (s a., 2 H), 2,97-3,05 (m, 2 H), 2,72 (t, *J*=5,81 Hz, 2 H), 2,63-2,70 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a los del **Ejemplo 43-1**, y los métodos generales que se resumen en la sección **MÉTODOS GENERALES**.

Ejemplo	Estructura	¹ H RMN, 400 MHz	LCMS Método Q
43-2	 2-(6-((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-hexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)piridazin-3-il)-5-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenol	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 2H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 3,71-3,86 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H)	<i>t_R</i> = 0,38 min M+1 = 349,1
Ejemplo de referencia 43-3	 2-(6-((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-5-metilhexahidropirrol[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)piridazin-3-il)-5-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenol	(METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,01 (d, <i>J</i> =10,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 3,72 (dd, <i>J</i> =10,9, 7,8 Hz, 2H), 3,56 (dd, <i>J</i> =10,9, 2,3 Hz, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 2,67 (dd, <i>J</i> =9,9, 2,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H)	<i>t_R</i> = 0,38 min M+1 = 363,2

	2(1 <i>H</i>)-il)piridazin-3-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenol		
43-4	 4-(3-hidroxi-4-(6-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1<i>H</i>)-ona	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 7,88 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i>=2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i>=8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i>=1,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i>=7,1, 2,0 Hz, 1H), 3,66 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,20-3,40 (s a., 2H), 3,05-3,35 (s a., 2H), 2,73 (s a., 2H), 2,50 (s a., 3H)	<i>t_R</i> = 0,41 min M+1 = 404,3
43-5	 4-(3-hidroxi-4-(6-((3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-1-metilhexahidropirrol[3,4-<i>b</i>]pirrol-5(1<i>H</i>)-il)piridazin-3-il)fenil)-1-metilpiridin-2(1<i>H</i>)-ona	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 8,03 (d, <i>J</i>=10,1 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i>=1,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i>=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i>=1,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, <i>J</i>=7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (d, <i>J</i>=12,1 Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (s a., 1H), 3,37 (s a., 1H), 3,20 (s a., 1H), 2,72 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 1,89 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1H)	<i>t_R</i> = 0,41 min M+1 = 404,2
43-6	 2-(6-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridazin-3-il)-5-(1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenol	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 7,83 (d, <i>J</i>=10,1 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i>=2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, <i>J</i>=8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,47 (d, <i>J</i>=10,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,61-2,74 (m, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H)	<i>t_R</i> = 0,42 min M+1 = 377,2
43-7	 4-(4-(6-(2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)piridazin-3-il)-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1<i>H</i>)-ona	(METANOL-<i>d</i>₄) δ 7,97 (d, <i>J</i>=10,1 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i>=1,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i>=8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i>=1,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i>=7,1, 2,0 Hz, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 1H), 3,30 (d, <i>J</i>=10,6 Hz, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,62-2,75 (m, 3H), 1,91-2,03 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H)	<i>t_R</i> = 0,44 min M+1 = 418,2

Ejemplo de referencia 44: Síntesis del Ejemplo de referencia 17-13 sal clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol

5

Paso 1a: Preparación de 3-cloro-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina

En un reactor de 30 L se introdujeron 3,6-dicloropiridazina (1 kg, 6,7 mol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ol (1,05 kg, 6,7 mol) y THF (5 L). La mezcla se agitó y se enfrió -5 °C. Se añadió lentamente *t*BuOK (1,13 kg, 10,1 mol) disuelto en THF (10 L) al reactor mientras se mantenía la temperatura a -5-0 °C. La mezcla de reacción se volvió marrón oscuro durante la adición. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a -5-0 °C, tras lo cual el análisis mediante HPLC mostró que la reacción había finalizado. Se añadió lentamente hielo-agua (1:1, 10 kg) para desactivar la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayoría del THF. El residuo se extrajo con EtOAc dos veces (10 L + 5 L). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10L × 3), y a continuación se concentró a presión reducida para obtener un residuo negro. Se añadió éter de petróleo (25 L) a este residuo mientras se agitaba. El sólido oscuro que se formó se separó por filtración. El filtrado amarillo pálido se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo, que se secó a 50 °C al vacío para obtener 3-cloro-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina (1,3 kg, 4,8 mol), y se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. MS *m/z* 270,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36 (*d*, *J*= 9,2 Hz, 1H), 6,90 (*d*, *J*= 9,2 Hz, 1H), 5,74 (*m*, 1H), 2,20 (*dd*, *J*_a= 4 Hz, *J*_b= 12,4 Hz, 2H), 1,30 (*m*, 14H).

