

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 944 545**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5025 (2010.01)
C07D 513/14 (2014.01)
A61P 7/08 (2010.01)
A61P 7/06 (2010.01)
A61P 35/00 (2010.01)
A61P 3/10 (2010.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2018 PCT/US2018/000129**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019 WO19035865**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2018 E 18766400 (8)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2023 EP 3668512**

(54) Título: **Moduladores de piruvato quinasa y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

15.08.2017 WO PCT/CN2017/097496
18.05.2018 US 201862673526 P
18.05.2018 US 201862673533 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2023

(73) Titular/es:

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
88 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

(72) Inventor/es:

CIANCHETTA, GIOVANNI;
KUNG, CHARLES;
LIU, TAO;
PADYANA, ANIL, KUMAR;
SUI, ZHIHUA;
CAI, ZHENWEI;
CUI, DAWEI y
JI, JINGJING

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 944 545 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

Moduladores de piruvato quinasa y uso de los mismos

5 Antecedentes

La piruvato quinasa (PK) es una enzima metabólica que convierte el fosfoenolpiruvato en piruvato durante la glucólisis. Existen cuatro isoformas de la PK en mamíferos: las isoformas L y R (del gen PKLR) se expresan en el hígado y los glóbulos rojos respectivamente, y el gen PKM codifica dos variantes de empalme, la isoforma M1 que se expresa en la mayoría de los tejidos adultos y la Isoforma M2 que se expresa durante el desarrollo embrionario y en algunos tejidos adultos, incluido el riñón y las células madre hematopoyéticas. Muchas células tumorales también expresan PKM2. Esta isoforma tetrámera regulada alostéricamente está intrínsecamente diseñada para regular por disminución su actividad, a través de la modificación postraduccional, la modulación alostérica por ligandos moléculas pequeñas, incluidos algunos aminoácidos, y por la disociación de subunidades (en la forma dimérica), lo que da como resultado una inhibición parcial de la glucólisis en la última etapa. Esto acumula intermedios glucolíticos aguas arriba como una fuente de carbono anabólico para la síntesis de lípidos y ácidos nucleicos, mientras que la reasociación de PKM2 en el tetramero activo repone el estado catabólico normal como retroalimentación después de la división celular (*Protein Sci.* noviembre de 2010; 19(11): 2031-2044). La modulación (p. ej., inhibición o activación) de PKM2 puede ser eficaz en el tratamiento de una serie de trastornos, p. ej., cáncer, obesidad, enfermedades diabéticas (p. ej., nefropatía diabética (DN)), enfermedad arterial coronaria (CAD), síndrome de Bloom (BS), afecciones autoinmunitarias y enfermedades dependientes de la proliferación (p. ej., hiperplasia prostática benigna (HPB)). Jiang, J.-K. et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 3387-3393 se refiere a activadores de PKM2 basados en un armazón de tieno[3,2-*b*]pirrol[3,2-*d*]piridazinona sustituido.

Resumen

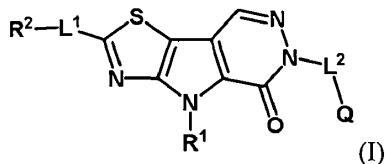
25

En el presente documento se describen métodos para modular la actividad de la piruvato quinasa M2 (PKM2) en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V-a), (V-b), (VI) o (IX) (denominados colectivamente en el presente documento "fórmulas (I)-(IX)") o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un compuesto de fórmulas (I'), (II'), (III'), (IV'), (V'), (denominados colectivamente en el presente documento fórmulas (I')-(V')" o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que regulan enzimas PKM2, de tipo natural y/o mutante (tales como las descritas en el presente documento).

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

En una realización, la invención proporciona un método para modular la actividad de la piruvato quinasa M2 (PKM2) en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

40



en donde Q, R¹, R², L¹, L² y Q son como se definen en el presente documento.

45 En una realización, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 y las Figuras 1A-1C, 2A-2C y 3.

También se proporciona un método para modular la actividad de la piruvato quinasa M2 (PKM2) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (I)-(IX) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un compuesto de fórmulas (I')-(V') o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 En otra realización, se proporciona un método para modular (p. ej., aumentar o disminuir) el nivel de actividad de la PKM2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto o una composición descrita en el presente documento se usa para mantener la PKM2 en su conformación activa o activar la actividad de piruvato quinasa en células en proliferación como medio para desviar metabolitos de glucosa hacia procesos catabólicos en lugar de anabólicos en el paciente. En ciertas realizaciones, el método proporcionado aumenta el nivel de (es decir, activa) la actividad de la PKM2 en el sujeto. En ciertas realizaciones, el método proporcionado reduce el nivel de actividad de PKM2 en el sujeto.

60

En otra realización, se proporciona un método para modular (p. ej., aumentar o disminuir) el nivel de glucosa en plasma

en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En ciertas realizaciones, el método proporcionado aumenta el nivel de glucosa en plasma en el sujeto. En ciertas realizaciones, el método proporcionado reduce el nivel de glucosa en plasma en el sujeto.

- 5 En otra realización, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. P. ej., este método puede inhibir el crecimiento de una célula transformada, p. ej., una célula cancerosa o, en general, inhibir el crecimiento en una célula dependiente de PKM2 que experimenta glucólisis aeróbica.
- 10 En otra realización, se proporciona un método para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad o trastorno asociado con la función de PKM2 que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. En cierta realización, el método comprende además identificar o seleccionar un sujeto que se beneficiaría de la modulación (p. ej., activación) de la PKM2 y/o glucosa en plasma. Por ejemplo, el paciente puede identificarse basándose en el nivel de actividad de la PKM2 en una célula del paciente para el 15 tratamiento del cáncer asociado con la función de la PKM2. En otra realización, el paciente seleccionado es un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad identificado en el presente documento, p. ej., un trastorno caracterizado por el crecimiento o proliferación celular no deseado. En ciertas realizaciones, la enfermedad es un trastorno neoplásico. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer, obesidad, una enfermedad diabética (p. ej., nefropatía diabética (DN)), aterosclerosis, reestenosis, enfermedad arterial coronaria (CAD), síndrome de Bloom (BS), hiperplasia 20 prostática benigna (HPB) o una enfermedad autoinmunitaria. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad diabética. En ciertas realizaciones, la enfermedad diabética es nefropatía diabética (DN). En ciertas realizaciones, la enfermedad es enfermedad arterial coronaria (CAD).

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende el mismo en cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente. En una realización, se proporciona un compuesto descrito en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende el mismo para usar en cualquiera de los métodos de la invención descritos anteriormente. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición 30 farmacéutica que comprende el mismo para la fabricación de un medicamento para cualquiera de los métodos de la invención descritos.

Breve descripción de las figuras

35 Las Figuras 1A-1C son listas de las estructuras de otros compuestos de ejemplo usados en los métodos de la invención. Las Figuras 2A-2C son listas de las estructuras de otros compuestos de ejemplo usados en los métodos de la invención. La Figura 3 es una lista de las estructuras de otros compuestos de ejemplo usados en los métodos de la invención. 40 La Figura 4 muestra la síntesis de compuestos intermedios de ejemplo usados en los Ejemplos 1-10.

Descripción detallada de la invención

45 Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento, que se utilizan en los métodos de la invención, pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, 50 incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse por síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, 55 NY, 1962); y Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, reemplazo de ¹⁹F con ¹⁸F, o el reemplazo de ¹²C con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de la descripción. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

60 Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden representar en múltiples formas tautómeras, en tales casos, incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque pueda estar representada solo una sola forma tautómera (p. ej., la alquilación de un sistema de anillo

- puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios; todos estos productos de reacción están expresamente incluidos). Todas las formas isoméricas de dichos compuestos están expresamente incluidas. Si un tautómero de un compuesto es aromático, este compuesto es aromático. De manera similar, si un tautómero de un sustituyente es un heteroarilo, este sustituyente es heteroarilo.
- 5 El término "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃) (p. ej., n-propilo, isopropilo), butilo (C₄) (p. ej., n-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo), pentilo (C₅) (p. ej., n-pentilo, 3-pantanilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, amilo terciario) y hexilo (C₆) (p. ej., n-hexilo). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo está independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes (p. ej., halógeno, tal como F). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es -alquilo C₁₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es -alquilo C₁₋₁₀ sustituido.
- 10 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un halógeno, p. ej., fluoro, bromo, cloro o yodo e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazados por halógeno (p. ej., perfluoroalquilo). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₈").
- 15 El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un radical -O-alquilo. P. ej., con entre 1 y 6 átomos de carbono.
- 20 El término "ariloxi" se refiere a un radical -O-arilo. En algunas realizaciones, el grupo ariloxi es fenoxi.
- "Hidroxialquilo" o "hidroxilalquilo" puede incluir estructuras de alquilo que están sustituidas con uno o más grupos hidroxilo.
- 25 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, que además incluye al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertados entre átomos de carbono adyacentes) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En ciertas realizaciones, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("heteroalquilo C₁₋₁₀"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un grupo heteroalquilo C₁₋₁₀. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un grupo heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido.
- 30 El término "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquenilo está independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un -alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un -alquenilo C₂₋₁₀ sustituido. En un grupo alquenilo, un doble enlace C=C puede ser un enlace doble (E) o (Z).
- 35 El término "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4 enlaces triples) ("alquinilo C₂₋₁₀").
- 40 Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄), pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo está independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un -alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un -alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.
- 45 El término "carbociclico" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o trícíclico o policíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₁₄") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. Los grupos carbociclicos incluyen sistemas de anillos completamente saturados (p. ej., cicloalquilos) y sistemas de anillos parcialmente saturados. En algunas realizaciones, el grupo carbociclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₁₀").
- 50 El término "cicloalquilo" como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarburos saturados cíclicos, bicíclicos, trícíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 14 carbonos que contienen el número indicado de anillos y átomos de carbono (por ejemplo, un cicloalquilo monocíclico C_{3-C14}, bicíclico C_{4-C14}, trícíclico C_{5-C14} o policíclico C_{6-C14}). En algunas realizaciones, "cicloalquilo" es un cicloalquilo monocíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). En algunas realizaciones, "cicloalquilo" es un cicloalquilo bicíclico. Los ejemplos de cicloalquilos bicíclicos incluyen biciclo[1.1.0]butano (C₄), biciclo[1.1.1]pentano (C₅), espiro[2.2]pentano (C₅), biciclo[2.1.0]pentano (C₅), biciclo[2.1.1]hexano (C₆), biciclo[3.3.3]undecano (C₁₁), decahidronaftaleno (C₁₀), biciclo[4.3.2]undecano (C₁₁), espiro[5.5]undecano (C₁₁) y biciclo[4.3.3]dodecano (C₁₂). En algunas realizaciones, "cicloalquilo" es un cicloalquilo trícíclico. Los ejemplos de cicloalquilos trícíclicos incluyen adamantina (C₁₂). A menos que se especifique lo contrario,

cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₄ sustituido.

- 5 El término "heterociclico" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroárbol se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclico de 3-14 miembros"). En los grupos heterociclico que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclico puede ser monocíclico ("heterociclico monocíclico") o policíclico (p. ej., un sistema de anillos condensados, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclico bicíclico") o un sistema tricíclico ("heterociclico tricíclico")), y puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos de heterociclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclico" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heterociclico, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclico en donde el punto de unión está en el anillo de carbociclico o heterociclico, o sistemas de anillos en donde el anillo heterociclico, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo de heterociclico y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo de heterociclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclico está independientemente no sustituido (un "heterociclico no sustituido") o sustituido (un "heterociclico sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclico es un heterociclico de 3-14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclico es un heterociclico de 3-14 miembros sustituido. En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillos no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroárbol se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclico de 5-10 miembros").
- 10
- 15
- 20
- 25

Ejemplos de grupos heterociclico incluyen aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, pirrol-2,5-dina, dioxolanilo, oxatiolanilo, ditiolanilo, triazolinilo, oxadiazolinilo, tiadiazolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo, triazinanilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, azocanilo, oxezanilo, tiocanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrolo[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropiranilo[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico o tricíclico) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; p. ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; p. ej., naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; p. ej., antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de arilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclico o heterociclico en donde el radical o punto de unión está en el anillo de arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos de arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo está independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆₋₁₄ sustituido.

40

45

50

"Arilalquilo" o "aralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde el punto de unión está en el resto alquilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, bencidrilo y tritilo.

55 El término "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 (p. ej., que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) monocíclico o policíclico de 5-14 miembros (p. ej., bicíclico, tricíclico) que tienen átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroárbol se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-6 heteroátomos. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser un sistema de anillo de heteroarilo tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-9 heteroátomos. En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en donde el anillo de heteroarilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclico o heterociclico en donde el punto de unión está en el anillo de heteroarilo y, en tales casos, el número de

60

65

miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo de heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de heteroarilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo de arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclicos condensados (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo policíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, el anillo que lleva un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (p. ej., 5-indolilo). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo monocíclico de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos bicíclico de 8-12 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-6 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo está independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benziazolilo, bencisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilfenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

"Heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, en donde el punto de unión está en el resto alquilo.

El término "saturado" se refiere a un resto que no contiene un doble o triple enlace, es decir, el resto solo contiene enlaces simples.

Poner el sufijo "-eno" a un grupo indica que el grupo es un resto divalente, p. ej., alquieno es el resto divalente de alquilo, alquenieno es el resto divalente de alquenilo, alquinieno es el resto divalente de alquinilo, heteroalquieno es el resto divalente de heteroalquilo, heteroalquenieno es el resto divalente de heteroalquenilo, heteroalquinieno es el resto divalente de heteroalquinilo, carbociclicheno es el resto divalente de carbociclico, el heterociclicheno es el resto divalente de heterociclico, arileno es el resto divalente de arilo y el heteroarileno es el resto divalente de heteroarilo.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a estar sustituido o no sustituido. En general, el término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se reemplaza con un sustituyente permitido, p. ej., un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no sufre transformación espontánea, tal como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente (p. ej. alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo monocíclico o bicíclico y heterociclico monocíclico o bicíclico), en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando está sustituida más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, e incluye cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que dé como resultado la formación de un compuesto estable. La presente descripción contempla todas y cada una de dichas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta descripción, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisface las valencias de los heteroátomos y da como resultado la formación de un resto estable. No se pretende que la descripción esté limitada de ninguna manera por los ejemplos de sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "acilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula general -C(=O)R^{X1}, -C(=O)OR^{X1}, -C(=O)-O-C(=O)R^{X1}, -C(=O)SR^{X1}, -C(=O)N(R^{X1})₂, -C(=S)R^{X1}, -C(=S)N(R^{X1})₂ y -C(=S)S(R^{X1}), -C(=NR^{X1})R^{X1}, -C(=NR^{X1})OR^{X1}, -C(=NR^{X1})SR^{X1} y -C(=NR^{X1})N(R^{X1})₂, en donde R^{X1} es hidrógeno; halógeno; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₁₀ cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquenilo C₂₋₁₀ cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquinilo C₂₋₁₀ sustituido o no sustituido; arilo C₆₋₁₂ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cuando la valencia lo permita. Los grupos acilo de ejemplo incluyen aldehídos (-CHO), ácidos carboxílicos (-CO₂H), cetonas, haluros de acilo, ésteres, amidas, carbonatos y ureas.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno, en un átomo de oxígeno o en un átomo de azufre es un grupo protector de nitrógeno, un grupo protector de oxígeno o un grupo protector de azufre, respectivamente. Los grupos protectores de nitrógeno, oxígeno y azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, metilcarbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (BOC o Boc), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de N'-p-toluenosulfonilaminoacilo,

Los grupos protectores de oxígeno y azufre de ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxy)metilo (p-AOM), tetrahidropiranilo (THP), metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts).

A la expresión "grupo saliente" se le da su significado ordinario en la técnica de la química orgánica sintética y se refiere a un átomo o un grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógeno (tal como F, Cl, Br o I (yodo)), alcoxcarboniloxi, ariloxicarboniloxi, alcanosulfoniloxi, arenosulfoniloxi, alquilcarboniloxi (p. ej., acetoxi), un éster de ácido sulfónico, tal como toluenosulfonato (tosilato, -OTs), metanosulfonato (mesilato, -OMs), p-bromobencenosulfoniloxi (brosilato, -OBs), -OS(=O)₂(CF₂)₃CF₃ (nonaflato, -ONf), o trifluorometanosulfonato (triflato, -OTf).

Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a todas y cada una de las sales, y abarca las sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos conocidos en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Los términos "composición" y "formulación" se usan indistintamente.

Un "sujeto" para el que se contempla la administración se refiere a un ser humano (es decir, hombre o mujer de cualquier grupo de edad, p. ej., sujeto pediátrico (p. ej., bebé, niño o adolescente) o sujeto adulto (p. ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) o animal no humano. En ciertas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (p. ej., primate (p. ej., macaco cangrejero o macaco rhesus), mamífero comercialmente relevante (p. ej., vaca, cerdo, caballo, oveja, cabra, gato o perro), o aves (p. ej., ave comercialmente relevante, tal como pollo, pato, ganso o pavo)). En ciertas realizaciones, el animal no humano es un pez, reptil o anfibio. El animal no humano puede ser un macho o hembra en cualquier etapa de desarrollo. El animal no humano puede ser un animal transgénico o un animal modificado genéticamente. En ciertas realizaciones, el sujeto es un paciente. El término "paciente" se refiere a un sujeto humano que necesita tratamiento de una enfermedad. En ciertas realizaciones, el término "paciente" es un adulto humano mayor de 18 años que necesita tratamiento de una enfermedad. En ciertas realizaciones, el término "paciente" es un niño humano de no más de 18 años que necesita el tratamiento de una enfermedad. En ciertas realizaciones, el paciente no recibe transfusión de modo regular (p. ej., haber tenido no más de 4 episodios de transfusión en el período de 12 meses). En ciertas realizaciones, el paciente recibe transfusiones de modo regular (p. ej., ha tenido al menos 4 episodios de transfusiones en el período de 12 meses).

El término "administra", "administrar" o "administración" se refiere a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto descrito en el presente documento, o una composición del mismo, en o sobre un sujeto.

5 Los términos "tratamiento", "trata" y "tratar" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado o se hayan observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad (es decir, tratamiento terapéutico). En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la
10 enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un sujeto susceptible antes de la aparición de los síntomas (es decir, tratamiento profiláctico) (p. ej., a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de la exposición a un patógeno). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia. En ciertas realizaciones, el tratamiento incluye retrasar el inicio de al menos un síntoma del trastorno durante un período de tiempo.

15 Los términos "afección", "enfermedad" y "trastorno" se usan indistintamente.

Un "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento puede variar
20 dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se trata, el modo de administración y la edad y la salud del sujeto. En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es para generar una respuesta de hemoglobina del sujeto de $\geq 1,5$ g/dl de aumento en la concentración de Hb desde el valor inicial. La concentración de Hb inicial del sujeto es el promedio de todas las concentraciones de Hb disponibles antes del tratamiento con el
25 compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es para generar una respuesta de hemoglobina del sujeto de $\geq 1,0$ g/dl de aumento en la concentración de Hb desde el valor inicial. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es para generar una respuesta de hemoglobina del sujeto de $\geq 2,0$ g/dl de aumento en la concentración de Hb desde el valor inicial. En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz es la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento en una sola dosis. En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz son las cantidades combinadas de un compuesto descrito en el
30 presente documento en dosis múltiples.

A "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros tratamientos, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora el tratamiento global, reduce o evita los síntomas, signos o causas de la afección y/o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para provocar una activación medible de PKM2 de tipo natural o mutante. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para regular (p. ej., reducir) la glucosa en plasma en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para producir una eficacia medible para tratar una enfermedad proliferativa (p. ej., cáncer, una enfermedad autoinmunitaria). En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para producir una eficacia medible para tratar y/o prevenir una enfermedad diabética (p. ej., DN). En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para producir una eficacia medible para tratar y/prevenir la CAD.

El término "activador" como se usa en el presente documento significa un agente que aumenta (de forma medible) la actividad de una piruvato quinasa (p. ej., PKM2) o hace que la actividad de la piruvato quinasa (p. ej., PKM2) aumente a un nivel que es mayor que los niveles basales de actividad de la PKM2. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto causado por un ligando natural (p. ej., FBP). El efecto activador causado por un compuesto proporcionado en el presente documento puede ser de la misma, mayor o menor magnitud que el efecto de activación causado por un ligando natural, pero se produce el mismo tipo de efecto. Un compuesto proporcionado en el presente documento puede evaluarse para determinar si es un activador midiendo directa o indirectamente la actividad de la piruvato quinasa cuando se somete a dicho compuesto. La actividad de un compuesto proporcionado en el presente documento se puede medir, por ejemplo, frente a una sustancia de control. En algunos casos, la actividad medida del compuesto de ensayo es para la activación de la PKM2. La actividad de la PKM2 se puede medir, por ejemplo, vigilando la concentración de un producto tal como ATP o los niveles de un cofactor tal como NADH usado en un sistema de ensayo de enzimas acopladas (véase PCT/US2010/040486).

60 El término "inhibidor" como se usa en el presente documento significa un agente que retarda, detiene, disminuye o inactiva (de forma medible) la actividad enzimática de una piruvato quinasa (p. ej., PKM2) para disminuir a un nivel que es menor que los niveles o actividad basales de las piruvato quinasas (p. ej., PKM2).

65 La expresión "ex vivo" en referencia a un método como se usa en el presente documento significa que el método tiene lugar fuera de un organismo. Por ejemplo, se puede extraer una célula o un tejido del organismo para ponerlo en contacto con uno o más compuestos proporcionados en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

o una composición farmacéutica de los mismos, opcionalmente en condiciones controladas artificialmente (p. ej., temperatura).

La expresión "in vitro" en referencia a un método como se usa en el presente documento significa que el método tiene lugar fuera de un organismo y está contenido dentro de un entorno artificial. Por ejemplo, se puede extraer una célula o un tejido del organismo para ponerlo en contacto con uno o más compuestos proporcionados en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo, en un entorno artificial contenido (p. ej., un sistema de cultivo), tal como en un tubo de ensayo, en un cultivo, en un matraz, en una placa de microtitulación, en una placa de Petri, y similares.

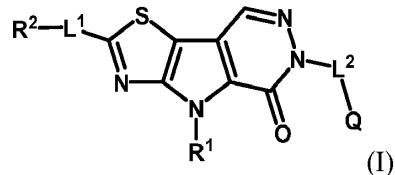
10

Compuestos

En el presente documento se describen métodos relacionados con compuestos y composiciones farmacéuticas que modulan la PKM2, y el uso de estos compuestos y composiciones farmacéuticas para estos métodos. Específicamente, estos métodos incluyen un método para modular la actividad de la piruvato quinasa M2 (PKM2) en un sujeto, un método para modular (p. ej., aumentar o disminuir) el nivel de actividad de la PKM2 en un sujeto que lo necesite, un método para modular (p. ej., aumentar o disminuir) el nivel de glucosa en plasma en un sujeto que lo necesite, un método para inhibir la proliferación celular en un sujeto que lo necesita (una célula transformada, p. ej., una célula cancerosa, o generalmente inhibir el crecimiento de una célula dependiente de PKM2 que se somete a glucólisis aeróbica), un método para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad o trastorno asociado con la función de PKM2. En una realización, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento modulan la PKM2 uniéndose a un bolsillo de unión alostérico. En una realización, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento inhiben la PKM2. En una realización, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento activan la PKM2. En una realización, el compuesto descrito en el presente documento es un compuesto de fórmulas (I)-(IX), o un compuesto de fórmulas (I')-(V'), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (I)-(IX), o un compuesto de fórmulas (I')-(V'), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, el compuesto utilizado en los métodos de la invención es un compuesto descrito en la solicitud de patente internacional N.º PCT/CN2017/09496 y solicitudes de patente provisional de EE. UU. N.º 62/673.533 y 62/673.526.

30

En una primera realización de la invención, se proporciona un método para modular la actividad de la piruvato quinasa M2 (PKM2) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:



35

Q es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

40

R¹ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -OR¹, -C(=O)R¹, o un grupo protector de nitrógeno;

45

L¹ es un enlace, alquíleno opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -S-CH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR³C(=O)O-, -OC(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-, -OC(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂O--NR³C(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂NR³-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -S(=O)₂O-, -OS(=O)₂-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR³-, -NR³S(=O)₂-, -S(=O)NR³-, -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³- o -S(=O)(=NR³)-, en donde el punto de unión a R² está en el lado izquierdo;

50

L² es un enlace, alquíleno opcionalmente sustituido, -C(=O)-, -S(=O)₂- o -S(=O)-, en donde el punto de unión a Q está en el lado derecho;

55

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando L¹ es -NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)O-, -NR³C(R⁴)₂-, -NR³S(=O)O-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³S(=O)₂O- o -NR³S(=O)O-, un grupo protector de oxígeno cuando L¹ es -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR³-, -OC(R⁴)₂-, -OS(=O)O-, -OS(=O)NR³-, -OS(=O)NR³-, o -OS(=O)-, o un grupo protector de azufre cuando L¹ es -S-;

60

- cada caso de R³ es independientemente hidrógeno, -OR⁰², alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 5 cada caso de R⁰¹ y R⁰² es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno;
- cada caso de R^{c1} es independientemente alquilo opcionalmente sustituido o -N(R^{cn})₂, en donde cada caso de R^{cn} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o un grupo protector de nitrógeno; y
- 10 10 cada caso de R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 15 En una segunda realización de la invención, se proporciona un método para modular el nivel de glucosa en plasma en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fórmula (I) es como se define en la primera realización.
- En una tercera realización de la invención, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular en un sujeto que
- 20 20 padece o es susceptible de padecer una enfermedad o trastorno asociado con la función de la PKM2 que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fórmula (I) es como se define en la primera realización.
- En una cuarta realización de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad
- 25 25 anómala de la PKM2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fórmula (I) es como se define en la primera realización.
- En una quinta realización de la invención, se proporciona un método según la cuarta realización como se describe
- 30 30 anteriormente, en donde la enfermedad es una enfermedad proliferativa.
- En una sexta realización de la invención, se proporciona un método según la cuarta realización como se describe
- anteriormente, en donde la enfermedad es cáncer, obesidad, una enfermedad diabética (p. ej., nefropatía diabética (DN)),
- 35 35 aterosclerosis, reestenosis, enfermedad arterial coronaria (CAD), síndrome de Bloom (BS), hiperplasia prostática benigna (HPB) o una enfermedad autoinmunitaria.
- En una séptima realización de la invención, se proporciona un método para tratar la hiperglucemia en un sujeto que lo
- necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
- 40 40 aceptable del mismo, en donde la fórmula (I) es como se define en la primera realización.
- En una octava realización de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad diabética en un sujeto
- que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal
- farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fórmula (I) es como se define en la primera realización.
- 45 En una novena realización de la invención, se proporciona un método según la octava realización como se describe
- anteriormente, en donde la enfermedad diabética es nefropatía diabética.
- En una décima realización de la invención, se proporciona un método según cualquiera de las realizaciones primera a
- 50 50 novena como se describe anteriormente, en donde el método comprende además identificar un sujeto que se beneficiaría
- de la modulación de la PKM2.
- En una undécima realización de la invención, se proporciona un método según la primera realización como se describe
- anteriormente, en donde la modulación es activación.
- 55 En una duodécima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones
- primera a undécima descritas anteriormente, en donde:
- Q es hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-C₁₂} opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a
- 60 60 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 14 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 14
- miembros opcionalmente sustituido;
- R¹ es hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -haloalquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -alquenilo C_{2-C₆}
- opcionalmente sustituido, -alquinilo C_{2-C₆} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-C₁₂} opcionalmente sustituido,
- heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, -OR⁰¹, -
- 65 C(=O)R^{c1}, o un grupo protector de nitrógeno;

- 5 L¹ es un enlace, alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -S-CH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -NR³- , -NR³C(=O)-, -C(=O)NR³- , -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR³C(=O)O-, -OC(=O)NR³- , -NR³C(=O)NR³- , -OC(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂O-, -NR³C(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂NR³- , -S(=O)₂-, -S(=O)-, -S(=O)₂O-, -OS(=O)₂-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)₂NR³- , -NR³S(=O)₂-, -S(=O)NR³- , -NR³S(=O)-, -NR³S(=O)₂O-, -OS(=O)₂NR³- , -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³- o -S(=O)(=NR³)-, en donde el punto de unión a R² está en el lado izquierdo;
- 10 L² es un enlace, alquíleno C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -C(=O)-, -S(=O)₂- o -S(=O)-, en donde el punto de unión a Q está en el lado derecho;
- 15 R² es hidrógeno, halógeno,- alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -alcoxi C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -cicloalquilo C_{3-C₁₂} opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-C₁₂} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando L¹ es -NR³- , -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)O-, -NR³C(R⁴)₂-, -NR³S(=O)₂-, -NR³S(=O)-, -NR³C(=O)NR³- , -NR³S(=O)₂O- o -NR³S(=O)O-, un grupo protector de oxígeno cuando L¹ es -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR³- , -OC(R⁴)₂-, -OS(=O)-, -OS(=O)₂- , -OS(=O)NR³- , -OS(=O)- o -OS(=O)-, o un grupo protector de azufre cuando L¹ es -S-;
- 20 cada caso de R³ es independientemente hidrógeno, -OR⁰², -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -alquenilo C_{2-C₆} opcionalmente sustituido, -alquinilo C_{2-C₆} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{2-C₁₂} opcionalmente sustituido, heterociclico C_{3-C₁₂} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-C₁₂} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{5-C₁₂} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 25 cada caso de R⁰¹ y R⁰² es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;
- 30 35 cada caso de R^{c1} es independientemente -alquilo C_{1-C₆} sustituido opcionalmente o -N(R^{cn})₂, en donde cada caso de R^{cn} es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} o un grupo protector de nitrógeno;
- 40 cada caso de R⁴ es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -alquenilo C_{2-C₆} opcionalmente sustituido, -alquinilo C_{2-C₆} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-C₁₂} opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-C₁₂} opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.
- 45 En una decimotercera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a duodécima descritas anteriormente, en donde:
- 50 55 Q es arilo C_{6-C₁₂}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 casos de R^C;
- 60 R¹ se selecciona de hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆}, -haloalquilo C_{1-C₆}, cicloalquilo C_{3-C₇} monocíclico y heterociclico de 3 a 14 miembros, -OR¹, -C(=O)R¹, o un grupo protector de nitrógeno; en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclico está sustituido con 0-3 casos de R^d;
- 65 R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-C₆}, -alcoxi C_{1-C₆}, cicloalquilo C_{3-C₇} monocíclico, cicloalquilo C_{6-C₁₂} bicíclico, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-C₁₂}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 casos de R^e, o un grupo protector de nitrógeno cuando L¹ es -NR³- , -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)O-, -NR³C(R⁴)₂-, -NR³S(=O)₂-, -NR³S(=O)- , -NR³C(=O)NR³- , -NR³S(=O)₂O- o -NR³S(=O)O-, un grupo protector de oxígeno cuando L¹ es -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR³- , -OC(R⁴)₂-, -OS(=O)-, -OS(=O)₂- , -OS(=O)NR³- , -OS(=O)O- o -OS(=O)-, o un grupo protector de azufre cuando L¹ es -S-;
- 70 R³ se selecciona de hidrógeno, -OR⁰², -alquilo C_{1-C₆}, cicloalquilo C_{3-C₇} monocíclico, cicloalquilo C_{6-C₁₂} bicíclico, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-C₁₂}, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 casos de R^f;
- 75 R⁴ se selecciona de hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆}, cicloalquilo C_{3-C₇} monocíclico y heterociclico de 3 a 14 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclico está sustituido con 0-1 casos de R^g;
- 80 L¹ es un enlace, un alquíleno sustituido con 0-3 casos de R^h, -O-, -S-, -S-CH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -NR³- , -NR³C(=O)-, -C(=O)NR³- , -C(=O)-, -OC(-O)-, -C(-O)O-, -NR³C(=O)O-, -OC(=O)NR³- , -NR³C(=O)NR³- , -OC(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂O-, -NR³C(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂NR³- , -S(=O)₂-, -S(=O)-, -S(=O)₂O-, -OS(=O)₂-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)₂NR³- , -NR³S(=O)₂-, -S(=O)NR³- , -NR³S(=O)-, -NR³S(=O)₂O-, -OS(=O)₂NR³- , -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³- o -S(=O)(=NR³)-, en donde el punto de unión a R² está en el lado izquierdo;
- 85 L² es un enlace, un alquíleno sustituido con 0-3 casos de R^h, -C(=O)-, -S(=O)₂- o -S(=O)-, en donde el punto de unión a Q está en el lado derecho;

- 5 cada R^c se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -aminoalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)OH, -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -NH(C=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(=O)(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CN y -NO₂; o dos casos de R^c unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o un heterocicil-C(=O)OH;
- 10 cada R^d se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -NH₂ y -CN;
- 15 cada R^e se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -aminoalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)O(alquilo C₁-C₆), -C(=O)OH, -C(=O)(alquilo C₁-C₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -NH(C=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(=O)(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CN y -NO₂; o dos casos de R^e unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o un heterociclico;
- 20 cada R^f se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, -CN y -NO₂;
- 25 cada R^g se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -OH, NH₂, -CN y NO₂ y;
- 30 35 cada R^h se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -aminoalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)O(alquilo C₁-C₆), -C(=O)OH, -C(=O)(alquilo C₁-C₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -NH(C=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(=O)(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CN y -NO₂, S(=O)₂ariilo, S(=O)₂heteroarilo y =NOH o dos casos de R^{cn} unidos al mismo átomo de carbono o a átomos adyacentes, se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o un heterociclico.
- 40 En una decimocuarta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimotercera como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto representado por la fórmula (II):
- (II)
- 45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde:
- 50 55 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, alquilo opcionalmente sustituido, -OR^{o3}, -N(Rⁿ¹)₂, -C(=O)N(Rⁿ¹)₂ o -C(=O)R^{c2}, o R^a y R^b se pueden considerar junto con el átomo de carbono para formar cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido;
- 60 65 cada caso de Rⁿ¹ es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 70 75 cada caso de R^{o3} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno; y
- 80 85 cada caso de R^{c2} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- 90 95 en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a duodécima.
- 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8

- primera a decimocuarta como se describe anteriormente, en donde L¹ es alquíleno C₁₋₆ sustituido con R^j y R^k;
- en donde cada caso de R^j y R^k se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OR^{o7}, -N(Rⁿ⁵)₂, -N(Rⁿ⁵)C(=O)R^{c5}, -C(=O)N(Rⁿ⁵)₂, -C(=O)R^{c5}, -C(=O)OR^{o7} -SR^{is}, -S(=O)₂R^{is}, o -S(=O)R^{is}, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido; o R^j y R^k se pueden considerar junto con el átomo de carbono para formar C=O, C=NRⁱⁿ, un anillo de cicloalquilo monocíclico C_{3-C₆} opcionalmente sustituido o un anillo de heterociclico monocíclico C_{3-C₆} opcionalmente sustituido;
- 5 cada uno de Rⁿ⁵ y Rⁱⁿ es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -OR^{o8}, o un grupo protector de nitrógeno;
- 10 cada caso de R^{o7} es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;
- 15 cada caso de R^{c5} es independientemente -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido; y
- 20 cada caso de R^{is} es independientemente -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre; y
- en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta.
- 25 En una decimoséptima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta como se describe anteriormente, en donde el compuesto representado por la fórmula (I'):
- (I')
- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:
- 30 R¹ es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclico opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, -OR^{o1}, -C(=O)R^{c1}, o un grupo protector de nitrógeno; en donde:
- 35 R^{o1} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno;
- 35 R^{c1} es alquilo opcionalmente sustituido o -N(R^{cn})₂, en donde cada caso de
- 40 R^{cn} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o un grupo protector de nitrógeno;
- 40 R² y Q son cada uno independientemente un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;
- 45 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, un alquilo opcionalmente sustituido, -OR^{o3}, -N(Rⁿ¹)₂, -C(=O)N(Rⁿ¹)₂ o -C(=O)R^{c2}; o alternativamente R^a y R^b pueden considerarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heterociclico opcionalmente sustituido; en donde:
- 45 cada caso de Rⁿ¹ es independientemente hidrógeno, un -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 50 R^{o3} es hidrógeno, un -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno; y
- 50 R^{c2} es un -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido; y
- 55 R^j y R^k son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, -CN, -OR^{o7}, -N(Rⁿ⁵)₂, -N(Rⁿ⁵)C(=O)R^{c5}, -C(=O)N(Rⁿ⁵)₂, -C(=O)R^{c5}, -C(=O)OR^{o7}, -SR^{is}, -S(=O)₂R^{is}, -S(=O)R^{is}, o un -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido; o alternativamente R^j y R^k se pueden considerar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C=O, un anillo de cicloalquilo monocíclico C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, o un anillo de heterociclico monocíclico C_{3-C₆} opcionalmente sustituido; en donde:
- 55 cada caso de Rⁿ⁵ es independientemente hidrógeno, un -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, -OR^{o8}, o un grupo protector de nitrógeno, en donde R^{o8} es hidrógeno, un -alquilo C_{1-C₆} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de

oxígeno;

cada caso de R^7 es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

5

cada caso de R^{c5} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

cada caso de R^{ls} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre.

10

En una decimoctava realización de la invención, se proporciona un método según la decimoséptima realización como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por R² está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono del anillo sustituible con R^p y opcionalmente sustituido en cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible con Rⁿ⁶; en donde:

15

cada caso de R^p es independientemente hidrógeno, un halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclico opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o6}, -SR^{s2}, -N(Rⁿ³)₂, -C(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)C(=O)R^{c4}, -C(=O)OR^{o6}, -OC(=O)R^{c4}, -S(=O)R^{s2}, -S(=O)₂R^{s2}, -S(=O)OR^{o6}, -OS(=O)R^{c4}, -S(=O)₂OR^{o6}, -OS(=O)R^{c4}, -S(=O)N(Rⁿ³)₂, -S(=O)₂N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)R^{s2}, -N(Rⁿ³)S(=O)₂R^{s2}, -N(Rⁿ³)C(=O)OR^{o6}, -OC(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)C(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)₂N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)OR^{o6}, -N(Rⁿ³)S(=O)₂OR^{o6}, -OS(=O)N(Rⁿ³)₂ o -OS(=O)₂N(Rⁿ³)₂; o alternativamente dos casos de R^p unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, pueden considerarse junto con el(s) átomo(s) de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; en donde:

25

cada caso de Rⁿ³ es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

30

cada caso de R^{o6} es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno; y

cada caso de R^{c4} es un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

35

cada caso de R^{s2} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre; y

Rⁿ⁶ es hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; y

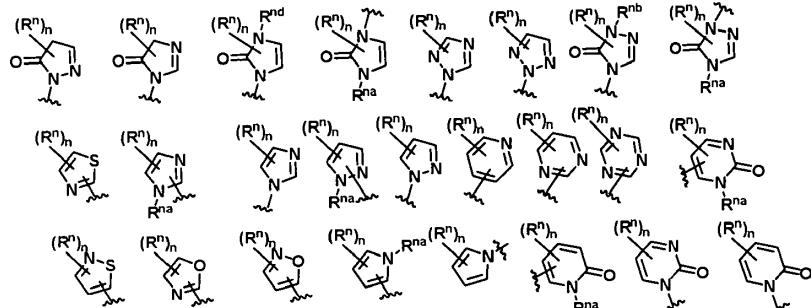
en donde el resto de las variables son como se definen en la decimoséptima realización.

40

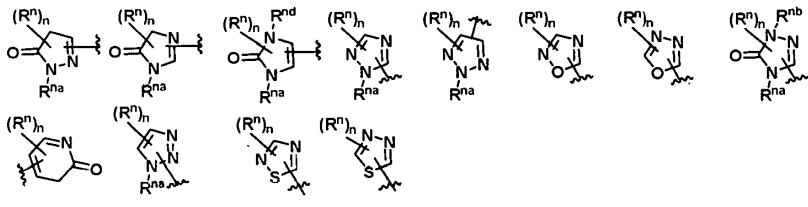
En una decimonovena realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimotava como se describe anteriormente, en donde Q es heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimotava.

45

En una vigésima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimonovena como se describe anteriormente, en donde Q es una de las siguientes fórmulas:



50



en donde:

- 5 cada caso de R^n es independientemente hidrógeno, un halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclico opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o4}, -SR^{s1}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)R^{c3}, -C(=O)R^{c3}, -C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)R^{c3}, -S(=O)R^{s1}, -S(=O)₂R^{s1}, -S(=O)OR^{o4}, -OS(=O)R^{c3}, -S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)₂R^{c3}, -S(=O)N(Rⁿ²)₂, -S(=O)₂N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)R^{s1}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂R^{s1}, -N(Rⁿ²)C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)₂N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)OR^{o4}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)N(Rⁿ²)₂ o -OS(=O)₂N(Rⁿ²)₂; o dos casos de R^{cn} unidos al mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes, considerados junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; en donde:

10

15 cada caso de R^{n2} es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

20 cada caso de R^{o4} es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

25 cada caso de R^{c3} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

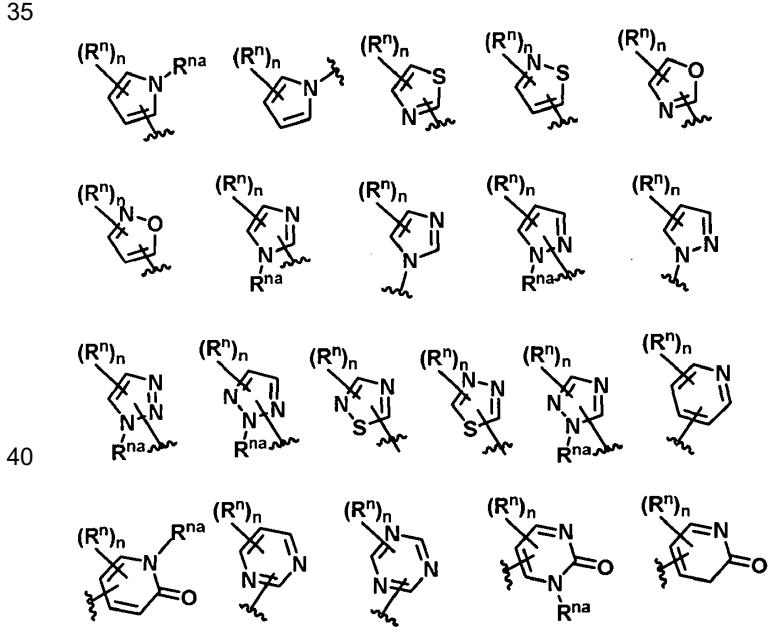
30 cada caso de R^{cn} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre;

n es 0, 1, 2 o 3, según lo permita la valencia; y

cada uno de R^{na} , R^{nb} y R^{nd} es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; y

en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimonovena.

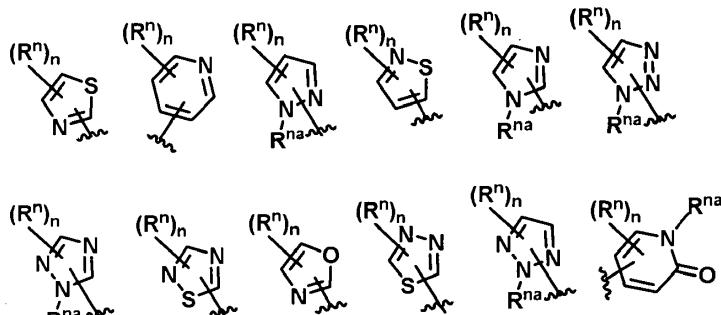
En una vigésima primera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima como se describe anteriormente, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por Q se selecciona de los siguientes:



y

en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima.

- 5 En una vigésima segunda realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésimo primera como se describe anteriormente, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por Q se selecciona de los siguientes:



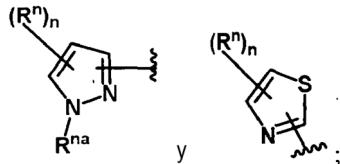
10 ;

y

en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima primera.