Paso 1b: Preparación de 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

En un reactor de 30 L se introdujeron 2-bromo-5-clorofenol (2,0 kg, 9,65 mol), B₂Pin₂ (2,7 kg, 10,6 mol), AcOK (1,9 kg, 19,3 mol) y 1,4-dioxano (15 L). La mezcla se agitó y se purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (100g, 0,12 mol) en nitrógeno y la mezcla se calentó hasta 75 °C (se puede retirar el baño de aceite en caso de una reacción muy exotérmica). La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas, tras lo cual el análisis mediante HPLC mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar hasta 35 °C, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La solución de 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,22 kg, 4,8 mol) filtrada se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. MS *m/z* 253,1 [M-H]⁻; ¹H-RMN: (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,2 (*a*, 1H), 7,25 (*d*, *J*= 8 Hz, 1H), 6,64 (*d*, *J*= 1,6 Hz, 1H), 6,62 (*dd*, *J*_a= 8 Hz, *J*_b= 1,6 Hz, 1H), 1,05 (*s*, 12H).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de 5-cloro-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol

A la solución que contenía 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,22 kg, 4,8 mol) del paso anterior se añadió 3-cloro-6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazina (1,17 kg, 4,4 mol). Se disolvió K₃PO₄·3H₂O (2,34 kg, 8,8 mol) en agua (5 L) y a continuación se añadió a la solución anterior. La mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (500 g, 0,42 mol) en el nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 89 °C durante 16 horas. Después de 16 horas, la HPLC mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron CH₂Cl₂ (10 L × 3) y una solución al 10 % de K₂CO₃ (15 L) al residuo anterior. Las capas orgánicas se separaron y se combinaron, después de lavar con agua dos veces (10 L × 2) y concentrar a presión reducida para obtener un aceite amarillo. Se utilizó MTBE (10 L) para disolver el aceite amarillo. Se añadió lentamente con agitación éter de petróleo (4 L). Precipitaron unos pocos sólidos oscuros y se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en CH₂Cl₂ (20 L). Se añadió lentamente HCl 2 N (5 L) se formó una gran cantidad de precipitado. Después de agitar durante 1 hora más, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (2 L). El sólido se secó al vacío a 50 °C para obtener clorhidrato de 5-cloro-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol (0,9 kg, 2,2 mol). MS *m/z* 362,0 [M+H]⁺; ¹H-RMN: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9,26 (*d*, *J*= 11,6 Hz, 1H), 8,49 (*d*, *J*= 12 Hz, 1H), 8,38 (*d*, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,93 (*d*, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,44 (*d*, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,07 (*d*, *J*= 2 Hz, 1H), 7,02 (*dd*, *J*_a= 2 Hz, *J*_b= 8,4 Hz, 1H), 5,73 (*m*, 1H), 2,31 (*dd*, *J*_a= 4 Hz, *J*_b= 13,2 Hz, 2H), 1,84 (*dd*, *J*_a= 11,6 Hz, *J*_b= 2 Hz, 2H), 1,51 (*s*, 6H), 1,49 (*s*, 6H).

Paso 3: Preparación de 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol

En un matraz de 1 L se introdujeron clorhidrato de 5-cloro-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol (9,2 g, 23 mmol), éster pinacólico del ácido *N*-Boc-pirazol-4-borónico (10,2 g, 35 mmol), Cs₂CO₃ (15 g, 46 mmol), 1,4-dioxano (100 mL) y agua (25 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadieron X-Phos (0,88 g, 1,85 mmol) y Pd₂dba₃ (0,845 g, 0,922 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno 3 B es y a continuación se calentó a 80 °C durante 3 h. Según el análisis mediante HPLC, la reacción había finalizado. Se añadió lentamente HCl al 37 % (10 mL) durante 20 min. Se añadieron etanol (100 mL) y H₂O (200 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 75-80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50-60 °C y los sólidos negros insolubles se filtraron. El filtrado se enfrió hasta 30 °C y se añadió NaOH 2 N (50 mL) para basificar la solución hasta pH 8-9. El precipitado resultante se agitó durante 30 min, a continuación se filtró y se secó al vacío a 50 °C para obtener 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol como un sólido amarillo. HRMS *m/z* 394,2239 [M+H]⁺; ¹H-RMN: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,2 (*a*, 1H), 13,0 (*a*, 1H), 8,44 (*d*, *J*= 8 Hz, 1H), 8,14 (*a*, 2H), 7,93 (*d*, *J*= 8 Hz, 1H), 7,39 (*d*, *J*= 12 Hz, 1H), 7,24 (*d*, *J*= 8 Hz, 2H), 5,64 (*m*, 1H), 2,10 (*dd*, *J*_a= 4 Hz, *J*_b= 12 Hz, 2H), 1,26-1,30 (*m*, *J*= 8 Hz, 2H), 1,23 (*s*, 6H), 1,10 (*s*, 6H). ¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 162,80, 158,55, 155,97, 136,13, 128,30, 127,71, 120,42, 120,01, 116,26, 115,13, 113,44, 71,32, 50,99, 43,20, 34,33, 29,14.