15

- En una vigésima tercera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima segunda como se describe anteriormente, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por Q se selecciona de los siguientes:



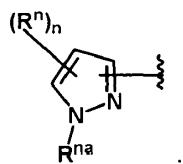
20 ;

y

en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima segunda.

25

- En una vigésima cuarta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima tercera como se describe anteriormente, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por Q es



30 ;

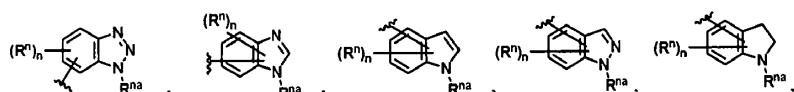
y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima tercera.

35

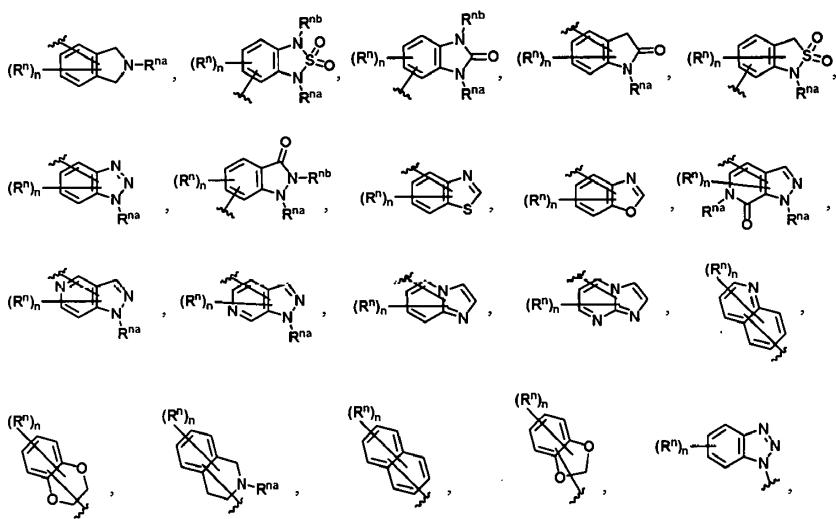
- En una vigésima quinta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta como se describe anteriormente, en donde Q es heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros opcionalmente sustituido; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta.

40

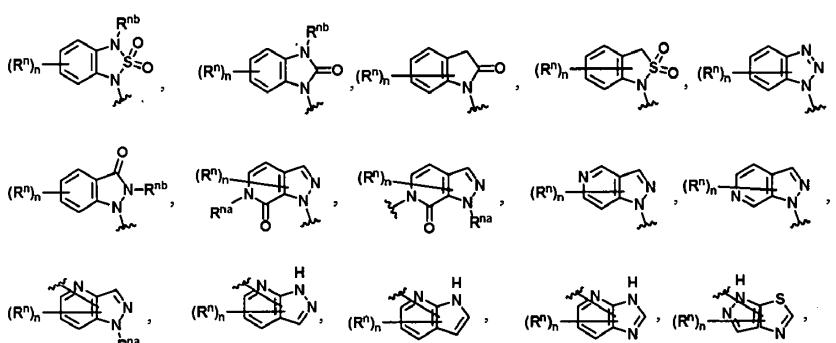
- En una vigésima sexta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta y vigésima quinta como se describe anteriormente, en donde Q es una de las siguientes fórmulas:



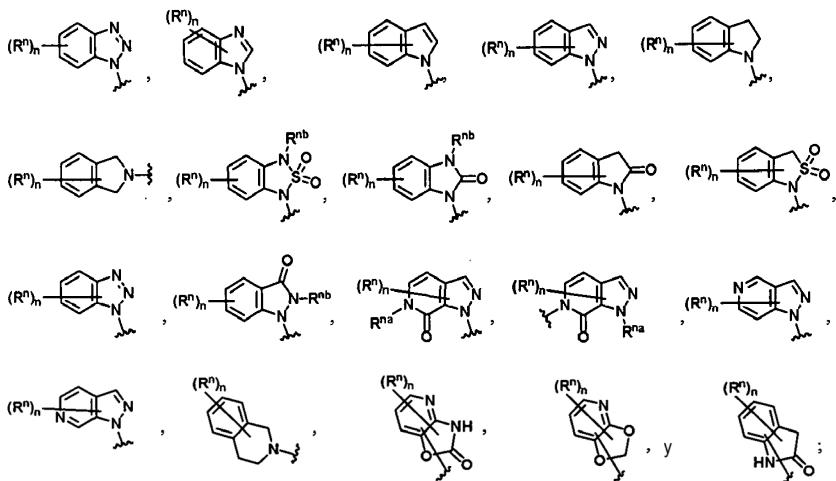
5



10



15



25 en donde cada caso de R^{cn} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o4}, -SR^{s1}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)R^{c3}, -C(=O)R^{c3}, -C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)R^{c3}, -S(=O)R^{s1}, -S(=O)₂R^{s1}, -S(=O)OR^{o4}, -OS(=O)R^{c3}, -S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)₂R^{c3}, -S(=O)N(Rⁿ²)₂, -S(=O)₂N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)R^{s1}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂R^{s1}, -N(Rⁿ²)C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)₂N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)OR^{o4}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)N(Rⁿ²)₂, -OS(=O)₂N(Rⁿ²)₂, o dos casos de R^n unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada caso de R^{na} y R^{nb} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

5 cada caso de R^{n2} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

cada caso de R^{o4} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

10 10 cada caso de R^{c3} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

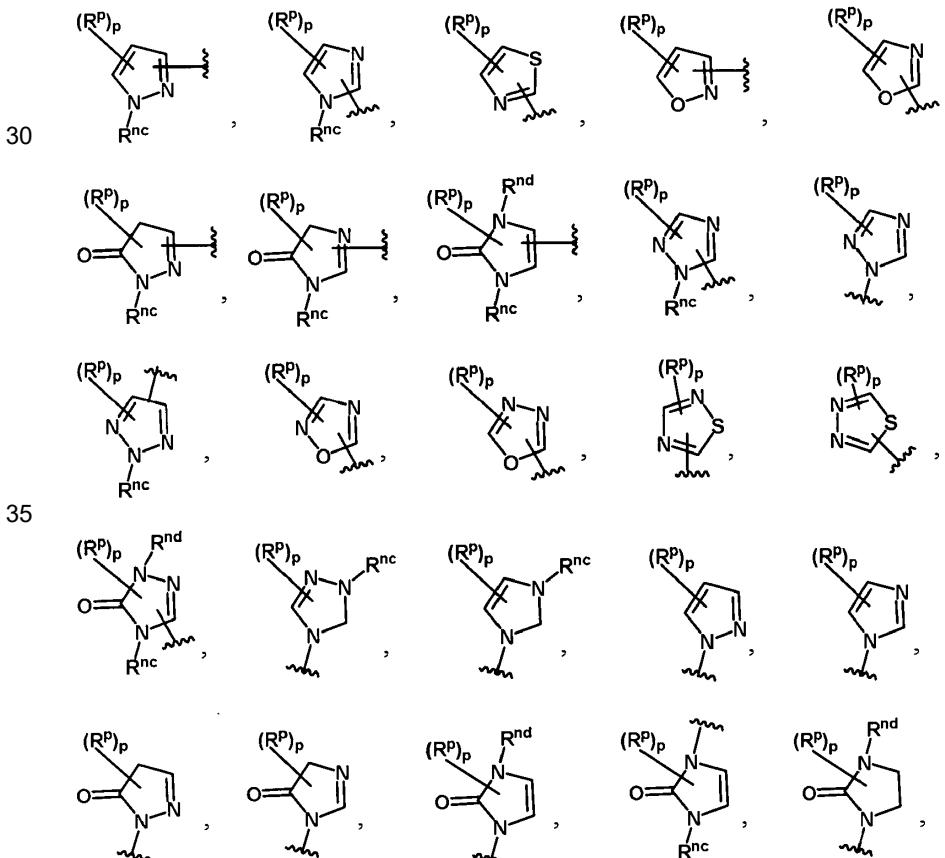
cada caso de R^{s1} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de azufre;

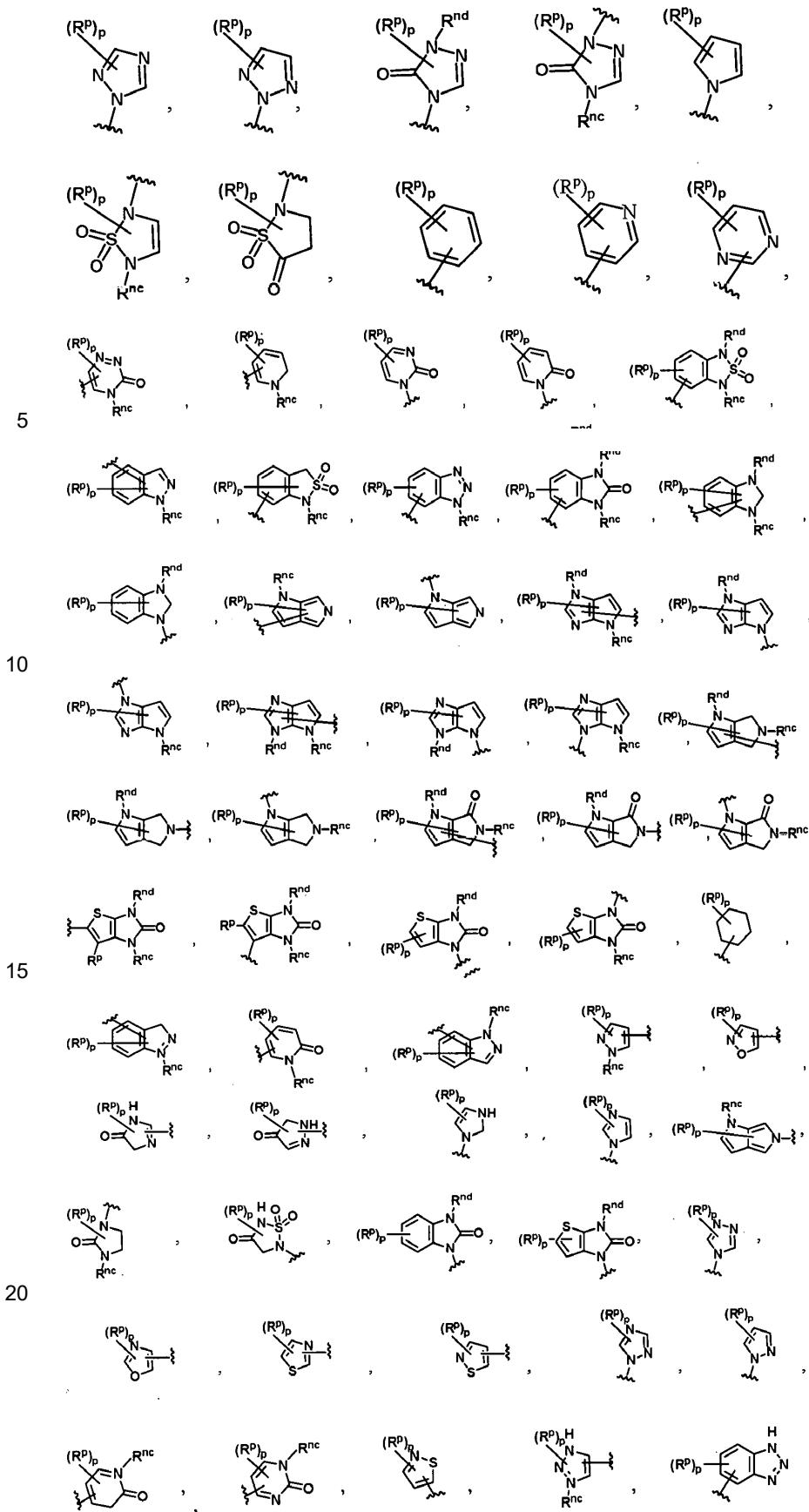
15 15 n es 0, 1, 2 o 3, según lo permita la valencia; y

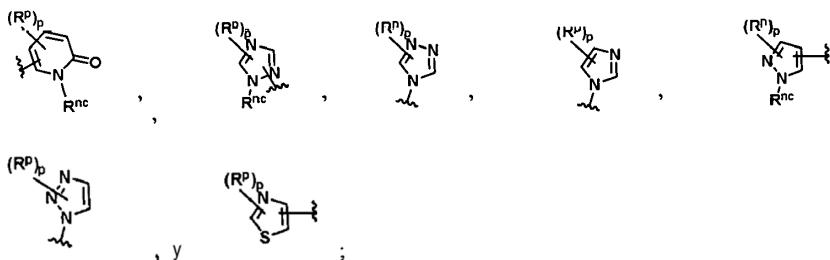
en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta y vigésima quinta.

20 20 En una vigésima séptima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta como se describe anteriormente, en donde R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alcoxilo C₂-C₆, fenilo, naftalenilo, cicloalquilo C₃-6, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, fenilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 casos de R^e ; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta.

En una vigésima octava realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésimo séptima como se describe anteriormente, en donde R^2 es de una de las siguientes fórmulas:







5 en donde cada caso de R^p se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o6}, -SR^{s2}, -N(Rⁿ³)₂, -C(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)C(=O)R^{c4}, -C(=O)R^{c4}, -C(=O)OR^{o6}, -OC(=O)R^{c4}, -S(=O)R^{s2}, -S(=O)R^{s2}, -S(=O)OR^{o6}, -OS(=O)R^{c4}, -S(=O)OR^{o6}, -OS(=O)₂R^{c4}, -S(=O)N(Rⁿ³)₂, -S(=O)₂N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)R^{s2}, -N(Rⁿ³)S(=O)R^{s2}, -N(Rⁿ³)C(=O)OR^{o6}, -OC(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)C(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)OR^{o6}, -N(Rⁿ³)S(=O)₂OR^{o6}, -OS(=O)N(Rⁿ³)₂, -OS(=O)₂N(Rⁿ³)₂, o dos casos de R^p unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 15 cada caso de R^{n3} , R^{nc} y R^{nd} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

20 cada caso de R^{o6} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

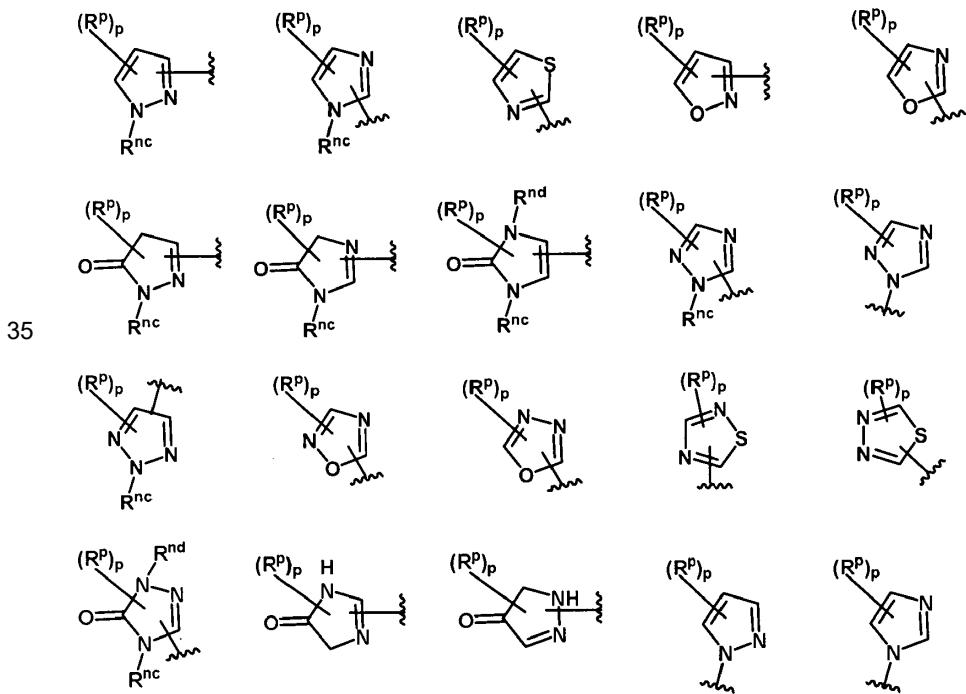
25 cada caso de R^{c4} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

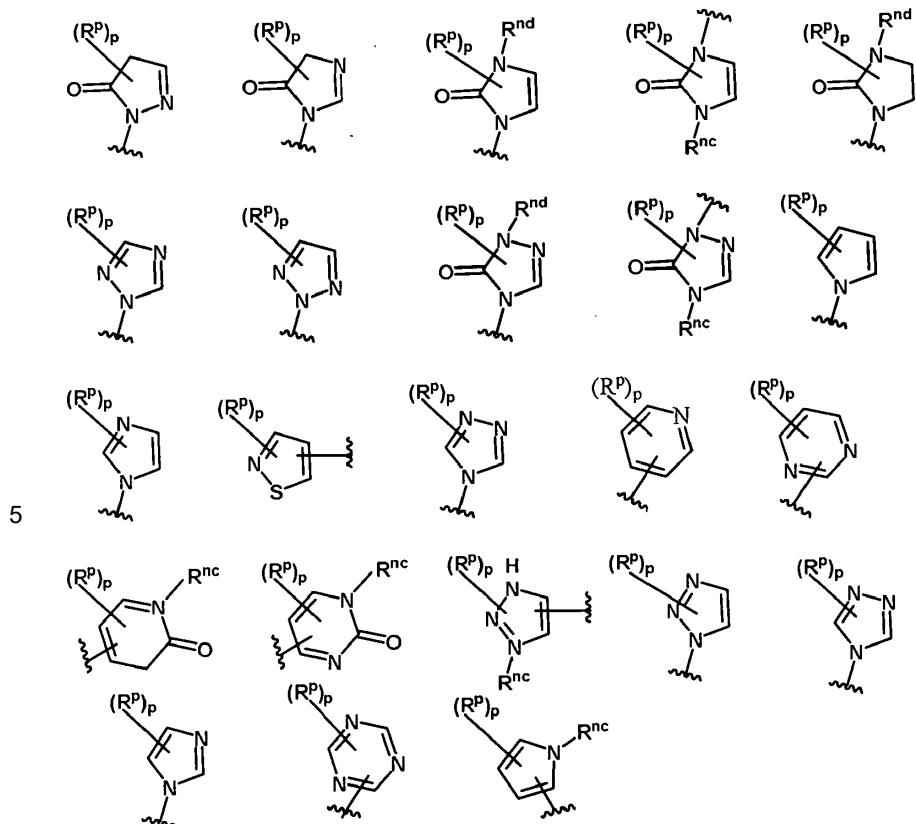
cada caso de R^{s2} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de azufre;

25 p es 0, 1, 2 o 3, según lo permita la valencia; y

en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima séptima.

30 En una vigésima novena realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima octava como se describe anteriormente, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por R^2 se selecciona de uno de los siguientes:





en donde:

10

cada caso de R^{nc} y R^{nd} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

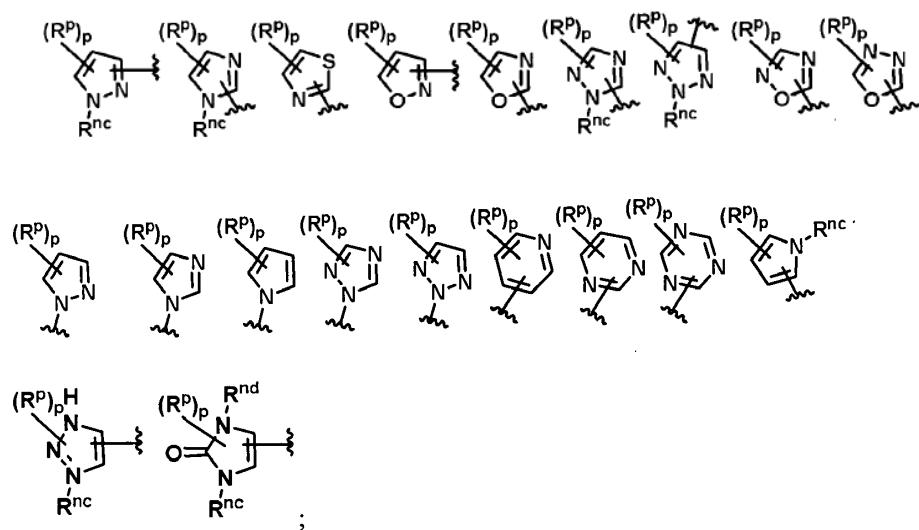
15

en donde las variables restantes son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima octava.

20

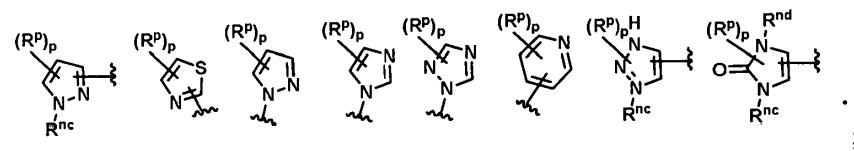
En una trigésima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima novena como se describe anteriormente, en donde el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros representado por R^2 se selecciona de uno de los siguientes:

25



en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima novena.

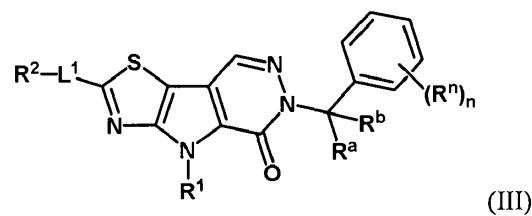
En una trigésima primera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima como se describe anteriormente, en donde R² se selecciona de uno de los siguientes:



y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima trigésima.

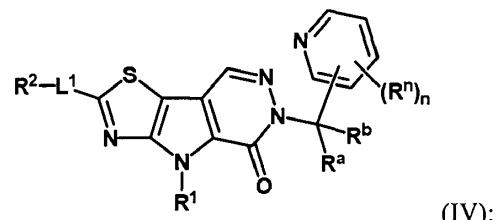
- 10 En una trigésima segunda realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones vigésima séptima a trigésima primera como se describe anteriormente, en donde cada caso de R^p es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -N₃, -OR⁴, -N(R¹²)₂, -C(=O)N(R¹²)₂, -C(=O)R^{c3}, o -C(=O)OR⁴; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones vigésima octava a trigésima primera.

- 15 En una trigésima tercera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta y vigésima séptima a trigésima segunda como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (III):



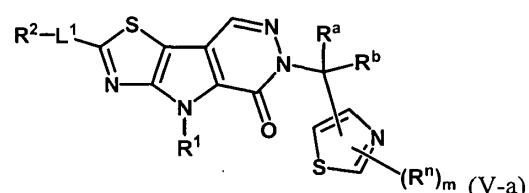
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta y vigésima séptima a trigésima segunda.

- 25 En una trigésima cuarta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda como se describe anteriormente, en el donde compuesto es un compuesto de fórmula (IV):



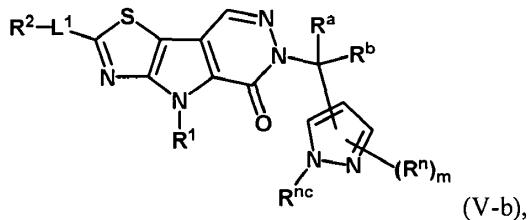
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda.

- 35 En una trigésima quinta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (V-a):



- 40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde m es 0, 1 o 2; y el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda.

En una trigésima sexta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (V-b):

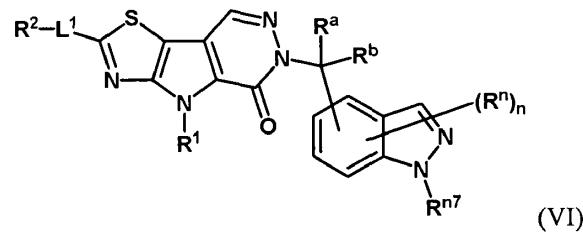


5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde m es 0, 1 o 2; R^{nc} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda.

10

En una trigésima séptima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta y vigésima quinta a trigésima segunda como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (VI):

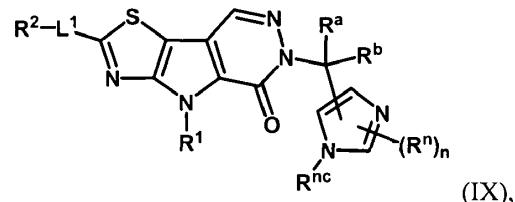


15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Rⁿ⁷ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a decimosexta y vigésima quinta a trigésima segunda.

20

En una trigésima octava realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (IX):

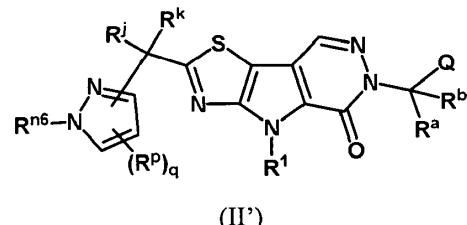


25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^{nc} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima cuarta y vigésima séptima a trigésima segunda.

30

En una trigésima novena realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II'):

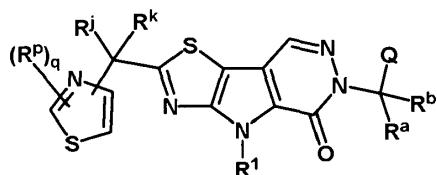


35

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Rⁿ⁶ es hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

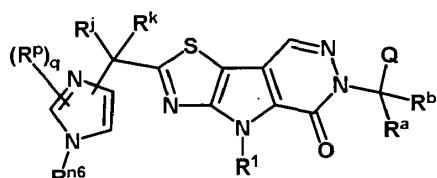
o un grupo protector de nitrógeno; q es 0, 1, 2 o 3; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava. Alternativamente, las variables son como se describen en cualquiera de las realizaciones decimoséptima, decimoctava, vigésima novena, trigésima y trigésima primera.

- 5 En una cuadragésima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (III'):



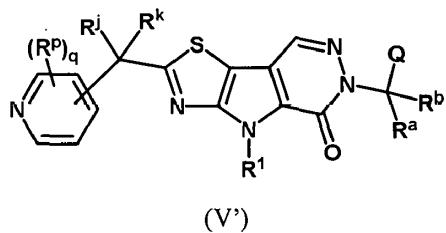
- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde q es 0, 1, 2 o 3; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava.

En una cuadragésima primera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IV'):



- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Rn6 es hidrógeno, un -alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno; q es 0, 1, 2 o 3; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava.

En una cuadragésima segunda realización de la invención, se proporciona un método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (V'):



- 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde q es 0, 1, 2 o 3; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a trigésima octava.

En una cuadragésima tercera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones trigésima novena a cuadragésima segunda como se describe anteriormente, en donde Rn6 es hidrógeno o un -alquilo C1-C4; y en donde el resto de variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones trigésima novena a cuadragésima segunda.

- 40 En una cuadragésima cuarta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones trigésima novena a cuadragésima segunda como se describe anteriormente, en donde cada caso de RP es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido, -CN, -NO2, -N3, -OR⁰⁴, -N(Rn2)2, -C(=O)N(Rn2)2, -C(=O)Rc3 o -C(=O)OR⁰⁴; y en donde el resto de variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones trigésima novena a cuadragésima segunda.

En una cuadragésima quinta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones vigésima sexta a cuadragésima segunda como se describe anteriormente, en donde Rna es hidrógeno o -

alquilo C₁₋₄; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones vigésima sexta a cuadragésima segunda.

- 5 En una cuadragésima sexta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones vigésima a cuadragésima quinta como se describe anteriormente, en donde cada caso de Rⁿ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-C₄} opcionalmente sustituido, -CN, -NO₂, -N₃, -OR⁰⁴, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -C(=O)R^{c3} o -C(=O)OR⁰⁴; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones vigésima a cuadragésimo quinta.
- 10 En una cuadragésima séptima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a cuadragésima sexta como se describe anteriormente, en donde Rⁱ es hidrógeno o un -alquilo C_{1-C₄}; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a cuadragésima sexta.
- 15 En una cuadragésima octava realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones decimosexta a cuadragésima séptima como se describe anteriormente, en donde R^j y R^k son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, -OR⁰⁷ o un -alquilo C_{1-C₄}; o R^j y R^k se unen entre sí para formar =O; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones decimosexta a cuadragésimo séptima.
- 20 En una cuadragésima novena realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones decimosexta a cuadragésima octava como se describe anteriormente, en donde R^j y R^k son cada uno hidrógeno; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones decimosexta a cuadragésimo octava.
- 25 En una quincuagésima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones decimocuarta a cuadragésima novena como se describe anteriormente, en donde R^a y R^b son cada uno hidrógeno; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones decimocuarta a cuadragésima novena.
- 30 En una quincuagésima primera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones trigésima quinta a quincuagésima como se describe anteriormente, en donde q es 0 o 1; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones trigésima quinta a quincuagésima.
- 35 En una quincuagésima segunda realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones vigésima a quincuagésima primera como se describe anteriormente, en donde n es 0 o 1; y en donde el resto de las variables son como se definen en una cualquiera de las realizaciones vigésima a quincuagésima primera.
- 40 En una quincuagésima tercera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones primera a quincuagésima segunda como se describe anteriormente, en donde el compuesto es un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 En una quincuagésima cuarta realización de la invención, se proporciona un método para modular la actividad de la piruvato quinasa M2 (PKM2), que comprende poner en contacto la PKM2 con una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las realizaciones primera a quincuagésima tercera anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 50 En una quincuagésima quinta realización de la invención, se proporciona un método para inhibir la proliferación de una célula que expresa la piruvato quinasa M2 (PKM2), que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en una cualquiera de las realizaciones primera a quincuagésima tercera anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 En una quincuagésima sexta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima cuarta y quincuagésima quinta como se describe anteriormente, en donde el método es un método *ex vivo*.
- 60 En una quincuagésima séptima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima cuarta y quincuagésima quinta como se describe anteriormente, en donde el método es un método *in vitro*.
- En una quincuagésima octava realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima cuarta a quincuagésima séptima, en donde el método inhibe la actividad de la PKM2.
- En una quincuagésima novena realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima cuarta a quincuagésima séptima, en donde el método activa la actividad de PKM2.

- En una sexagésima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima cuarta a quincuagésima novena, en donde la PKM2 se expresa en una célula que no es un glóbulo rojo.
- 5 En una sexagésima primera realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima cuarta a sexagésima, en donde la célula se deriva o se obtiene de un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad o trastorno asociado con la función de la PKM2.
- 10 En una sexagésima segunda realización de la invención, se proporciona un método según la sexagésima primera realización, en donde la enfermedad o trastorno está asociado con una actividad aberrante de la PKM2.
- 15 En una sexagésima tercera realización de la invención, se proporciona un método según la sexagésima primera realización, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, obesidad, una enfermedad diabética (p. ej., diabetes, nefropatía diabética (DN)), aterosclerosis, reestenosis, enfermedad arterial coronaria (CAD), síndrome de Bloom (BS), hiperplasia prostática benigna (HPB) o una enfermedad autoinmunitaria.
- 20 En una sexagésima cuarta realización de la invención, se proporciona un método según la sexagésima tercera realización, en donde la enfermedad diabética es nefropatía diabética.
- 25 En una sexagésima quinta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima quinta a sexagésima cuarta, en donde la célula es una célula que sobreexpresa la PKM2.
- 30 En una sexagésima sexta realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima quinta a sexagésima quinta, en donde la célula es una célula que expresa la PKM2 que tiene actividad aberrante.
- 35 En una sexagésima séptima realización de la invención, se proporciona un método según una cualquiera de las realizaciones quincuagésima quinta a sexagésima sexta, en donde la célula es una célula cancerosa, una célula pancreática, una célula hepática, una célula nerviosa o una célula renal.
- 40 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles como activadores de PKM2 utilizados en los métodos y composiciones descritos en el presente documento y funcionan mediante o tienen uno o más de los siguientes mecanismos o propiedades:
- 45 a. es un activador alostérico de PKM2;
- b. modula (p. ej., estabiliza) la unión de FBP en un bolsillo de unión de PKM2;
- 50 c. modula (p. ej., promueve) la liberación de FBP desde un bolsillo de unión de PKM2;
- d. es un modulador (p. ej., un agonista), p. ej., un análogo, de FBP, p. ej., un agonista que se une a PKM2 con una afinidad menor, aproximadamente igual o mayor que la FBP;
- 55 e. modula (p. ej., promueve) la disolución de la PKM2 tetramérica;
- f. modula (p. ej., promueve) el ensamblaje de la PKM2 tetramérica;
- 60 g. modula (p. ej., estabiliza) la conformación tetramérica de la PKM2;
- h. modula (p. ej., promueve) la unión de un polipéptido que contiene fosfotirosina a la PKM2;
- i. modula (p. ej., promueve) la capacidad de un polipéptido que contiene fosfotirosina para inducir la liberación de FBP de PKM2, p. ej., al inducir un cambio en la conformación de la PKM2, p. ej., en la posición de la Lys 433, lo que dificulta la liberación de FBP;
- j. modula la propensión de la PKM2 a sufrir modificaciones postraduccionales (p. ej., oxidación en Cys358 o acetilación en Lys305) que afectan a la actividad de la enzima.
- 65 k. se une o cambia la posición de la Lys 433 en relación con el bolsillo de unión de FBP;

- I. modula selectivamente (p. ej., activa) la PKM2 frente al menos otra isoforma de PK, p. ej., es selectivo para PKM2 frente a uno o más de PKR, PKM1 o PKL;
- 5 m. tiene una afinidad por la PKM2 que es mayor que su afinidad por al menos otra isoforma de PK, p. ej., PKR, PKM1 o PKL.

Se puede ensayar un compuesto descrito en el presente documento en cuanto a su capacidad para activar la PKM2. Para simplificar, la actividad de activación de estos compuestos se representa como una AC₅₀ en la Tabla 2. En las Tablas 2, un compuesto descrito en el presente documento puede tener una AC₅₀ de PKM2 de tipo natural. "A" se refiere a una AC₅₀ inferior a 0,300 μM; "B" se refiere a una AC₅₀ de 0,301 μM a 0,800 μM, y "C" se refiere a una AC₅₀ mayor que 0,800 μM.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo como moduladores de PKM2

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
11		12	
13		14	
15		16	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

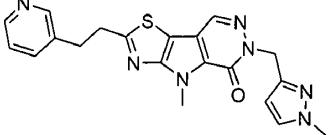
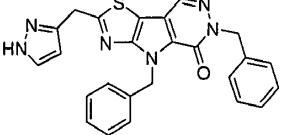
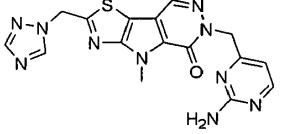
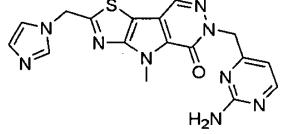
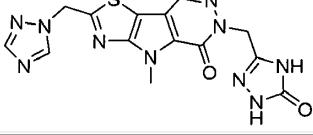
N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
141		142	
143		144	
145			

Tabla 2: AC₅₀ de compuestos de ejemplo para PKM2 de tipo natural

N.º de Comp.	AC50 de PKM2 natural	N.º de Comp.	AC50 de PKM2 natural
1	A	74	A
2	A	75	A
3	B	76	A
4	B	77	A
5	C	78	A
6	B	79	C
7	C	80	A
8	A	81	C
9	B	82	B
10	A	83	A
11	A	84	A
12	C	85	A
13	B	86	A
14	C	87	A
15	C	88	A
16	B	89	A
17	C	90	A
18	C	91	A
19	C	92	A
20	C	93	A
21	A	94	A
22	C	95	C
23	B	96	A
24	C	97	C
25	C	98	B
26	B	99	A

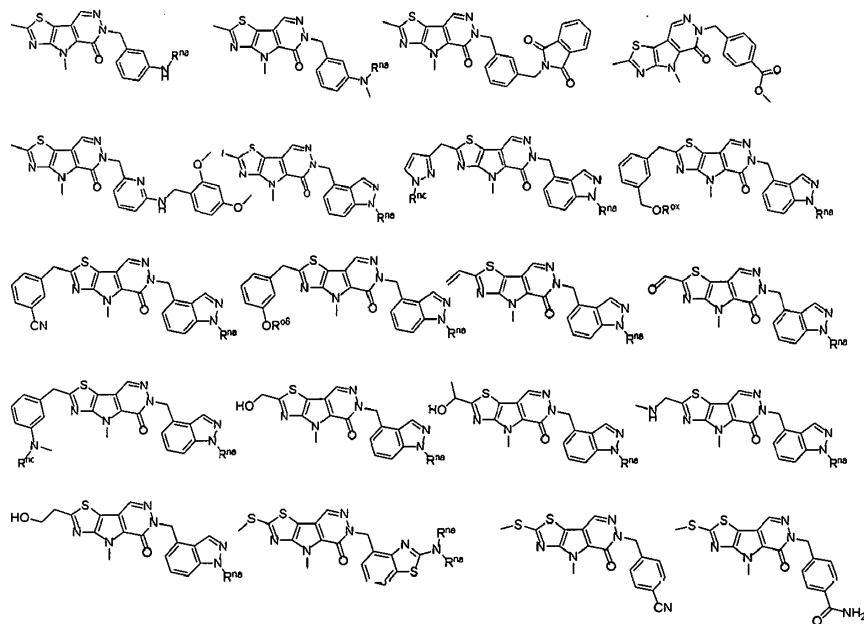
ES 2 944 545 T3

N.º de Comp.	AC50 de PKM2 natural	N.º de Comp.	AC50 de PKM2 natural
27	B	100	A
28	A	101	A
29	B	102	B
30	A	103	A
31	A	104	A
32	A	105	A
33	C	106	C
34	C	107	A
35	C	108	A
36	B	109	A
37	C	110	A
38	A	111	A
39	A	112	A
40	C	113	A
41	B	114	C
42	C	115	A
43	A	116	C
44	C	117	C
45	B	118	B
46	A	119	B
47	C	120	C
48	C	121	B
49	B	122	A
50	C	123	A
51	A	124	B
52	C	125	C
53	C	126	A
54	A	127	B
55	C	128	A
56	C	129	A
57	C	130	C
58	C	131	B
59	C	132	A
60	C	133	C
61	C	134	A
62	C	135	A
63	A	136	B
64	C	137	B
65	A	138	C
66	A	139	C

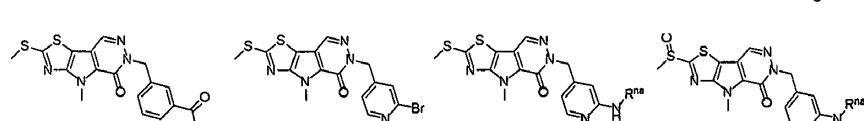
N.º de Comp.	AC50 de PKM2 natural	N.º de Comp.	AC50 de PKM2 natural
67	C	140	C
68	A	141	C
69	A	142	C
70	A	143	C
71	C	144	C
72	A	145	C
73	A		

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX), (I')-(V') se selecciona de uno cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1 y en los ejemplos. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmulas (I)-(IX), (I')-(V') tiene la fórmula de una cualquiera de las siguientes:

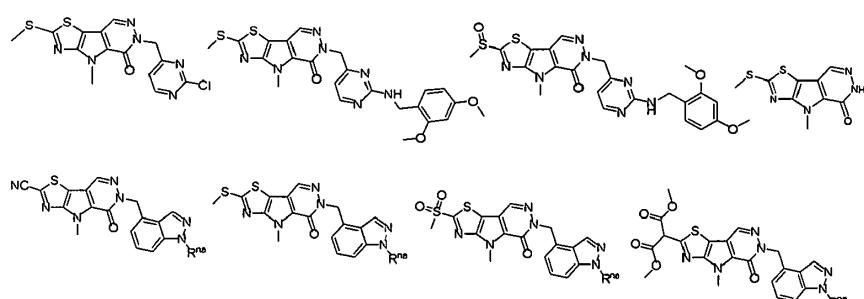
5



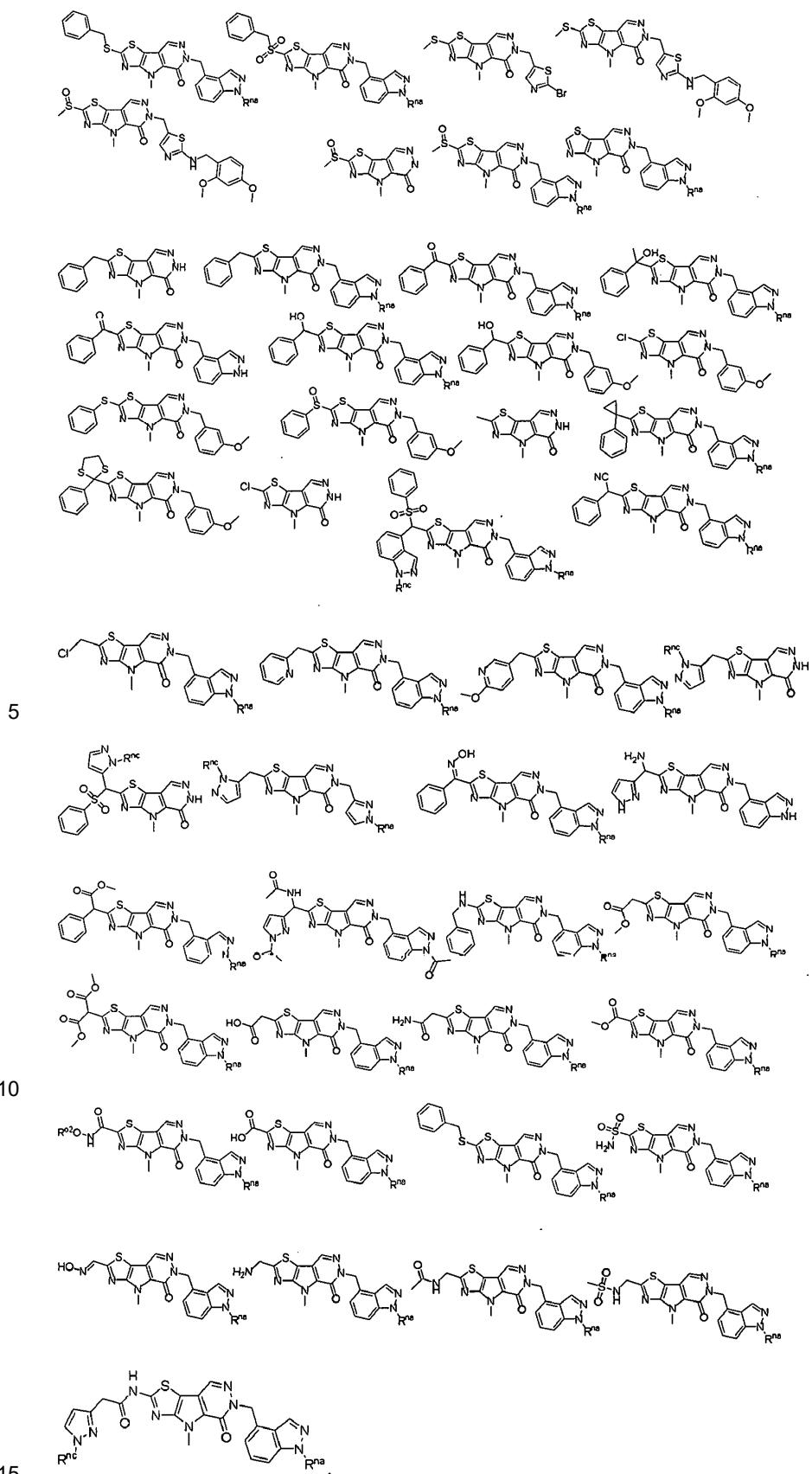
10



15



20



en donde R^{na} , R^{nc} , R^{o2} y R^{o6} son como se definen en el presente documento, y R^{ox} es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno. En ciertas realizaciones, R^{na} es un grupo protector de nitrógeno (p. ej., SEM o BOC). En ciertas realizaciones, R^{nc} es un grupo protector de nitrógeno (p. ej., SEM o BOC). En ciertas realizaciones, R^{o2} es un grupo protector de oxígeno

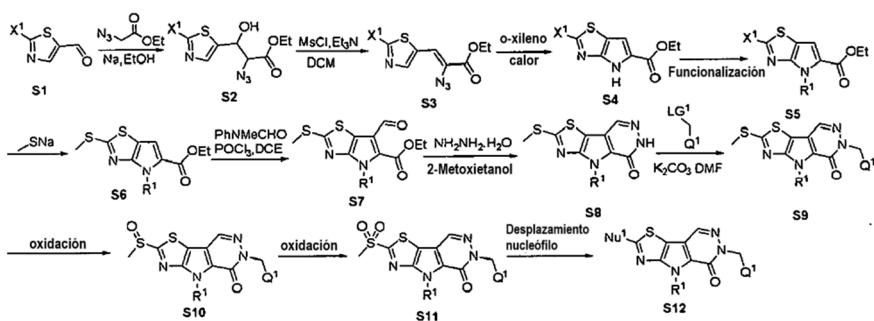
(p. ej., THP). En ciertas realizaciones, R^{ox} es un grupo protector de oxígeno (p. ej., TBS). En ciertas realizaciones, R^{ox} es un grupo protector de oxígeno (p. ej., THP).

- Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar usando una variedad de técnicas sintéticas como se exponen en los ejemplos. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

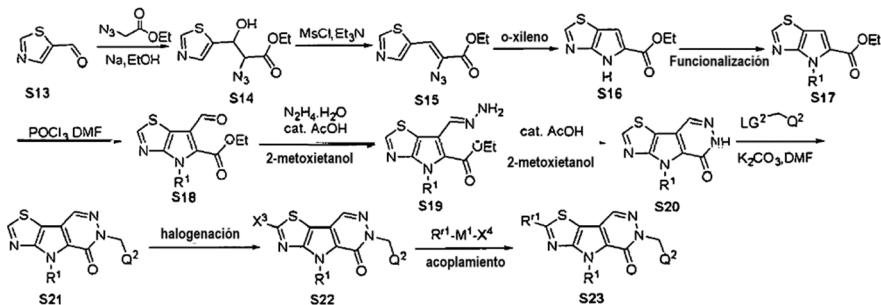
Ciertos compuestos activadores útiles como activadores mutantes y/o de tipo natural de PKM2 son aquellos que demuestran especificidad y activación de la enzima PKM2 (enzima de tipo natural y/o mutante) en ausencia de FBP en un nivel superior al de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o 100% en presencia de FBP.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar utilizando métodos ilustrados en el Esquema 1. El tiazolil aldehído de fórmula S1 reacciona con azidoacetato de etilo en condiciones de adición nucleófila (p. ej., una base) en un disolvente apropiado (p. ej., etanol) para dar compuestos intermedios de fórmula S2. El grupo hidroxilo de la fórmula S2 puede convertirse en un grupo saliente y ser sometido a eliminación para dar la fórmula S3. La ciclación y posterior funcionalización del grupo amino proporciona el compuesto bicíclico de fórmula S5, que sufre desplazamiento nucleófilo con metanotiolato de sodio, seguido de oxidación para dar la fórmula S7. La ciclación adicional de la fórmula S7 en presencia de hidracina, seguida de desplazamiento nucleófilo con $LG^1\text{-CH}_2\text{-Q}^1$ en presencia de una base proporciona compuestos intermedios de fórmula S9. El grupo de azufre en la fórmula S9 se puede oxidar a sulfinilo o sulfonilo para proporcionar la fórmula S10 o S11, que es un sustrato para un desplazamiento nucleófilo adicional para generar una fórmula general S12. Como se usa en el presente documento, X^1 es un grupo saliente como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, X^1 es halógeno, alcanosulfoniloxi, arenosulfoniloxi, diazonio, alquil diazenos, aril diazenos, alquil triazenos, aril triazenos, nitro, nitrato de alquilo, nitrato de arilo, fosfato de alquilo, fosfato de arilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxcarboniloxi, arioxcarboniloxi amoníaco, alquilaminas, arilaminas, grupo hidroxilo, grupo alquiloxi, grupo ariloxi; LG^1 es un grupo saliente como se define en el presente documento; Q^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y Nu^1 es un nucleófilo como se define en el presente documento. Nu^1 del compuesto de fórmula S12 se puede convertir adicionalmente en otros grupos funcionales con transformaciones químicas convencionales. R^1 es como se define en la primera realización.

Esquema 1



Esquema 2



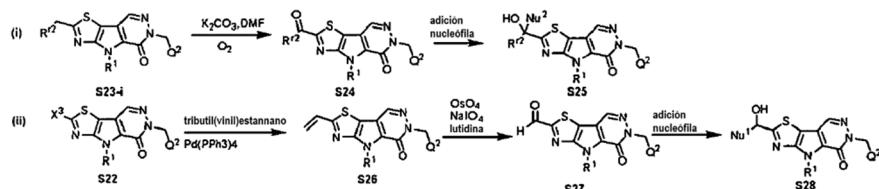
40

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar utilizando los métodos que se muestran en el esquema 2. De forma similar al esquema 1, la fórmula S21 se puede preparar a partir del tiazol-aldehído de fórmula

S13. La halogenación de la fórmula S21 da la fórmula S22, que puede experimentar una reacción orgánica de acoplamiento con un alquilmetal, alquenilmetal, alquinilmetal, arilmétal, heteroarilmétal, heterociclilmetal o cicloalquilmetal para dar un compuesto de fórmula S23. Como se usa en el presente documento X^3 es un halógeno; R^1 es como se define en la primera realización de la invención; LG^2 es un grupo saliente como se define en el presente documento; Q^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; M^1 es un metal (p. ej., Li, Na, K, Mg, Zn, Sn, B, Pd, Si, Cu, etc.), X^4 es halógeno o éster de ácido alquilsulfónico o un éster de ácido arilsulfónico; R^{11} es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, la reacción orgánica de acoplamiento es la reacción de Negishi; X^3 es I; y M^1 es Zn.

Los compuestos de fórmula S22 y S23 son compuestos intermedios útiles para introducir más grupos funcionales en la posición X^3 y/o R^{11} (Esquema 3). En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula 23-i puede oxidarse adicionalmente para formar la fórmula S24. La adición nucleófila de S24 con un nucleófilo apropiado genera un compuesto de S25. En otra realización, los compuestos de fórmula S22 pueden acoplarse con vinil-metal para introducir el grupo vinilo en el anillo de tiazol. La oxidación del grupo vinilo seguida de la adición nucleófila proporciona un compuesto de fórmula S28. Como se usa en el presente documento, Nu^2 es un nucleófilo.

Esquema 3

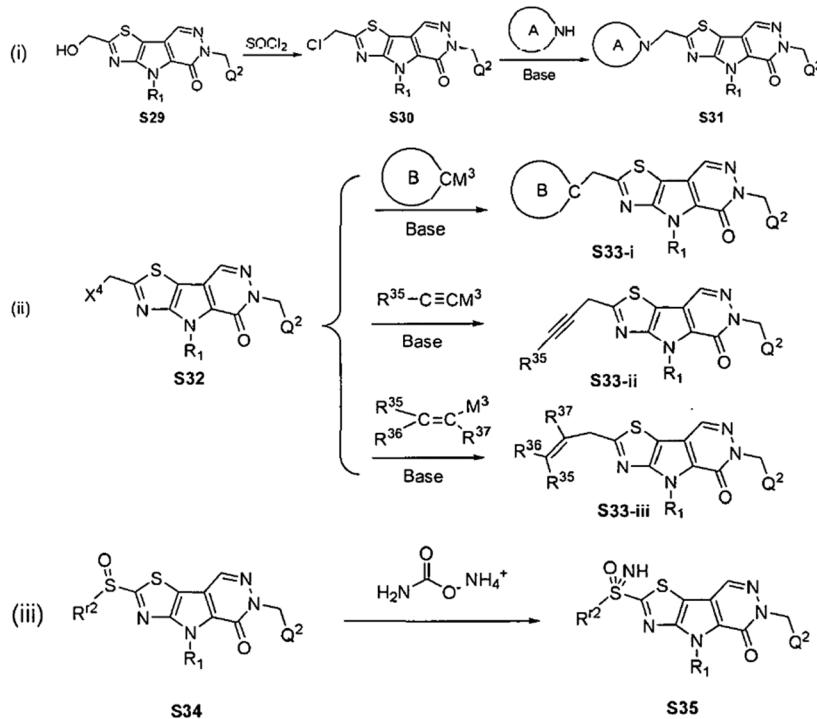


Como se usa en el presente documento, R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Nu^1 y Q^2 es como se define en el esquema 2.

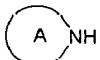
Como se usa en el presente documento, un nucleófilo es una especie química que dona un par de electrones a un electrófilo para formar un enlace químico en relación con una reacción. Todas las moléculas o iones con un par de electrones libres o al menos un enlace pi pueden actuar como nucleófilos. Los nucleófilos de ejemplo comprenden al menos un grupo que posee función nucleófila, por ejemplo, un carbono alfa (p. ej., el carbono adyacente a grupo carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, arilo o heteroarilo), un grupo tiol, un grupo hidroxilo, un grupo amina primaria, un grupo amina secundaria, un haluro, cianuro, azida, alcóxido, metal orgánico o base inorgánica.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar utilizando los métodos que se muestran en el esquema 4. El desplazamiento nucleófilo de las fórmulas S30 con una amina cíclica secundaria proporciona las fórmulas S31. Las reacciones de organoacoplamiento (p. ej., acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Pd, etc.) del compuesto S32 proporcionan un compuesto de fórmulas S33(i)-(iii). Además, el grupo sulfinilo de fórmula S34 se puede funcionalizar con carbamato de amonio para dar iminosulfanona de fórmula S35.

Esquema 4



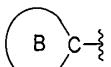
Como se usa en el presente documento,



representa el anillo A con un nitrógeno como átomo del anillo.

Como se usa en el presente documento,

10



representa el anillo B con el punto de unión en el átomo de carbono del anillo.

- 15 R^1 es como se define en la primera realización. Cada caso de R^{35} , R^{36} y R^{37} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 20 X^4 es halógeno o -OTf. M^4 es un metal orgánico con ligandos apropiados si es necesario (orgánicos o inorgánicos) según lo permita la valencia. El M^4 de ejemplo incluye, pero no se limita a Li, Sn, B orgánico (p. ej., ácidos borónicos y ésteres borónicos), Zn, Mg, Si, Pd y Cu.

Métodos de tratamiento

25

En una realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno como se describe en el presente documento (p. ej., tratar) que comprende administrar un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto o composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de fórmulas (I)-(IX), (I')-(V'), en los ejemplos, en la Tabla 1 y en las Figuras 1A-1C, 2A-2C, 3).

30

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse a células en cultivo, p. ej. *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, p. ej., *in vivo*, para tratar y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluidos los que se describen a continuación en el presente documento.

35

Enfermedad proliferativa

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar a un sujeto un compuesto, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica del mismo, como se describe en el presente documento. Como se usa aquí, "enfermedad proliferativa" se refiere a una enfermedad que ocurre debido al crecimiento o extensión anormal por la multiplicación de células (Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Prensa de la Universidad de Cambridge: Cambridge, Reino Unido, 1990). Una enfermedad proliferativa puede estar asociada con: 1) la proliferación patológica de células normalmente quiescentes; 2) la migración patológica de las células desde su ubicación normal (p. ej., metástasis de células neoplásicas); 3) la expresión patológica de enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas de matriz (p. ej., colagenasas, gelatinasas y elastanas); o 4) la angiogénesis patológica tal como en la retinopatía proliferativa y la metástasis tumoral. Ejemplos de enfermedades proliferativas incluyen cánceres (es decir, "neoplasias malignas"), neoplasias benignas, angiogénesis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad autoinmunitaria.

Los términos "neoplasia" y "tumor" se utilizan en el presente documento de forma intercambiable y se refieren a una masa anormal de tejido en donde el crecimiento de la masa supera y no está coordinado con el crecimiento de un tejido normal. Una neoplasia o tumor puede ser "benigno" o "maligno", dependiendo de las siguientes características: grado de diferenciación celular (incluyendo morfología y funcionalidad), tasa de crecimiento, invasión local y metástasis. Una "neoplasia benigna" generalmente está bien diferenciada, tiene un crecimiento característicamente más lento que una neoplasia maligna y permanece localizada en el sitio de origen. Además, una neoplasia benigna no tiene la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar a sitios distantes. Los ejemplos de neoplasias benignas incluyen, pero no se limitan a, lipoma, condroma, adenomas, acrocordón, angiomas seniles, queratosis seborreica, lentigos e hiperplasias sebáceas. En algunos casos, ciertos tumores "benignos" pueden dar lugar posteriormente a neoplasias malignas, que pueden resultar de cambios genéticos adicionales en una subpoblación de células neoplásicas del tumor, y estos tumores se denominan "neoplasias premalignas". Un ejemplo de neoplasia premaligna es un teratoma. Por el contrario, una "neoplasia maligna" generalmente se diferencia mal (anaplasia) y tiene un crecimiento rápido característico acompañado de infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido circundante. Además, una neoplasia maligna generalmente tiene la capacidad de metastatizar a sitios distantes. El término "metástasis", "metastásico" o "metastatizar" se refiere a la propagación o migración de células cancerosas desde un tumor primario u original a otro órgano o tejido y, por lo general, se identifica por la presencia de un "tumor secundario" o "masa celular secundaria" del tipo de tejido del tumor primario u original y no del órgano o tejido en donde se localiza el tumor secundario (metastásico). Por ejemplo, se dice que un cáncer de próstata que ha migrado al hueso es cáncer de próstata metastásico e incluye células cancerosas de cáncer de próstata que crecen en el tejido óseo.

El término "cáncer" se refiere a una clase de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales que proliferan sin control y tienen la capacidad de infiltrarse y destruir tejidos corporales normales. Véase, p. ej. , Stedman's Medical Dictionary , 25^a ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Filadelfia, 1990. Los cánceres de ejemplo incluyen tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos. Los métodos descritos también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Tumores sólidos de ejemplo incluyen malignidades (p. ej., sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los de pulmón, mama, linfóide, tractos gastrointestinales (p. ej., colon) y genitourinario (p. ej., tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas de ejemplo incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón no microcítico y cáncer de intestino delgado. Otros cánceres de ejemplo incluyen: leucemia linfoblástica aguda, adulto; leucemia linfoblástica aguda infantil; leucemia mieloide aguda, adulto; carcinoma corticosuprarrenal; carcinoma corticosuprarrenal, Infantil; linfoma relacionado con el SIDA; neoplasias malignas relacionadas con el SIDA; cáncer de ano; astrocitoma cerebeloso infantil; astrocitoma cerebral infantil; cáncer de las vías biliares, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma de tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, adulto; tumor cerebral, glioma de tronco cerebral, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral, ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantiles; tumor cerebral, glioma vía óptica e hipotalámico, infantil; tumor cerebral, infantil (otro); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas/carcinoides bronquiales, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, corticosuprarrenal; carcinoma, células de los islotes; carcinoma de primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de las vainas tendinosas; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer endometrial; ependimoma infantil; cáncer epitelial, ovario; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infantil; familia de tumores de Ewing; tumor extracraneal de células germinales, infantil; tumor extragonadal de células germinales; cáncer de vías biliares extrahepáticas; cáncer de ojo, melanoma intraocular; cáncer de ojo, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (de estómago); cáncer gástrico (de estómago), infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal, infantil; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, de tronco cerebral infantil; glioma, vía óptica e hipotalámico infantil; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado), adulto (primario); cáncer hepatocelular (hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, adulto; Linfoma de Hodgkin, Infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de hipofaringe; glioma hipotalámico y de la vía óptica, infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer de laringe; cáncer de laringe, infantil; leucemia, linfoblástica aguda, adulto; leucemia,

linfoblástica aguda, infantil; leucemia, mieloide aguda, adulto; leucemia, mieloide aguda, infantil; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mielógena crónica; leucemia, de células pilosas; cáncer de labio y cavidad oral; cáncer de hígado, adulto (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); cáncer de pulmón no microcítico; cáncer de pulmón microcítico; leucemia linfoblástica, aguda del adulto; leucemia linfoblástica, aguda infantil; leucemia linfocítica, crónica; linfoma, relacionado con el sida; linfoma, del sistema nervioso central (primario); linfoma, cutáneo de células t; linfoma, de hodgkin, adulto; linfoma, de hodgkin, infantil; linfoma, de hodgkin durante el embarazo; linfoma, no hodgkin, adulto; linfoma, no hodgkin, infantil; linfoma, no hodgkin durante el embarazo; linfoma, primario del sistema nervioso central; macroglobulinemia, enfermedad de waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, adulto; mesotelioma maligno, infantil; timoma maligno; meduloblastoma, infantil; melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de cavidad nasal y senos paranasales; cáncer de nasofaringe; cáncer nasofaríngeo, infantil; neuroblastoma; linfoma no hodgkin, adulto; linfoma no hodgkin, infantil; linfoma no hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón no microcítico; cáncer bucal, infantil; cáncer de cavidad oral y labio; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario, infantil; cáncer epitelial de ovario; tumor de células germinales, de ovario; tumor de ovario de bajo potencial maligno; cáncer de páncreas; cáncer de páncreas, infantil; cáncer de páncreas, de células de los islotes; cáncer de seno paranasal y cavidad nasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos pineales y supratentoriales, infantil; tumor pituitario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de hodgkin; embarazo y linfoma no hodgkin; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer primario de hígado, adultos; cáncer primario de hígado, infantil; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infantil; pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rabdomiosarcoma, infantil; cáncer de glándulas salivales; cáncer de glándulas salivales, infantil; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; sarcoma, rabdomiosarcoma, infantil; sarcoma de tejido blando, adulto; sarcoma de tejido blando, infantil; síndrome de Sézary; cáncer de piel; cáncer de piel, infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, células de merkel; cáncer de pulmón microcítico; cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejido blando, adulto; sarcoma de tejido blando, infantil; cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer testicular; timoma, infantil; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infantil; cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter; tumor trofoblástico, gestacional; sitio primario desconocido, cáncer de, infantil; cánceres inusuales de la infancia; uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición; cáncer de uretra; sarcoma uterino; cáncer de vagina; glioma de vía óptica e hipotalámico, infantil; cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms. Las metástasis de los cánceres antes mencionados también se pueden tratar o prevenir de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Terapias combinadas contra el cáncer

En algunas realizaciones, el método proporcionado comprende además administrar uno o más tratamientos adicionales 40 contra el cáncer. Los tratamientos para el cáncer de ejemplo incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más quimioterapias. 45 La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. "Quimioterapia" generalmente se refiere a fármacos citotóxicos que afectan a las células que se dividen rápidamente en general, en contraste con la terapia dirigida. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular de varias formas posibles, p. ej., con la duplicación del ADN o la separación de los cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, 50 aunque cierto grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente pueden hacerlo.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia del cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (p. ej., ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (p. ej., mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, 55 platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triacenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los ejemplos de agentes incluyen aclarubicina, actinomicina, alitretinoin, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentán, belotecán, bexaroteno, endamustina, bleomicina, bortezomib, busulfano, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carbocuana, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxicarbamida, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, irofulven, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorubicina liposomal, 60 lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfano, masoprocol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metil amino levulinato, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatin, nimustina, olimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemtrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona,

5 plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, procarbazina, raltitrexed; ranimustina, rubitecán, sapacitabina, semustina, sitimagene ceradenovec, satraplatino, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecán, trabectedina, triaziquona, trietilenmelamina, triplatino, tretinoína, treosulfano, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfin, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

10 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más terapias dirigidas. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o críticas de otra forma dentro de la célula cancerosa. Ejemplos destacados son los inhibidores de la tirosina quinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib y vandetanib, y también inhibidores de quinasas dependientes de ciclina tales como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en 15 donde el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) que se usa típicamente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab usados típicamente en una variedad de tumores malignos de células B. Otros anticuerpos de ejemplo incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Ejemplos de proteínas de fusión incluyen afibercept y denileukin diftitox. En 20 algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

25 La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "dispositivos de asentamiento" que pueden unirse a los receptores de la superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionucleidos que se unen a estos péptidos (p. ej., RGD) finalmente matan a la célula cancerosa si el nucleido se descompone en las proximidades de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

30 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más inmunoterapias. La inmunoterapia para el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al propio sistema inmunitario del paciente a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra los tumores incluyen la inmunoterapia con BCG intravesicular para el cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citoquinas para inducir una respuesta inmunitaria en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma.

35 35 El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante a menudo atacarán el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

40 40 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más terapias hormonales. El crecimiento de algunos tipos de cáncer se puede inhibir proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y de próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona suele ser un tratamiento adicional importante. En ciertos tipos de cáncer, la administración de agonistas hormonales, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas 45 realizaciones, los agentes de terapia hormonal se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Obesidad y trastornos de la grasa

50 50 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar o prevenir la obesidad en un sujeto humano (p. ej., un niño o un adulto) mediante la administración al sujeto humano de una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo como se describe en el presente documento. "Obesidad" se refiere a una afección en donde un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 30. Muchos compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar o prevenir una afección de sobrepeso. 55 "Sobrepeso" se refiere a una afección en donde un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 25,0. El índice de masa corporal (IMC) y otras definiciones son según el "NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults" (1998). El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad eficaz para alterar el peso del sujeto, p. ej., en al menos 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 25, 40, 45, 50 o 55%. El tratamiento con un compuesto puede ser en una cantidad eficaz para reducir el índice de masa corporal del sujeto, p. ej., a menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20 o 18. Los compuestos pueden usarse para tratar o prevenir el aumento de peso, tasa metabólica o depósito de grasa anómalos o inadecuados, p. ej., anorexia, bulimia, obesidad, diabetes o hiperlipidemia (p. ej., triglicéridos elevados y/o colesterol elevado), así como trastornos del metabolismo de grasas o lípidos.

60 65 Un compuesto o composición descrito en el presente documento se puede administrar para tratar la obesidad asociada con el síndrome de Prader-Willi (PWS). El PWS es un trastorno genético asociado con la obesidad (p. ej., obesidad mórbida).

Un compuesto o composición descrito en el presente documento se puede usar para reducir la grasa corporal, prevenir el aumento de la grasa corporal, reducir el colesterol (p. ej., colesterol total y/o proporciones de colesterol total a colesterol HDL) y/o reducir el apetito en personas que tienen obesidad asociada con PWS y/o reducir comorbilidades tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares.