Paso 4: Preparación de clorhidrato de 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol

A un matraz de 2 L se añadieron 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol (50 g, 127 mmol), HCl al 37 % (21 mL, 254 mmol), H₂O (1 L) y EtOH (1 L). También se añadieron SMOPEX-234 (10 g, captador de Pd) y carbón activo (10 g). La mezcla se calentó a reflujo (78 °C) durante 3 horas. Se permitió que la mezcla negra resultante se enfriara hasta 60 °C y los agentes captadores de Pd se separaron por filtración a 50-60 °C. El filtrado se enfrió hasta 15 °C gradualmente durante 1 h y se formó un precipitado amarillo pálido. Después de 2 h, el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH (50 mL) y se secó al vacío a 50 °C para obtener clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(6-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenol (27,2 g, 63 mmol). HRMS *m/z* 394,2222 [M+H]⁺; ¹H-RMN: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,09 (a, 2H), 9,41 (d, *J*=12 Hz, 1H), 8,61 (d, *J*= 12 Hz, 1H), 8,49 (d, *J*= Hz, 1H), 8,15 (a, 2H), 7,95 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 5,72 (*m*, 1H), 2,33 (*dd*, *J*_a= 3,2 Hz, *J*_b= 13,2 Hz, 2H), 1,86-1,92 (*m*, *J*_a= 8 Hz, 2H), 1,23 (*s*, 6H), 1,10 (*s*, 6H); ¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 162,34, 158,51, 156,41, 136,29, 128,72, 127,94, 120,40, 119,95, 116,37, 115,18, 113,45, 67,94, 56,69, 29,23, 25,10; XRPD: 13,47505, 14,29462, 14,99017, 16,55045, 17,60726, 19,69314, 21,89296, 23,89703, 25,82989, 27,13969, 28,47844, 36,94252, 43,77528.

Condiciones de LCMS:

Condición A:

Columna: Acquity BEH 1,7 mm 2,1 x 50 mm a 50 °C.

Sistema neutro; Gradiente: de un 2 a un 98 % en 4,4 min - flujo de 1 mL/min; Eluyente A: agua + acetato de amonio 3,75 mM + 2 % de ACN; Eluyente B: acetonitrilo + acetato de amonio 7,5 mM;

Condición B:

Columna: INERTSIL C8-3, 3 μm x 33 mm x 3,0 mm a 40 °C

Tasa de flujo: 2 mL/min

Fase móvil: A) HCOONH₄ acuoso 5 mM, B) MeOH/CH₃CN (1/1, v/v)

Gradiente: gradiente lineal desde un 5 % de A hasta un 95 % de B en 2 min

Condición Q:

Sistema de UPLC Acquity de Waters

BEH UPLC Acquity C18 1,7 μm, 2,1 x 30 mm (parte n.º: 186002349) de Waters

Tasa de flujo: 1 mL/min

Temperatura: 55 °C (temp. columna)

Composiciones de las fases móviles:

A. 0,05 % de ácido fórmico en agua

B. 0,04 % de ácido fórmico en metanol

Gradiente:

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	% de A	% de B
0	1,000	95,0	5,0
0,10	1,000	95,0	5,0
0,50	1,000	20,0	80,0
0,60	1,000	5,0	95,0
0,80	1,000	5,0	95,0
0,90	1,000	95,0	5,0
1,15	1,000	95,0	5,0

Abreviaturas:

Ac: acetilo	ac: acuoso
ACN: acetonitrilo	B ₂ pin: bis(pinacolato)diboro
BOC, Boc: <i>tert</i> -butilcarboxi	BOC ₂ O: anhídrido de <i>tert</i> -butilcarboxi

Bn: bencilo	s a: singulete ancho
BSA: albúmina sérica bovina	9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano
CH ₃ CN: acetonitrilo	CHN: análisis elemental de C, H y N
d: doblete dd: doblete de dobletes	DCM: diclorometano
DIEA: dietilisopropilamina	DMA: dimetilacetamida
DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio	DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	DME: 1,2-dimetoxietano
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO: sulfóxido de dimetilo
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo	DCC: <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
Dtbpy: 4,4'-di- <i>tert</i> -butilbipiridina	
dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	CE ₅₀ : concentración para la mitad de la eficacia máxima
ELISA: ensayo de inmunoabsorción enzimática	Et y EtOAc: etilo y acetato de etilo
Et ₂ O: éter, éter dietílico	EtOH: etanol
g: gramo	
HATU: hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio	HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución
HRP: peroxidasa de rábano picante	HOBT: hidroxibenzotriazol
h: hora(s)	
LC y LCMS: cromatografía de líquidos y cromatografía de líquidos y espectrometría de masas	L: litro
M: molar	Me: metilo
M como en M+1: masa molecular	M y mM: molar y milimolar
m: multiplete	mAB: anticuerpo monoclonal
MeOD: metanol-d4	MS: espectrometría de masas
MeOH: metanol	MTBE: éter <i>tert</i> -butil metílico
min: minutos	m/z: relación de masa respecto a la carga
mL: mililitro	mm: milímetro
mg: miligramo	mmol, m: milimol, mol
MHz, Hz: megahercio; hercio	N: normal
NMP: <i>N</i> -metilpirrolidona	nM: nanomolar
NMM: <i>N</i> -metilmorfolina	
RMN: espectroscopía por resonancia magnética nuclear	PBST: solución salina tamponada con fosfato con Tween
PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ : complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) con diclorometano	ppm: partes por millón
pM: picomolar	
PhSH: tiofenol	c: cuartete
RIPA: ensayo de radioinmunoprecipitación	
t _R : tiempo de retención	TA: temperatura ambiente
sat: saturado/a	s: singulete
SFC: cromatografía de fluidos supercríticos	SCX: intercambio catiónico fuerte
SPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo	TFA: ácido trifluoroacético
t: triplete	TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCl: cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo	<i>t</i> Bu: <i>tert</i> -butilo
TEA: trietilamina	Tf: triflato
THF: tetrahidrofurano	TLC: cromatografía en capa fina
TMB: tetrametilbencidina	TMSOTf: trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
uL, mL y L: microlitro, mililitro y litro	UV: ultravioleta
p: en peso	
XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo	XPhos Paladaciclo: cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) éter <i>t</i> -butil metílico

Ejemplo biológico 1:

- 5 Se utilizó un ELISA SMN celular para medir los efectos de compuestos de bajo peso molecular sobre la elevación de la proteína SMN. Se sembraron células de una línea celular de mioblastos procedente del modelo en ratón SMNdelta7 (cedido amablemente por Steve Burden, NYU) en una placa de 384 pocillos con una densidad de 3000 células/pocillo y se trataron con los compuestos durante 24 horas. Si prepararon las placas ELISA de captura recubriendo placas de 384 pocillos (Immulon 4HBX) con 0,5 ug/mL de mAb anti-SMN (BD Science, número de catálogo 610647) a 4 °C

durante toda la noche. Las placas se lavaron 5 veces con 110 uL de PBS-Tween (Tween-20 al 0,05 %, PBST), se bloquearon con 100 uL de BSA al 1 % en PBST durante 2 horas y se lavaron (5 veces) con 100 uL de PBST. Después de 24 horas de tratamiento con el compuesto las células se lisaron en un tampón RIPA modificado, en hielo durante 1 hora. A continuación, se añadieron 20 uL de lisado y 20 uL de BSA al 1 % a las placas ELISA de captura y se incubaron a 4 °C durante toda la noche. Las placas se lavaron (5 veces) con PBST y a continuación se incubaron con una disolución 1:100 de anticuerpo policlonal de conejo primario anti-SMN (Santa Cruz, número de catálogo SC-15320) a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavaron posteriormente (5 veces) con 110 uL de PBST. Después de esto se añadió 1:100 el anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de conejo-ligado a HRP (Cell Signaling, número de catálogo 7074). A continuación, las placas se lavaron con PBST y se incubaron con 40 uL de sustrato TMB (Cell Signaling, número de catálogo 7004L) a temperatura ambiente durante 1-10 minutos con agitación. La reacción se detuvo mediante la adición de 40 uL de solución de parada (Cell signaling, número de catálogo 7002L) y la absorción se midió 450 nm. Los datos se presentan como factor de activación respecto al control de DMSO y CE₅₀.