5 **Hiperglucemia**

Los niveles elevados de glucosa inducen anomalías metabólicas en las rutas metabólicas de la glucosa e inducen disfunción mitocondrial. Esto también sobreproduce especies reactivas de oxígeno (ROS). La glucosa intracelular elevada conduce a la acumulación de los metabolitos tóxicos de la glucosa sorbitol, metilgioxal (MG) y diacilglicerol (DAG), que se ha propuesto que contribuyen a la complicación microvascular, p. ej., DN. Se descubrió que los activadores de PKM2 de molécula pequeña invierten la elevación inducida por la hiperglucemia en los metabolitos tóxicos de la glucosa y la disfunción mitocondrial (Nat Med. 2017, 23(6): 753-762; patente de EE. UU. N.º 9921221).

10 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar la hiperglucemia en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo.

15 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad diabética en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo. Una "enfermedad diabética", como se usa en el presente documento, se refiere a diabetes y prediabetes, así como a implicaciones diabéticas. La diabetes se refiere a un grupo de enfermedades metabólicas en las que una persona tiene niveles altos de azúcar en la sangre, ya sea porque el cuerpo

20 no produce suficiente insulina o porque las células no responden a la insulina que se produce. Este nivel alto de azúcar en la sangre produce los síntomas clásicos de poliuria (micción frecuente), polidipsia (aumento de la sed) y polifagia (aumento del hambre). Hay varios tipos de diabetes. La diabetes tipo I resulta de la incapacidad del cuerpo para producir insulina y actualmente requiere que la persona se inyecte insulina o lleve una bomba de insulina. La diabetes tipo II resulta de la resistencia a la insulina, una afección en la que las células no pueden usar la insulina adecuadamente, a veces

25 combinada con una deficiencia absoluta de insulina. La diabetes gestacional ocurre cuando las mujeres embarazadas sin un diagnóstico previo de diabetes desarrollan un nivel alto de glucosa en sangre. Otras formas de diabetes incluyen la diabetes congénita, que se debe a defectos genéticos de la secreción de insulina, la diabetes relacionada con la fibrosis quística, la diabetes esteroidea inducida por altas dosis de glucocorticoides y varias formas de diabetes monogénica, p. ej., diabetes de inicio maduro en los jóvenes (p. ej., MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10). La prediabetes indica una afección

30 que ocurre cuando los niveles de glucosa en la sangre de una persona son más altos de lo normal pero no lo suficientemente altos como para diagnosticar diabetes. Todas las formas de diabetes aumentan el riesgo de complicaciones a largo plazo. Por lo general, estas se desarrollan después de muchos años, pero pueden ser el primer síntoma en aquellos que no han recibido un diagnóstico antes de ese momento. Las principales complicaciones a largo plazo están relacionadas con el daño a los vasos sanguíneos. Las implicaciones diabéticas de ejemplo incluyen

35 enfermedad cardiovascular, enfermedades macrovasculares tales como la cardiopatía isquémica (angina, infarto de miocardio), accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, complicaciones microvasculares (p. ej., daño a los vasos sanguíneos pequeños), retinopatía diabética (es decir, el impacto de la diabetes en la formación de vasos sanguíneos en la retina del ojo), nefropatía diabética (es decir, el impacto de la diabetes en los riñones), neuropatía diabética (p. ej., el impacto de diabetes en el sistema nervioso, que lo más comúnmente causa entumecimiento, hormigueo

40 y dolor en los pies y también aumenta el riesgo de daño en la piel debido a la sensibilidad alterada), úlcera del pie diabético y síndrome X. En ciertas realizaciones, una "enfermedad diabética" incluye una o más seleccionadas de hiperglucemia, hiperinsulinemia, diabetes, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de alteración de la glucosa plasmática en ayunas, retinopatía diabética, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, neuropatía diabética y síndrome X.

45 50 En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición descritos en el presente documento se pueden usar para reducir las especies reactivas de oxígeno (ROS) y/o al menos uno de los metabolitos de la glucosa (p. ej., sorbitol, metilgioxal (MG) y diacilglicerol (DAG)) en un sujeto.

55 En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición descritos en el presente documento se pueden usar para tratar una complicación microvascular.

En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición descritos en el presente documento se pueden usar para tratar la DN. En determinadas realizaciones, el tratamiento de la DN puede incluir la disminución de cualquier síntoma asociado con la DN, incluidos, pero no limitados a, cambios en el apetito, cambios en el sueño, proteína en suero, debilidad y/o náuseas.

60 En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes secundarios que aumentan el nivel o la actividad de uno o más de los factores protectores de DN. Los factores protectores de la DN de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, SOD1-superóxido dismutasa; TPI1-triosafosfato isomerasa isoforma 2; SORD-sorbitol deshidrogenasa; ALDOA-aldolasa A, fructosa-bisfosfato; GAPDH-gliceraldehído-3-

fosfato deshidrogenasa; isoenzimas M1/M2 de PKM-piruvato quinasa; ENO1-alfa-enolasa; FGB-cadena beta de fibrinógeno; SELENBP1-Proteína 1 de unión a selenio; PEBP1-proteína 1 de unión a fosfatidileanolamina; homólogo de CRYL1-Lambda-crystalino (patente de EE. UU. N.º 9921221). Un agente secundario puede aumentar el nivel o la actividad de un factor protector o disminuir el nivel o la actividad de un factor de riesgo en al menos 50%, 100% (1 vez), 1½ veces, 5 veces, 3 veces, 4 -veces, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces o más. En ciertas realizaciones, el método proporcionado comprende llevar el nivel o actividad de un factor protector esencialmente a su nivel o actividad en un sujeto que está protegido del desarrollo de una complicación microvascular. "Esencialmente dentro de su nivel" se refiere a dentro de menos del 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% del valor de control. El agente secundario puede ser una molécula pequeña, una proteína que comprende el factor protector o una variante biológicamente activa (p. ej., un fragmento) del mismo, o un ácido nucleico que codifica una proteína que comprende el factor protector o una variante biológicamente activa (p. ej., un fragmento) del mismo.

Las variantes biológicamente activas de las proteínas de los factores protectores también incluyen formas inmaduras y maduras de longitud completa o fragmentos de las mismas que comprenden una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia o fragmento natural de la misma en como máximo 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 100 15 delecciones, adiciones o sustituciones de aminoácidos, tales como sustituciones conservadoras de aminoácidos. Las variantes biológicamente activas de las proteínas de los factores protectores de la DN también pueden incluir variantes que son al menos 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idénticas a la proteína PEBP1 humana madura o precursora de longitud completa (u otro biomarcador identificado en esta memoria descriptiva) o un fragmento de la misma.

20 En algunas realizaciones, el método proporcionado comprende además seleccionar un sujeto para el tratamiento. Por ejemplo, se puede seleccionar un sujeto si el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar DN, p. ej., un sujeto que tiene diabetes, por ejemplo, diabetes tipo 1 o tipo 2, o un sujeto que es prediabético, p. ej., tiene síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia o un sujeto que tiene sobrepeso u obesidad, p. ej., que tiene un IMC ≥ 25 . En algunos casos, se puede seleccionar un sujeto si el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 y/o tipo 2. En algunos casos, se puede seleccionar un sujeto si el sujeto está tomando o tomará insulina, p. ej., para tratar la diabetes.

30 La enfermedad cardiovascular es una afección inflamatoria crónica. El aumento de la captación de glucosa y el flujo glucolítico promueven especies de oxígeno reactivas en las mitocondrias. Las ROS promueven la dimerización de la PKM2 y permiten su translocación nuclear. La PKM2 nuclear funciona como proteína quinasa y aumenta la producción de IL-6 e IL-1 β . Esto da como resultado una inflamación sistémica y tisular. Se descubrió que reducir la glucólisis y forzar la tetramerización de la PKM2 corrigen el fenotipo proinflamatorio de los macrófagos de la enfermedad arterial coronaria (CAD) (J. Exp. Med. 2016, 213(3): 337-354).

35 40 45 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo. Los compuestos o la composición descritos en el presente documento pueden reducir el nivel de glucosa en plasma en un sujeto. Una "enfermedad cardiovascular", como se define en esta solicitud, comprende, pero no se limita a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, reestenosis vascular disfunción endotelial, distensibilidad vascular alterada e insuficiencia cardiaca congestiva. En ciertas realizaciones, la enfermedad cardiovascular es enfermedad arterial coronaria (CAD). En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición descritos en el presente documento se pueden usar para reducir las especies de oxígeno reactivas (ROS) en las mitocondrias de un sujeto.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo. Se encontró que la activación de la PKM2 atenuaba un fenotipo de macrófago M1 proinflamatorio inducido por LPS mientras que promovía rasgos típicos de un macrófago M2. Además, se encontró que la activación de la PKM2 por TEPP-46 *in vivo* inhibía la producción de LPS e IL-1 β , a la vez que aumentaba la producción de IL-10. (Cell Metab. 2015, 21(1): 65-80) En consecuencia, los activadores de PKM2 pueden ser útiles para tratar una enfermedad autoinmunitaria al promover la producción de IL-1 β y/o IL-10.

55 Una "enfermedad autoinmunitaria" se refiere a una enfermedad que surge de una respuesta inmunitaria inapropiada del cuerpo de un sujeto contra sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante, linfadenitis, periarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, colitis ulcerosa, esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, esclerodermia, pénfigo vulgar, vasculitis asociada a ANCA (p. ej., granulomatosis de Wegener, poliangularitis microscópica), uveítis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, enfermedad de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Hashimoto tiroiditis y miocardiopatía.

Composiciones y vías de administración.

65 60 Las composiciones descritas en el presente documento incluyen los compuestos descritos en el presente documento (p.

ej., un compuesto descrito en el presente documento), así como agentes terapéuticos adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o los síntomas de la enfermedad, incluidos los descritos en el presente documento.

- 5 La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto proporcionado en este documento, y que no destruye su actividad farmacológica y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.
- 10 Los vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias de tamponamiento tales como fosfatos, glicina, ácido sóblico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrinas, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden usarse ventajosamente para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o portador convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

35 Cuando las composiciones proporcionadas en este documento comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 y 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos proporcionados en este documento. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una sola forma farmacéutica, mezclados junto con los compuestos proporcionados en este documento en una sola composición.

40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requisitos del fármaco en particular. Los métodos del presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o declarado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales del vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del hospedante tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Parte experimental

Lista de abreviaturas:

Abreviatura	Nombre completo	Abreviatura	Nombre completo
anh.	anhidro	ac.	acuoso
min	minuto(s)	sat.	saturado
ml	mililitro	h	horas
milimoles	milimol(es)	mol	mol(es)
MS	espectrometría de masas	RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía de capa fina	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas	CMBP	Cianometilentributilfosforano
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre	CHCl ₃	cloroformo
DCM	diclorometano	DMF	dimetilformamida
Et ₂ O	éter dietílico	EtOH	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo	MeOH	alcohol metílico
MeCN	acetonitrilo	PE	éter de petróleo
THF	tetrahidrofurano	DMSO	dimetilsulfóxido
AcOH	ácido acético	HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico	NH ₄ Cl	cloruro amónico
KOH	hidróxido de potasio	NaOH	hidróxido de sodio
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
TFA	ácido trifluoroacético	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NaBH ₄	borohidruro de sodio	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
LiHMDS	hexametildisililamida de litio	NaBH ₄	borohidruro de sodio
TEA	triethylamina	Py o Pyr	piridina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
BINAP	2,2'bis(difenilfosfano)-1,1'-binaftilo	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
PEP	Ácido fosfo(enol)pirúvico	LDH	Lactato deshidrogenasa
DTT	DL-ditiotreitol	BSA	albúmina de suero bovino
NADH	dinucleótido de β-nicotinamida adenina, reducido	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
p-TsOH	ácido p-toluenosulfónico	DCE	1,2-dicloroetano
MTBE	éter de metilo y terc-butilo		

Parte experimental general

- 5 En los siguientes ejemplos, los reactivos químicos se adquirieron de fuentes comerciales (tales como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía ultrarrápida se realizó en un EZ Purifier III mediante columna con partículas de gel de sílice de malla 200-300. Las placas de cromatografía en capa fina (TLC) analítica y preparativa fueron HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron utilizando Brucker AMX-300 o AMX-400 RMN(Brucker, Suiza). Los desplazamientos químicos se daban en partes por millón (ppm, δ) de etero(ESI) de un espectrómetro de masas Waters LCT TOF (Waters, EE. UU.). Las cromatografías HPLC se registraron en cromatografía líquida de Agilent 1200 (Agilent, EE. UU., columna: Ultimate 4,6 m × 50 mm, 5 M, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las reacciones de microondas se realizaron en un sintetizador de microondas Initiator 2,5 (Biotage, Suecia).
- 10 15 Las condiciones de HPLC utilizadas en los experimentos descritos en el presente documento son las siguientes:

Método 1:

Instrumento: Shimadzu LC-2010AHT

Columna: YMC-Triart C18, 50 × 4,6 mm, 5 µm

5 Fase móvil: Disolvente A: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0,1,

Disolvente B: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0,1

Caudal: 2,5 ml/min

10 Temperatura de la columna: 35°C
Longitud de onda: 220 nm/254 nm

Método 2:

Instrumento: Shimadzu LC-2010AHT

Columna: YMC-Triart C18, 50 × 4,6 mm, 5 µm

20 Fase móvil: Disolvente A: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0,1,
Disolvente B: H₂O/CH₃OH/TFA = 90/10/0,1

25 Caudal: 2,5 ml/min

Temperatura de la columna: 35°C

Longitud de onda: 220 nm/254 nm

30 Las condiciones de Prep-HPLC utilizadas en los experimentos descritos en el presente documento son las siguientes:

Instrumento: Waters 2545B/2767

35 Columna: YMC-Triart C18, 50 × 4,6 mm, 5 µm

Fase móvil: Disolvente A: H₂O (01.% FA),

Disolvente B: CH₃OH o CH₃CN

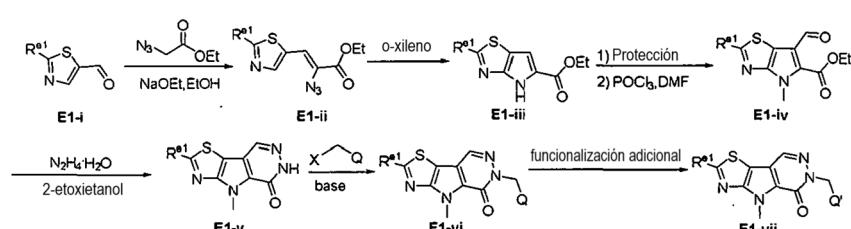
40 Caudal: 20 ml/min

Temperatura de la columna: 35°C

45 Longitud de onda: 220 nm/254 nm

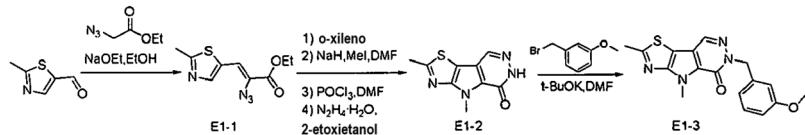
Ejemplo 1. Preparación de los compuestos E1-vii con el Esquema E1

Esquema E1



50 en donde R^{e1} es alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C₁₋₃); Q es como se define en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta de la invención; Q' es un Q funcionalizado adicionalmente, y X es un grupo saliente (p. ej., halógeno tal como Br o I; OMs u OTs). El tiazol-5-carbaldehído E1-i sufre condensación con 2-azidoacetato para dar un compuesto de fórmula E1-ii. El compuesto E1-ii sufre ciclación en o-xileno calentado para dar un sistema bicíclico de E1-iii, seguido de metilación del grupo amino y posterior oxidación para dar un compuesto E1-iv. El compuesto E1-iv reacciona con hidracina seguido de ciclación para dar un compuesto de E1-v. El compuesto E1-v puede reaccionar con un nucleófilo tal como X-CH₂-Q para dar E1-vi, que se puede funcionalizar adicionalmente a E1-vii que tiene Q'.

Ejemplo 1A. Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



5

Etapa A. (Z)-2-Azido-3-(2-metylthiazol-5-il)acrilato de etilo. A una solución de NaOEt (803 mg, 11,79 mmol) en EtOH (10 ml) entre aproximadamente -10°C y aproximadamente -5°C se añadió gota a gota una solución de 2-metylthiazol-5-carbaldehído (500 mg, 3,93 mmol) y 2-azidoacetato de etilo (1,53 g, 11,79 mmol) en EtOH anhídrico (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h, mientras la temperatura se mantenía por debajo de 0°C, luego se calentó a t.a. y se agitó durante otras 2 h. La mezcla resultante se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) a 0°C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (500 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS: m/z 239 (M+H)⁺.

15 *Etapa B. 2-Metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo.* Una mezcla de (Z)-2-azido-3-(2-metylthiazol-5-il)acrilato de etilo (500 mg, 2,1 mmol) en o-xileno (5 ml) se agitó a 140°C durante 2 h, luego se enfrió hasta t.a. y luego se purificó directamente por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: pentano/EtOAc = 6/1 para dar el producto deseado (220 mg, 49,8% de rendimiento). LCMS: m/z 211 (M+H)⁺.

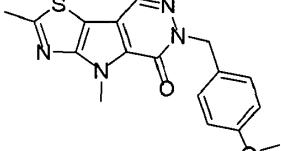
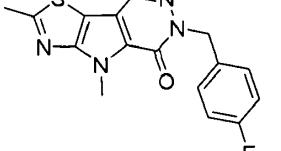
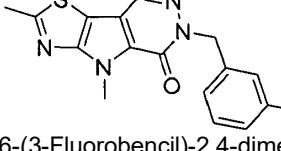
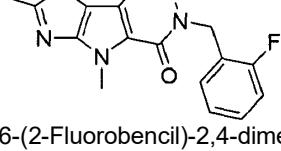
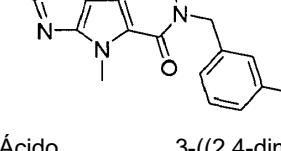
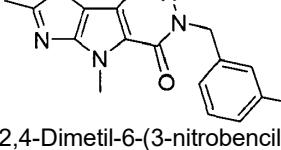
20 *Etapa C. 2,4-Dimetil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo.* A una solución de 2-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (160 mg, 0,76 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se le añadió NaH (36,5 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, seguido de la adición de CH₃I (47 µl, 0,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 0,5 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl a 0°C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo = 6/1) para dar el producto deseado (124 mg, 72,6% de rendimiento). LCMS: m/z 225 (M+H)⁺.

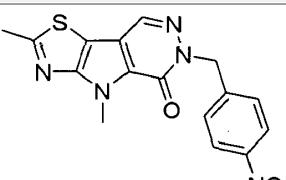
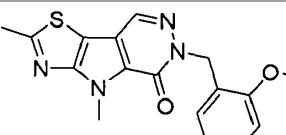
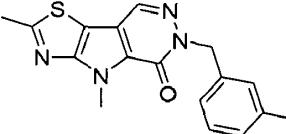
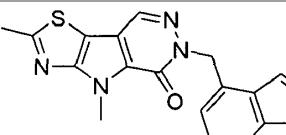
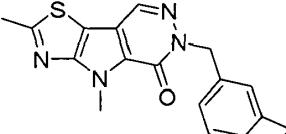
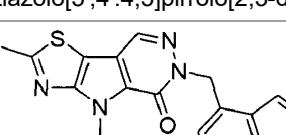
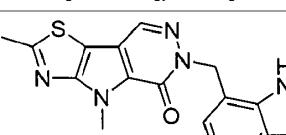
25 *Etapa D 6-Formil-2,4-dimetil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo.* A una mezcla de 2,4-dimetil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (100 mg, 0,446 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C se le añadió POCl₃ (122,5 µl, 1,338 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ a 0°C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo = 5/1) para dar el producto deseado (57 mg, 50,7% de rendimiento). LCMS: m/z 253 (M+H)⁺.

35 *Etapa E. 2,4-Dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona.* A una mezcla de 6-formil-2,4-dimetil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (57 mg, 0,226 mmol) en 2-etoxietanol (2 ml) se le añadió N₂H₄·H₂O (53,7 µl, 1,130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h, luego se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo = 5/1) para dar el producto deseado (49 mg, 98,4% de rendimiento). LCMS: m/z 221 (M+H)⁺.