Condición 1 del ensayo ELISA: intervalo de concentración del compuesto 20 nM - 10 uM; condición 2 del ensayo ELISA: concentración del compuesto 100 pM - 10 uM.

Tabla de actividad: Datos generados en el Ejemplo biológico 1 utilizando las condiciones 1 o 2 de ELISA.

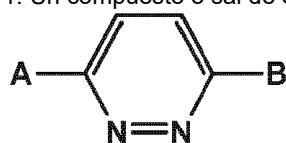
Ejemplo o ejemplo de referencia	Factor de actividad de SMN, CE ₅₀	Condición de ELISA	Ejemplo o ejemplo de referencia	Factor de actividad de SMN, CE ₅₀	Condición de ELISA
1-1	2,62, 810 nM	2	23-1	2,32, 3,65 uM	2
1-2	2,40, 600 nM	2	24-1	3,14, 16 nM	2
1-3	2,45, 726 nM	2	24-2	2,33, 157 nM	2
1-4	2,05, 90 nM	1	24-3	2,75, 120 nM	2
1-5	2,50, 650 nM	1	24-4	3,06, 16 nM	2
1-6	2,00, 2,44 uM	1	24-5	2,99, 47 nM	2
1-7	2,07, 1,55 uM	1	24-6	2,39, 6 nM	2
1-8	2,18, 320 nM	1	24-7	2,57, 31 nM	2
1-9	2,81, 398 nM	2	24-8	2,39, 7 nM	2
1-10	2,75, 1,1 uM	2	24-9	2,65, 338 nM	2
1-11	2,67, 3,90 uM	2	24-10	3,14, 113 nM	2
1-12	2,54, 367 nM	2	24-11	2,54, 133 nM	2
1-13	2,22, 661 nM	2	24-12	2,80, 70 nM	2
1-14	3,13, 252 nM	2	25-1	2,58, 84 nM	2
1-15	2,93, 197 nM	2	25-2	3,44, 8 nM	2
1-16	2,28, 2,98 uM	2	25-3	2,39, 119 nM	2
1-17	2,37, 926 nM	2	25-4	2,30, 199 nM	2
1-18	2,69, 1,13 uM	1	25-5	2,36, 96 nM	2
1-19	3,10, 740 nM	1	25-6	2,16, 107 nM	2
1-20	3,04, 470 nM	1	26-1	3,18, 14 nM	2
1-21	2,49, 630 nM	1	26-2	2,61, 97 nM	2
1-22	2,71, 867 nM	2	26-3	2,70, 47 nM	2
2-1	2,68, 1,37 uM	1	26-4	2,22, 649 nM	2
2-2	2,37, 1,03 uM	1	26-5	2,14, 313 nM	2
2-3	2,46, 1,20 uM	1	27-1	2,35, 305 nM	2
3-1	2,31, 10 nM	2	27-2	2,83, 165 nM	2
3-2	2,06, 1,07 uM	1	27-3	2,75, 619 nM	2
3-3	2,48, 64 nM	1	28-1	3,41, 475 nM	2
3-4	2,03, 620 nM	1	29-1	2,49, 113 nM	2
3-5	2,38, 100 nM	1	30-1	2,99, 8 nM	2
3-6	3,01, 110 nM	2	30-2	2,98, 62 nM	2
3-7	2,67, 4,53 uM	1	31-1	3,03, 200 nM	2
3-8	2,72, 1,58 uM	2	32-1	2,67, 125 nM	2
3-9	2,88, 323 nM	2	32-2	2,49, 396 nM	2
3-10	2,53, 855 nM	2	32-3	2,44, 201 nM	2
3-11	2,47, 220 nM	2	32-4	2,09, 168 nM	2
3-12	2,70, 129 nM	1	32-5	2,52, 231 nM	2
4-1	2,53, 148 nM	2	32-6	2,69, 92 nM	2
5-1	2,97, 54 nM	2	32-7	3,27, 551 nM	2
6-1	2,04, 630 nM	2	32-8	2,61, 433 nM	2
7-1	2,54, 2,73 uM	1	32-9	2,90, 485 nM	2
8-1	2,72, 280 nM	1	33-1	2,29, 349 nM	2

ES 2 950 450 T3

9-1	2,96, 17 nM	1	34-1	2,80, 7 nM	2
10-1	2,99, 31 nM	2	34-2	2,49, 2 nM	2
11-1	2,79, 23 nM	2	34-3	2,56, 27 nM	2
12-1	3,13, 4 nM	2	34-4	2,34, 37 nM	2
13-1	3,46, 20 nM	2	34-5	2,75, 56 nM	2
14-1	2,98, 4 nM	2	35-1	2,79, 27 nM	2
15-1	2,90, 14 nM	2	35-2	2,84, 10 nM	2
16-1	2,66, 77 nM	2	35-3	2,62, 11 nM	2
16-2	3,21, 15 nM	2	35-4	2,11, 131 nM	2
16-3	2,39, 625 nM	2	35-5	2,44, 6 nM	2
16-4	2,71, 94 nM	2	35-6	2,21, 51 nM	2
16-5	2,41, 24 nM	2	36-1	2,04, 652 nM	2
17-1	2,58, 339 nM	2	37-1	2,59, 118 nM	2
17-2	2,62, 70 nM	1	38-1	3,17, 60 nM	2
17-3	2,75, 183 nM	2	39-1	2,65, 1026 nM	2
17-4	3,25, 92 nM	2	39-2	3,04, 408 nM	2
17-5	2,78, 2,44 uM	2	40-1	2,58, 79 nM	2
17-6	2,58, 443 nM	2	40-2	2,78, 25 nM	2
17-7	2,50, 617 nM	2	40-3	3,03, 11 nM	2
17-8	2,18, 3,15 uM	2	40-4	2,14, 15 nM	2
17-9	2,63, 1,67 uM	2	40-5	3,59, 17 nM	2
17-10	2,03, 945 nM	2	40-6	2,16, 208 nM	2
17-11	3,01, 665 nM	2	40-7	2,80, 4 nM	2
17-12	3,29, 31 nM	2	40-8	3,18, 16 nM	2
17-13	4,00, 17 nM	2	41-1	2,78, 125 nM	2
18-1	3,07, 296 nM	2	41-2	2,68, 50 nM	2
18-2	1,97, 3,23 uM	2	41-3	3,10, 66 nM	2
18-3	1,95, 660 nM	1	41-4	3,29, 80 nM	2
18-4	2,84, 388 nM	2	41-5	2,88, 175 nM	2
18-5	2,66, 151 nM	2	41-6	2,67, 10 nM	2
18-6	2,54, 268 nM	2	41-7	2,87, 7 nM	2
18-7	2,67, 2,66 uM	2	41-8	3,18, 62 nM	2
18-8	2,32, 983 nM	2	41-9	4,2, 72 nM	2
18-9	1,93, 1,18 uM	1	41-10	2,80, 59 nM	2
18-10	2,55, 386 nM	2	41-11	2,78, 12 nM	2
18-11	2,53, 320 nM	2	41-12	2,92, 103 nM	2
18-12	2,62, 792 nM	2	41-13	3,50, 308 nM	2
18-13	2,28, 1,24 uM	2	41-14	3,21, 84 nM	2
18-14	2,62, 17 nM	1	41-15	2,56, 145 nM	2
18-15	2,30, 714 nM	2	41-16	2,30, 62 nM	2
18-16	3,25, 227 nM	2	41-17	2,88, 170 nM	2
18-17	2,85, 158 nM	2	41-18	2,44, 17 nM	2
18-18	2,57, 56 nM	2	41-19	2,62, 17 nM	2
19-1	2,77, 477 nM	2	41-20	2,63, 32 nM	2
19-2	2,73, 402 nM	2	42-1	2,28, 117 nM	2
19-3	2,19, 155 nM	2	42-2	2,06, 26 nM	2
19-4	2,47, 25 nM	2	42-3	2,92, 99 nM	2
19-5	2,58, 402 nM	2	42-4	2,41, 853 nM	2
19-6	2,33, 40 nM	2	42-5	3,22, 202 nM	2
19-7	3,07, 37 nM	2	42-6	2,49, 66 nM	2
20-1	2,75, 18 nM	2	42-7	2,51, 55 nM	2
20-2	2,79, 4 nM	2	42-8	2,82, 756 nM	2
20-3	3,42, 8 nM	2	42-9	2,85, 15 nM	2
20-4	2,32, 310 nM	1	42-10	3,10, 57 nM	2
20-5	2,66, 6 nM	2	42-11	3,37, 239 nM	2
20-6	2,18, 50 nM	2	43-1	3,04, 40 nM	2
20-7	2,75, 7 nM	2	43-2	2,54, 58 nM	2
20-8	2,61, 30 nM	2	43-3	2,39, 19 nM	2
20-9	2,44, 176 nM	2	43-4	2,94, 41 nM	2
21-1	2,35, 959 nM	2	43-5	2,29, 159 nM	2
21-2	2,69, 206 nM	2	43-6	2,32, 156 nM	2
22-1	2,68, 39 nM	2	43-7	2,42, 156 nM	2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la Fórmula (I)