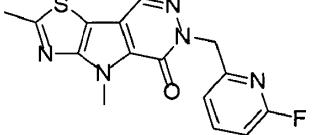
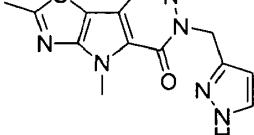
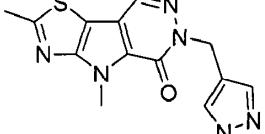
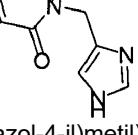
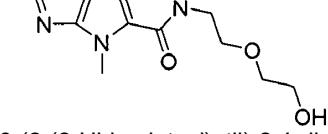
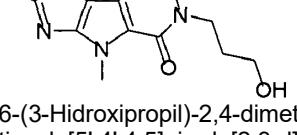
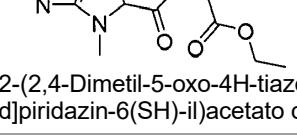
40 *Etapa F. 6-(3-Metoxibencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona.* A una mezcla de 2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (49 mg, 0,223 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C se añadió t-BuOK (50,8 mg, 0,454 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 0,5 h, seguido de la adición de 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (34,9 mg, 0,223 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl a 0°C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo = 3/1) para dar el producto deseado. LCMS: m/z 341 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,92 - 6,72 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

45 50 Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

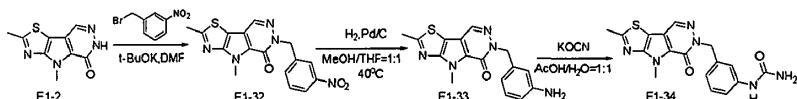
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E1-4	 6-(4-Metoxibencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: 341 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-5	 6-(4-Fluorobencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 329 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,15 (t, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-6	 6-(3-Fluorobencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 329 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-7	 6-(2-Fluorobencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 329 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,06 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,86 (s, 3H)
E1-8	 3-((2,4-Dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzoato de etilo	LCMS: m/z 383 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,00 - 7,83 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,48 - 4,16 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).
E1-9	 Ácido 3-((2,4-dimethyl-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)methyl)benzoico	LCMS: m/z 355 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,0 - 7,87 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-10	 2,4-Dimetil-6-(3-nitrobencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 356 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E1-11	 <p>2,4-dimethyl-6-(4-nitrobenzyl)-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-one</p>	<p>LCMS: m/z 356 (M + H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).</p>
E1-12	 <p>6-(2-Metoxibencil)-2,4-dimethyl-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-one</p>	<p>LC-MS: m/z 341 (M+H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).</p>
E1-13	 <p>6-(3-Acetylbenzil)-2,4-dimethyl-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 353 (M+H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).</p>
E1-14	 <p>2,4-Dimetil-6-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LCMS: m/z 365 (M+H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).</p>
E1-15	 <p>6-((1H-indazol-5-il)metil)-2,4-dimethyl-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-one</p>	<p>LC-MS: m/z 351 (M+H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).</p>
E1-16	 <p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2,4-dimethyl-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-one</p>	<p>LCMS: m/z 351 (M + H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).</p>
E1-17	 <p>6-((1H-indazol-7-il)metil)-2,4-dimethyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LCMS: m/z 351 (M+H)⁺.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 1H), 7,11 - 6,92 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).</p>

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E1-18	<p>6-((1H-Indazol-6-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 351 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).
E1-19	<p>6-((1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 352 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 16,0 - 15,55 (m, 1H), δ 8,59 (s, 1H), 8,08 - 7,31 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-20	<p>6-((1H-Benzo[d]imidazol-5-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 351 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).
E1-21	<p>6-((1H-indol-6-il)metil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 350 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).
E1-22	<p>2,4-Dimetil-6-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 367 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,57 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,94-6,95 (m, 2H), 6,85-6,87 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-23	<p>2,4-Dimetil-6-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 326 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
E1-24	<p>6-((6-Metoxipiridin-2-il)metil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 342 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E1-25	 6-((6-Fluoropiridin-2-il)methyl)-2,4-dimethyl-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: 330 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).
E1-26	 2,8-Dimetil-6-(1H-pirazol-3-ilmetil)-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona	LC-MS: m/z 301 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).
E1-27	 6-((1H-pirazol-4-il)methyl)-2,4-dimethyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 301 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).
E1-28	 6-((1H-imidazol-4-il)methyl)-2,4-dimethyl-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 301 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12,08 (s ancho, 1H), δ 8,51 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-29	 6-(2-(2-Hidroxietoxi)ethyl)-2,4-dimethyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: 309(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,45 (s, 4H), 2,86 (s, 3H).
E1-30	 6-(3-Hidroxipropil)-2,4-dimethyl-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 279 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (s, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 3,46 (dd, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 2H).
E1-31	 2-(2,4-Dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(SH)-il)acetato de etilo	LCMS: 307(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,40 - 4,12 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 1,35 - 1,21 (m, 3H).

Ejemplo 1B. Síntesis de 1-(3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)methyl)fenil)urea

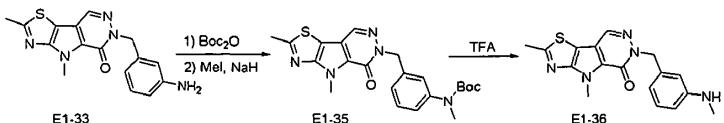


Etapa A. 2,4-Dimetil-6-(3-nitrobencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (194 mg, 0,9 mmol) y t-BuOK (76 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (100 mg, 62,5% de rendimiento). LCMS: m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 *Etapa B.* 6-(3-Aminobencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2,4-dimetil-6-(3-nitrobencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,28 mmol) en MeOH/THF (10 ml/10 ml) en atmósfera de N₂ se añadió Pd/C (10%, 50 mg). La mezcla de reacción se agitó a 40°C en atmósfera de H₂ durante 12 h, luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado (80 mg, 88% de rendimiento). LCMS: m/z 326 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,57 - 6,32 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

15 *Etapa C.* 1-(3-((2,4-Dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5'4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)fenil)urea. A una mezcla de 6-(3-aminobencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (65 mg, 0,2 mmol) en HOAc (2 ml) se añadió KOCN (160 mg, en HOAc:H₂O=2 ml:4 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado (4 mg, 5% de rendimiento). LCMS: m/z 369 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60-8,50 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 1C. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(3-(metilamino)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrilo[2,3-d]piridazin-5-ona



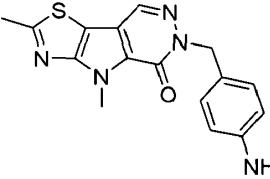
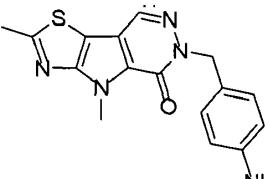
25

30 Etapa A. (3-((2,4-Dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)fenil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de 6-(3-aminobencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (90 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió Boc₂O (73 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc - 3/1) para dar el producto deseado (90 mg, 76,3% de rendimiento). LCMS: m/z 426 (M+H)⁺.

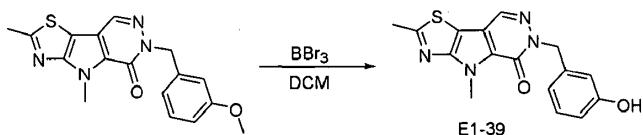
Etapa. B (3-((2,4-Dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)fenil)(metil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de (3-((2,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)fenil)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,21 mmol) en DMF anhidra (5 ml) a 0°C se añadió NaH (13 mg, 0,32 mmol, 60% en peso). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de Mel. La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 3 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl fría y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (70 mg, 75,2% de rendimiento). LCMS: m/z 440 (M+H)⁺.

Etapa C. 2,4-Dimetil-6-(3-(metilamino)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una mezcla de (3-((2,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)fenil)(metil)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (25 mg, 46,4% de rendimiento). LCMS: m/z 340 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,66-6,61 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,68 (d, 3H).

50 Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir el siguiente compuesto usando los materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E1-37	 6-(4-aminobencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 326 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).
E1-38	 2,4-Dimetil-6-(4-(metilamino)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 340 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,46 (d, 2H), 5,58 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,62 (d, 3H).

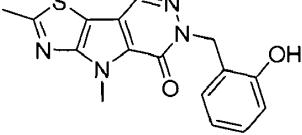
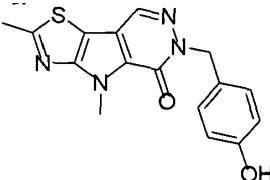
Ejemplo 1D. Síntesis de 6-(3-hidroxibencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5 A una mezcla de 6-(3-metoxibencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (53 mg, 0,16 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C se añadió BBr₃ (195 mg, 0,778 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se inactivó con MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (15,6 mg, 30,70% de rendimiento). LCMS: m/z 327 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,78 - 6,56 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,278 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

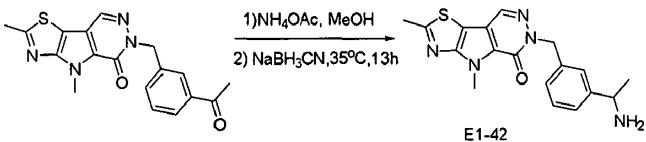
10

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E1-40	 6-(2-Hidroxibencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 327 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,85-6,60 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).
E1-41	 6-(4-Hidroxibencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: 327(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

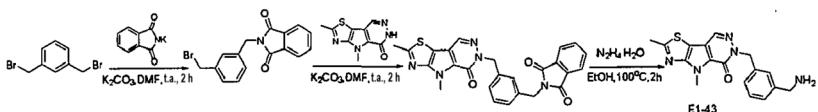
15

Ejemplo 1E. Síntesis de 6-[3-(1-amino-etil)-bencil]-2,8-dimetil-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona



A una mezcla agitada de 6-(3-acetilbencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,142 mmol) en MeOH (4 ml) se añadieron NH₄OAc (109 mg, 1,42 mmol) y NaBH₃CN (18 mg, 0,284 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 13 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (20 mg, 40,0% de rendimiento). LC-MS: m/z 354 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,25 (dd, 3H), 7,12 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,27 (d, 3H).

10 Ejemplo 1F. Síntesis de 6-(3-(aminometil)bencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona

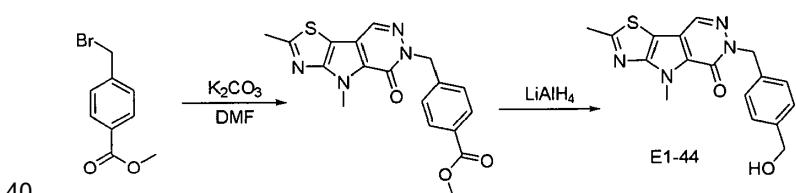


15 **Etapa A.** 2-(3-(Bromometil)bencil)isoindolin-1,3-diona. A una mezcla agitada de 1,3-bis(bromometil)benceno (1,3 g, 4,96 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron 1,3-dioxoisooindolin-2-ida de potasio (0,918 g, 4,96 mmol) y K₂CO₃ (1,03 g, 7,44 mol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 30/1) para dar el producto deseado (1,1 g, 67,4% de rendimiento). LC-MS: m/z 330 (M+H)⁺.

20 **Etapa B.** 2-(3-((2,4-Dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)bencil)isoindolina-1,3-diona. A una mezcla agitada de 2-(3-(bromometil)bencil)isoindolina-1,3-diona (100 mg, 0,303 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió 2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (66,7 mg, 0,303 mmol) y K₂CO₃ (83,6 mg, 0,606 mol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (80 mg, 56,3% de rendimiento). LC-MS: m/z 470 (M+H)⁺.

30 **Etapa C.** 6-(3-(Aminometil)bencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla agitada de 2-(3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)bencil)isoindolina-1,3-diona (80 mg, 0,17 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió N₂H₄.H₂O (44 mg, 98% en peso, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 ml) y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (30 mg, 52,1% de rendimiento). LC-MS: m/z 324 (M+H-NH₃)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 1G. Síntesis de 6-(4-(hidroximetil)bencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona

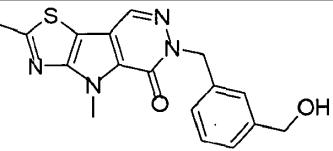
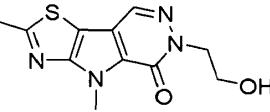


40 **Etapa A.** 4-((2,4-Dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzoato de metilo. A una mezcla de 2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (181 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min, seguido de la adición de 4-(bromometil)benzoato de metilo (100 mg, 0,4 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 18 h, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 50/1 a 10/1) para dar el producto deseado (120 mg, 74,61%). LCMS: m/z 369 (M+H)⁺.

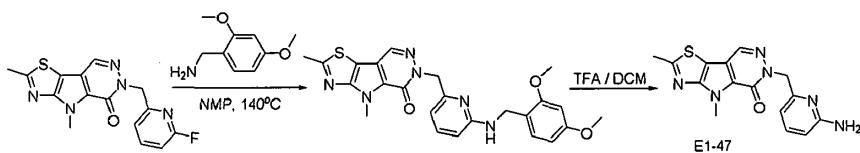
50 **Etapa B.** 6-(4-(Hidroximetil)bencil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzoato (100 mg, 0,3 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió LAH (30 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó a 0°C en atmósfera de N₂ durante 30 min y luego se inactivó

con NaSO₄-10H₂O y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (3 mg, 3,25%). LCMS: m/z 341 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

- 5 Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N. ^o de Comp..	Estructura	Caracterización
E1-45	 6-(3-(Hidroximetil)bencil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 341 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).
E1-46	 6-(2-Hidroxietil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: 265 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,45 - 4,15 (m, 5H), 3,74 (q, 2H), 2,85 (s, 3H).

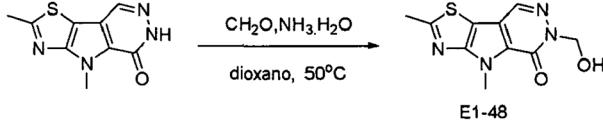
- 10 Ejemplo 1H. Síntesis de 6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-2,4-dimetil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



- 15 Etapa A: 6-((2,4-Dimetoxibencil)amino)piridin-2-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de 6-((6-fluoropiridin-2-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (40 mg, 0,12 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (102 mg, 0,6 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 140°C hasta completarse. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para obtener el producto deseado (20 mg, 34,5% de rendimiento). LC-MS: 477 (M+H)⁺.

- 20 Etapa B: 6-((6-Aminopiridin-2-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de 6-((6-((2,4-dimetoxibencil)amino)piridin-2-il)metil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg, 0,042 mmol) y TFA (45 mg, 0,42 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a t.a. hasta completarse. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (20 mg, 34,5% de rendimiento). LC-MS: 327(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

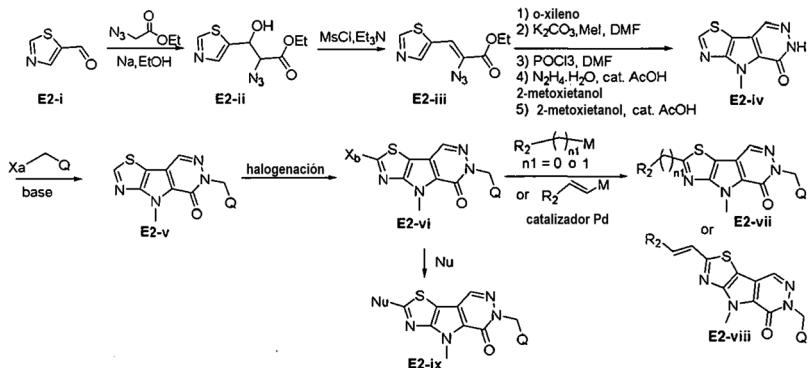
- 25 Ejemplo 1I. Síntesis de 6-(hidroximetil)-2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



- 30 Una mezcla de 2,4-dimetil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,14 mmol), formaldehído (1,5 ml, 40% en peso) y NH₃ (0,75 ml, 33% en peso) en dioxano (2 ml) se agitó a 50°C durante 1 h, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (4,40 mg, 17% de rendimiento). LCMS: 251 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 5,44 (d, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

- 35 Ejemplo 2. Preparación de compuestos de fórmula E2-vii con el Esquema E2

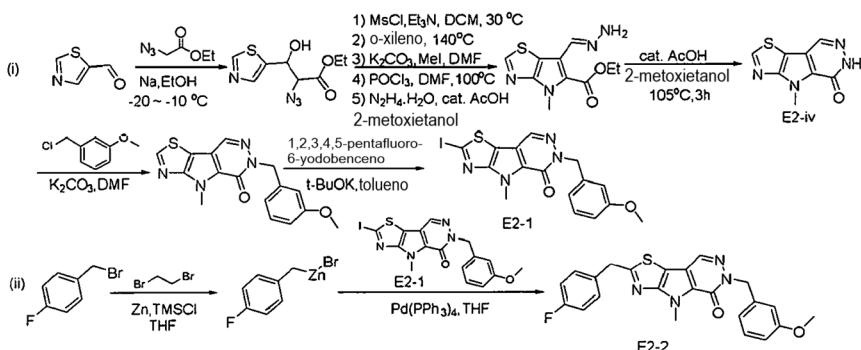
Esquema E2



en donde Xa es un grupo saliente (p. ej., halógeno tal como Br o I; OMs u OTs); Xb es halógeno (p. ej., Cl, Br o 1); n1 es 5

0 o 1; M es hidrógeno (por ejemplo, para la reacción de Heck) o un complejo de metal orgánico (p. ej., complejo de organoboro tal como ácido borónico o complejo de pinaco-boro; complejo de organoestaño tal como -Sn(Bu')₃; complejo de organozinc tal como -Zn (halógeno)); Q y R² son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta de la invención. En ciertas realizaciones, Q y R² son cada uno independientemente arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido. De manera similar a la síntesis de los compuestos de fórmula E1-v en el 10 ejemplo 1, el compuesto E2-iv se puede sintetizar a partir del tiazol aldehído E2-i con algunas modificaciones (p. ej., reacción del compuesto E2-ii con MsCl seguido de eliminación para dar el compuesto E2- iii; el sistema tricíclico se puede formar con AcOH cat. en 2-metoxietanol). La sustitución y halogenación (p. ej., CBr₄ o Cl₃CCl₃ en presencia de LiHMDS; o 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodobenceno en presencia de t-BuOK y tolueno) del compuesto E2-iv proporciona el compuesto 15 E2-vi. Las reacciones de acoplamiento del compuesto E2-vi con el organometal en presencia de un catalizador dan el compuesto E2-vii o E2-viii. La reacción nucleofílica directa de E2-vi con un nucleófilo (Nu) puede generar el compuesto E2-ix.

Ejemplo 2A. Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



20

Etapa A. 2-Azido-3-hidroxi-3-(tiazol-5-il)propanoato de etilo. Se añadió lentamente sodio (12,2 g, 0,531 mol) a t.a. a una solución agitada de EtOH seco (300 ml). Luego, la mezcla de reacción se enfrió a -20°C, seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-azidoacetato de etilo (68,5 g, 0,531 mol) y tiazol-5-carbaldehído (20,0 g, 0,177 mol) en EtOH anhídrico (100 ml) manteniendo la temperatura entre -20°C y -15°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 h adicional y luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 L). La mezcla resultante se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando (eluyente: PE/EtOAc = 6/1 a 5/1 a 1/1) para proporcionar el producto deseado (34 g) de color pálido. LCMS: m/z= 243 (M+H)⁺.

30

Etapa B. (Z)-2-Azido-3-(tiazol-5-il)acrilato de etilo. A una mezcla agitada de 2-azido-3-hidroxi-3-(tiazol-5-il)propanoato de etilo (103 g, 0,426 mmol) en DCM seco (1,5 L) a -35°C, se añadió MsCl (146 g, 1,28 mol), seguido de la adición gota a gota de TEA (301 g, 2,98 mol) mientras se mantenía la temperatura entre -35°C y -30°C. Despues de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -30°C durante otros 15 min y luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (1,5 L). La mezcla resultante se saturó con NaCl y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en secuencia con HCl acuoso (1 M) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando (eluyente: PE/EtOAc= 5/1) para proporcionar el producto deseado (82,0 g, 86,3% de rendimiento). LCMS: m/z= 225 (M+H)⁺.

Las etapas C-E para sintetizar el 4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo, 4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo y 6-formil-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo fueron similares a los procedimientos del Ejemplo 1A.

- 5 *Etapa F. (E)-6-(Hidrazonometil)-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo.* A una mezcla agitada de N₂H₄.H₂O (2,0 g, 98%, 40 mmol) en 2-metoxietanol (50 ml) a t.a. se añadió 6-formil-4-metil-4H-pirrolo [2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (4,8 g, 20 mmol), seguido de la adición de 20 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante aproximadamente 30 min hasta que la mezcla se volvió transparente. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) con agitación y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: m/z= 253 (M+H)⁺.

- 10 *Etapa G. 4-Metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona.* A una suspensión agitada de (E)-6-(hidrazonometil)-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (4,8 g, 0,19 mol) en 2-metoxietanol (50 ml) a t.a. se añadió AcOH (20 gotas). La suspensión de reacción se agitó a 105°C durante 3 h y luego se filtró. La torta del filtración se lavó con agua y se secó con alto vacío para obtener el primer lote del producto deseado. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el segundo lote del producto deseado. Los dos lotes combinados del producto deseado (2,5 g) se usaron directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z= 207 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 4,30 (s, 3H).

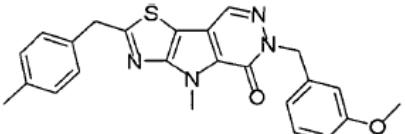
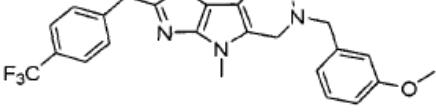
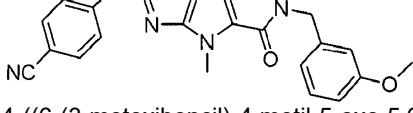
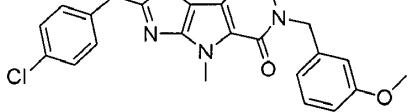
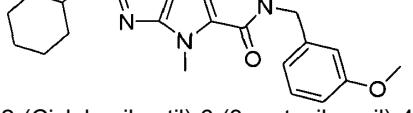
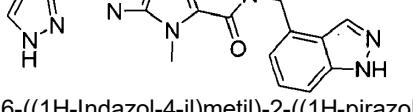
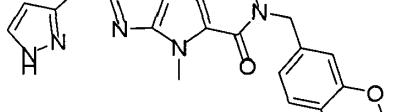
- 15 *Etapa H. 6-(3-Metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona.* A una mezcla agitada de 4-metil-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (2 g, 10,0 mmol) y K₂CO₃ (2,7 g, 20 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (2,3 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h, luego se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (2 g, 67% de rendimiento). LCMS: m/z= 327 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,31 (s, 3H) 3,72 (s, 3H).

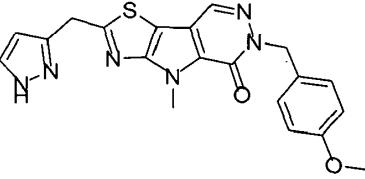
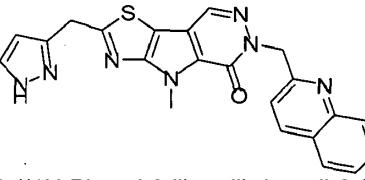
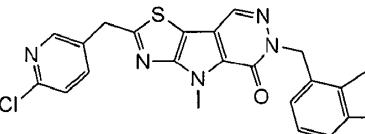
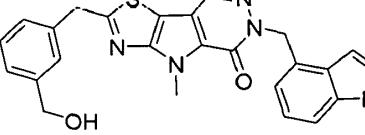
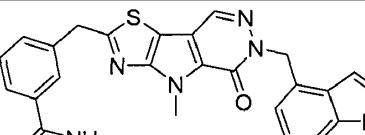
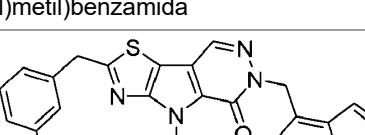
- 20 *Etapa I. 2-Yodo-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona.* A una mezcla agitada de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (1 g, 3 mmol) y t-BuOK (688 mg, 6 mmol) en tolueno (30 ml) a t.a. se añadió 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-yodobenceno (3,6 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 135°C durante 4 h (el baño de aceite se precalentó) y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 6/1) para proporcionar el producto deseado (1 g, 72% de rendimiento). LCMS: m/z= 453 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (s, 3H) 3,71 (s, 3H).