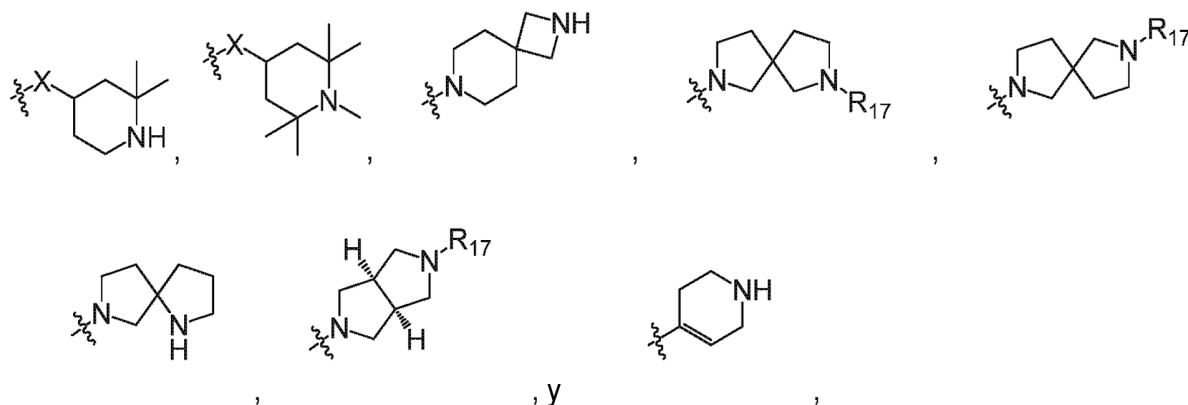


(I)

5 donde

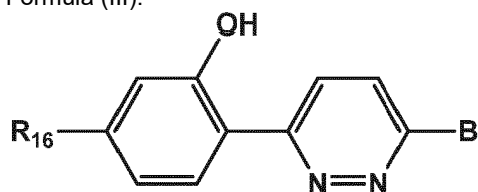
A es 2-hidroxifenilo que está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, ciano, halógeno, amino, mono- y di-alquil C₁-C₄amino, heteroarilo y alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxilo o amino, donde el heteroarilo tiene 5 o 6 átomos anulares, 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados entre N, O y S y está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, mono- y di-alquil C₁-C₄amino, hidroxialquil C₁-C₄amino, hidroxialquil C₁-C₄alquilo, heterociclo de 4-7 miembros-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄ y mono- y di-alquil C₁-C₄aminoalquilo C₁-C₄.

B se selecciona del grupo que consiste en



donde X es O o N(Me); y
R₁₇ es hidrógeno o metilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal de este, cuyo compuesto está representado por la Fórmula (III):

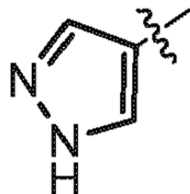


(III)

donde R₁₆ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno anular y 0 o 1 heteroátomos anulares adicionales seleccionados entre N, O o S, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄.

3. El compuesto, o sal de este, de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es -O-:

4. Un compuesto o sal de este, de acuerdo con la reivindicación 2, donde R₁₆ es:



5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con la deficiencia de SMN.
9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la afección relacionada con la deficiencia de SMN es atrofia muscular espinal.
10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la atrofia muscular espinal es de tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman).
11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la atrofia muscular espinal es de tipo II (forma intermedia crónica).
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la atrofia muscular espinal es de tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander o atrofia muscular espinal juvenil).
13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la atrofia muscular espinal es de tipo IV con inicio en la edad adulta.