- 25 *Etapa J. Bromuro de (4-fluorobencil)zinc(II).* A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se le añadió Zn en polvo (1300 mg, 20 mmol). La mezcla se desgasificó con alto vacío y se volvió a purgar con N₂ tres veces. Se añadieron THF seco (15 ml), TMSCl (108 mg, 1 mmol) y 1,2-dibromoetano (186 mg, 1 mmol) mediante jeringa a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 65°C durante 30 min, luego se enfrió a 0°C, seguido de la adición gota a gota de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,89 g, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1,5 h. La solución sobrenadante se usó directamente para la siguiente etapa.

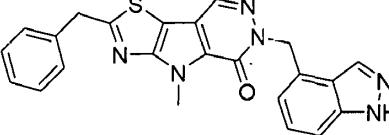
- 30 *Etapa K. 2-(4-Fluorobencil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml se le añadió 2-yodo-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,22 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (25,4 mg, 10% en moles). El matraz se desgasificó con alto vacío y se volvió a purgar con N₂ tres veces. La solución sobrenadante de bromuro de (4-fluorobencil)zinc(II) (6 ml) se añadió al matraz mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de N₂ a 65°C durante 0,5 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (6 mg). LCMS: m/z= 435 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,75-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,23 (s, 3H), 6,84 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

- 35 55 Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales del grupo amino cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a SEM. La desprotección de SEM se puede llevar a cabo en TFA y DCM.

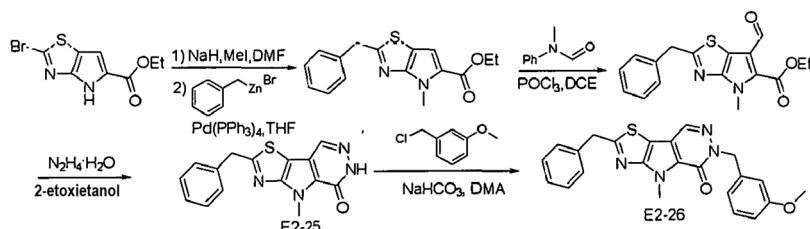
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-3		LCMS: m/z 431 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
E2-4		LC-MS: m/z 485 [M+1] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
E2-5		LC-MS: m/z 442 [M+1] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,84 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
E2-6		LCMS: m/z 451 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,22 (t, 1H), 6,84-6,82 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
E2-7		LCMS: m/z 423 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,84-6,82 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 5H), 1,25 - 1,00 (m, 6H).
E2-8		LCMS: m/z= 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (s, 1H), δ 12,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E2-9		LCMS: 435 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,78-6,65 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,19 (s, 4H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-10	 2-((1H-Pirazol-3-il)metil)-6-(4-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 407 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).
E2-11	 2-((1H-Pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(quinolin-2-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: 428 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,78 (s, 1H), δ 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,94 (t, 2H), 7,71-7,50 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E2-12	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 462 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E2-13	 2-((1H-Pirazol-3-il)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 407 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,84-6,74 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
E2-14	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(3-(hidroximetil)bencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona.	LCMS: m/z 457 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,21 (t, 1H), 4,49 (d, 4H), 4,28 (s, 3H).
E2-15	 3-((6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)benzamida	LCMS: m/z 470 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E2-16	 3-((6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)cyanamida	LCMS: m/z 452 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
	il)metil)benzonitrilo	
E2-17	<p>4-((6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)benzonitrilo</p>	LCMS: m/z 452 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,05 (s, 3H).
E2-18	<p>4-((6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)benzamida</p>	LC-MS: m/z 470 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,60 - 7,43 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E2-19	<p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(3-hidroxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: 443 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E2-20	<p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(4-hidroxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina -5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 443 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 - 7,25 (t, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E2-21	<p>6-(1H-Indazol-4-ilmetil)-8-metil-2-(3-metilamino-bencil)-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona</p>	LC-MS: m/z 456 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).
E2-22	<p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(4-(metilamino)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LC-MS: m/z 456 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 5,64 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,66 (d, 3H).
E2-23	<p>2-Cloro-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 361 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-24	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-bencil-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 427 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 5H), 7,25-7,33 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

Ejemplo 2B. Síntesis de 2-bencil-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5

Etapa A. 2-Bromo-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una solución de 2-bromo-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 4 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió NaH (320 mg, 60% en aceite, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min, seguido de la adición de MeI (852 mg, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante otras 2 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (950 mg, 82,2% de rendimiento). LCMS: m/z 289 (M+H)⁺.

Etapa B. 2-Bencil-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una mezcla de 2-bromo-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (720 mg, 2,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (145 mg, 0,125 mmol) en THF seco en atmósfera de N₂ se añadió bromuro de bencilzinc (20 ml, 0,5 M). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 4/1) para dar el producto deseado (600 mg, 80,0% de rendimiento). LCMS: m/z 301 (M+H)⁺.

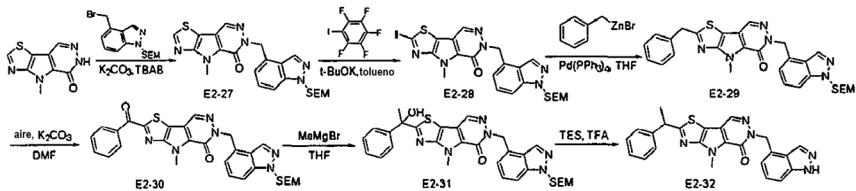
Etapa C. 2-Bencil-6-formil-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una solución de 2-bencil-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (600 mg, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se añadió una mezcla de oxícloruro de fósforo (612 mg, 4 mmol) y N-metil-N-fenilformamida (540 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refljo durante la noche, luego se enfrió y se vertió en agua helada y luego se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto deseado (140 mg) como un aceite amarillo. LCMS: m/z 329 (M+H)⁺.

Etapa D. 2-Bencil-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una solución de 2-bencil-6-formil-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (140 mg, bruto) en 2-etoxtetanol (3 ml) se añadió hidrato de hidracina (0,5 ml, 98% en peso). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 h, luego se enfrió a t.a. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar el producto deseado (60 mg, 10,1% de rendimiento en 2 etapas). LCMS: m/z 297 (M+H)⁺.

35

Etapa E. 2-Bencil-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 2-bencil-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,169 mmol) y NaHCO₃ (28 mg, 0,338 mmol) en DMA (1 ml) en atmósfera N₂ se añadió 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (40 mg, 0,254 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (8 mg, 11,4% de rendimiento). LCMS: m/z 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,82-6,85 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

Ejemplo 2C. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(1-feniletil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Etapa A. La 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona se sintetizó utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 2A. LCMS: m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Etapa B. La 2-yodo-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona se sintetizó utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 2A. LCMS: 593 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

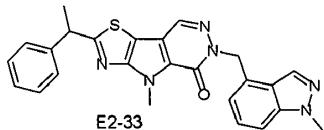
10 *Etapa C. 2-Bencil-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* Se suspendió zinc en polvo (1,3 g, 20 mmol) en THF anhídrico (5 ml) en atmósfera de N_2 , seguido de la adición de 1,2-dibromoetano (0,01 ml). La mezcla se calentó a 65°C durante 5 min, seguido de la adición de clorotrimetilsilano (0,01 ml). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante otros 15 min y luego se enfrió a 0°C, seguido de la adición gota a gota de una solución de (bromometil)benceno (1,7 g, 10 mmol) en THF anhídrico (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 65°C, luego se enfrió para proporcionar el bromuro de bencilzinc (II) (aproximadamente 1 M en THF) que se usó directamente en la siguiente etapa. A una mezcla de 2-yodo-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg, 0,5 mmol) en THF seco (2 ml) en atmósfera de N_2 se añadió secuencialmente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol) y el bromuro de bencilzinc(II) anterior (5 ml, 1 M). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 1 h, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/ EtOAc = 5/2) para dar el producto deseado (230 mg, 82,7% de rendimiento). LCMS: 557 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 25 *Etapa D. 2-Benzoi-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* A una mezcla de 2-bencil-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,18 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (74 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a 50°C en aire durante 4 h, luego se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con PE y se secó con alto vacío para dar el producto deseado (100 mg, 98% de rendimiento). LCMS: 571 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

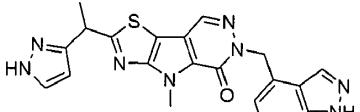
30 35 *Etapa E. 2-(1-Hidroxi-1-feniletil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* A una mezcla de bromuro de metilmagnesio (0,6 ml, 1,5 M) en THF seco (2 ml) en un baño de hielo se le añadió una solución de 2-benzoi-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,175 mmol) en THF seco. La mezcla se agitó durante 1 h y se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (30 mg, 29,4% de rendimiento) como aceite. LCMS: 587 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40 *Etapa F. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(1-feniletil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* Una solución de 2-(1-hidroxi-1-feniletil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,05 mmol) en una solución mixta de uTFA/TES (2 ml/0,5 ml) se agitó a t.a. durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (5 mg, 22,7% de rendimiento). LCMS: m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 3H), 7,37 (t, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,71 (q, 1H), 4,28 (s, 3H), 1,78 (d, 3H).

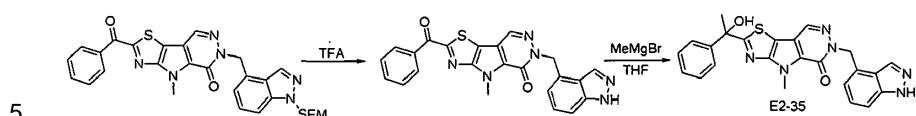
45 También se obtuvo un subproducto, la 4-metil-6-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-2-(1-feniletil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona por HPLC preparativa:



50 LCMS: m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,70 (q, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-34	 <p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(1-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 431 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 1,76 (d, 3H),

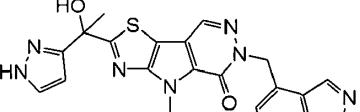
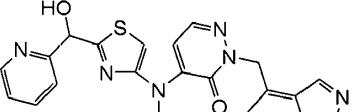
Ejemplo 2D. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(1-hidroxi-1-feniletil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



Etapa A. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-benzoil-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-benzoil-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (75 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (30 mg, 52,6% de rendimiento). LCMS: 441 (M+H)⁺.

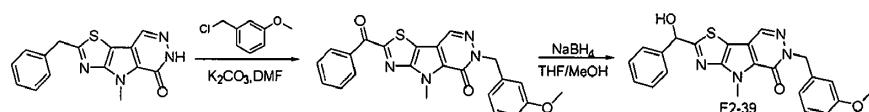
Etapa B. 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(1-hidroxi-1-feniletil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de bromuro de metilmagnesio (0,22 ml, 1,5 M) en THF seco (1 ml) en un baño de hielo se añadió una solución de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-benzoil-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,068 mmol) en THF seco. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (8 mg, 25,8% de rendimiento). LCMS: 457 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-36	 <p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(1-hidroxi-1-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 447 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).
E2-37	 <p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(piridin-2-il)methyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 444 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,22 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-38	<p>2-(3-Hidroxibenzoil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	<p>LCMS: m/z 447 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).</p>

Ejemplo 2E. Síntesis de 2-(hidroxi(fenil)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



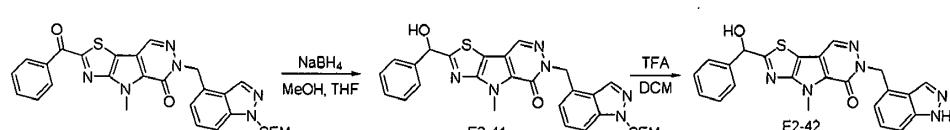
Etapa A. 2-Benzoi-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-bencil-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (40 mg, 0,135 mmol) y K₂CO₃ (37 mg, 0,27 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (31 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. en el aire durante la noche y luego se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para dar el producto deseado (30 mg, 51,7% de rendimiento). LCMS: m/z 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,46-8,49 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,84-6,89 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 4,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Etapa B. 2-(Hidroxi(fenil)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-benzoi-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg, 0,047 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaBH₄ (3,5 mg, 0,093 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (13 mg, 64,0% de rendimiento). LCMS: m/z 433 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,82-6,85 (m, 3H), 6,08 (d, 1H), 5,31 (d, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

· Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-40	<p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(fenil)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	<p>LCMS: m/z 433 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,23 (s, 3H).</p>

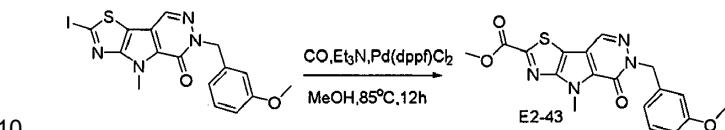
25 Ejemplo 2F. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(fenil)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



Etapa A. La 2-(hidroxi(fenil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se sintetizó utilizando el procedimiento similar al del ejemplo 2E. LCMS: m/z 573 (M+H)⁺.

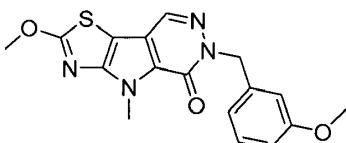
Etapa B. La 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(fenil)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se sintetizó utilizando el procedimiento similar al del ejemplo 2D. LCMS: m/z 443 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,56-7,42 (m, 3H), 7,37 (s, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,21 (s, 3H).

Ejemplo 2G. Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de metilo



A una mezcla agitada de 2-yodo-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (40 mg, 0,088 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron Et₃N (27 mg, 0,264 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6,5 mg, 0,009 milímoles). La mezcla de reacción se agitó a 85°C en CO durante 12 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (2 mg, 5,88% de rendimiento). LC-MS: m/z 385 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

20 Se llevó a cabo una reacción similar con la 2-cloro-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona, que generó la 2-metoxi-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona como el subproducto principal. LC-MS: m/z 357 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,19 (s, 6H), 3,72 (s, 3H).

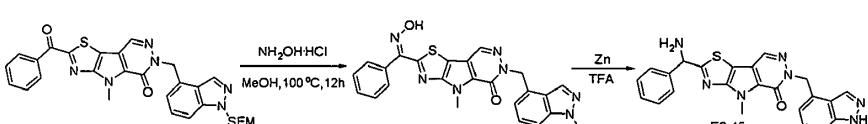


25 Ejemplo 2H. Síntesis de 2-(fluoro(fenil)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



30 A una solución de 2-(hidroxi(fenil)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg, 0,046 mmol) en DCM (2 ml) a -78°C se añadió DAST (0,3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (2,5 mg, 12,5% de rendimiento). LCMS: 435. (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 5H), 7,26-7,07 (m, 2H), 6,92-6,74 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

35 Ejemplo 2I. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(amino(fenil)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



40 Etapa A. *(Z)-2-((Hidroximino)(fenil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* Una mezcla de 2-benzoyl-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,175 mmol) y NH₂OH.HCl (123 mg, 1,75 mmol). en MeOH anhídrico (5 ml) se agitó a 100°C en un tubo sellado durante 12 h. Luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EA = 2/1) para proporcionar el producto deseado (40 mg, 39,1% de rendimiento). LC-MS: m/z 586 (M+H)⁺.

50 Etapa B. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(amino(fenil)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una

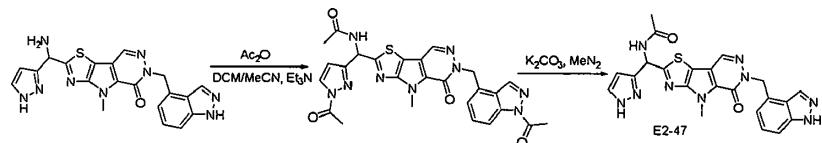
mezcla agitada de (Z)-2-((hidroxiimino)(fenil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (40 mg, 0,068 mmol) en TFA (3 ml) se añadió Zn (44 mg, 0,68 milímoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (4,6 mg, 14,8% de rendimiento). LC-MS: m/z 442 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,20 (s, 3H).

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados.

N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E2-46	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(amino(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z: 432 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29 (t, H), 6,99 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).

Ejemplo 2J. Síntesis de N-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)(1H-pirazol-3-il)metil)acetamida

15



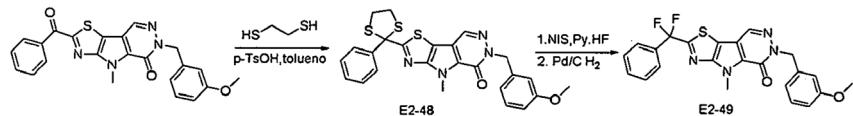
Etapa A. N-((6-((1-Acetyl-1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)(1-acetyl-1H-pirazol-3-il)metil)acetamida. A una mezcla agitada de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(amino(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg, 0,046 mmol) en DCM/MeCN (1 ml/1 ml) se añadió Et₃N (14 mg, 0,139 mmol) y anhídrido acético (24 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23°C durante 1 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto (30 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z 558 (M+H)⁺.

25

Etapa B. N-((6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)(1H-pirazol-3-il)metil)acetamida. A una mezcla agitada de N-((6-((1-acetyl-1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)(1-acetyl-1H-pirazol-3-il)metil)acetamida (30 mg, 0,053 mmol) en MeOH (3 ml) en atmósfera de N₂ se añadió K₂CO₃ (22 ml, 0,16 milímoles). La mezcla se agitó a 23°C durante 30 min y luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (2,0 mg, 9% de rendimiento). LC-MS: m/z: 474 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,48-7,60 (d, 1H), 7,31-7,27 (t, 1H), 7,00-6,98 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

35

Ejemplo 2K. Síntesis de 2-(difluoro(fenil)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



40

Etapa A. 6-(3-Metoxibencil)-4-metil-2-(2-fenil-1,3-dithiolan-2-il)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una mezcla de 2-benzoyl-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (86 mg, 0,2 mmol) en tolueno (3 ml), se añadió p-TsOH (36 mg, 0,2 mmol) y etano-1,2-ditiol (39 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 4 h, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto deseado (80 mg, 80% de rendimiento). LCMS: m/z 507 ($M+H$)⁺.

Etapa B. 2-(Difluoro(fenil)metil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A

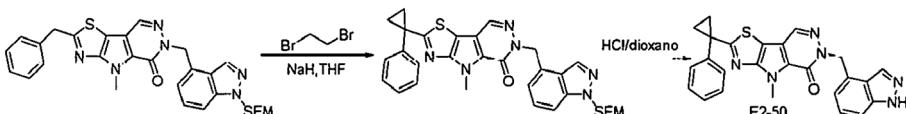
5 una mezcla de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(2-fenil-1,3-ditiolan-2-il)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (65 mg, 0,13 mmol) y NIS (poco) en DCM (5 ml) se añadió Py.HF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. en atmósfera de N₂ durante 2 h, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para dar un sólido (50 mg, 76% de rendimiento).

10 LCMS: m/z 595 ($M+H$)⁺.

A una mezcla del sólido anterior (25 mg, 0,04 mmol) en THF/MeOH (3 ml/2 ml) se añadió Pd/C (5 mg). La mezcla se agitó a t.a. en atmósfera de H₂ durante 40 min y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (7 mg, 36,8% de rendimiento). LCMS: 453 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

Ejemplo 2L. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(1-fenilciclopropil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona

20



Etapa A. 4-Metil-2-(1-fenilciclopropil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-bencil-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-

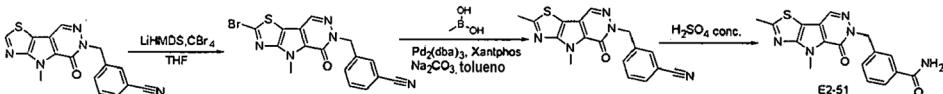
25 tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (60 mg, 0,1 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadieron 1,2-dibromoetano (10 µl, 0,1 mmol) y TBAB (3 mg, 0,01 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, seguido de la adición de NaH (8 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (26 mg, 44,7% de rendimiento). LCMS: 583 ($M+H$)⁺.

30

Etapa B. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(1-fenilciclopropil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de 4-metil-2-(1-fenilciclopropil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (26 mg, 0,044 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 M, 2 ml) se agitó a t.a. durante 3 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (3 mg, 15% de rendimiento). LCMS: 453 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 2M. Síntesis de 3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzamida .

40



Etapa A. Síntesis de 3-((2-bromo-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo A - 40°C en atmósfera de N₂, a una mezcla de 3-(4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo (200 mg, 0,62 mmol) y CBr₄ (1,03 g, 3,11 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota LiHMDS (1,24 ml, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 2 h, se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre agua Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en PE al 0-25%) para proporcionar el 3-((2-bromo-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo (200 mg, 80,6% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 400 ($M+H$)⁺.

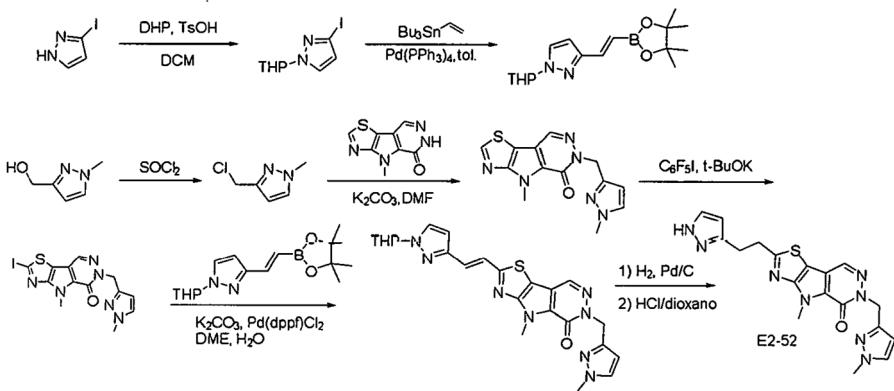
45

Etapa B. Síntesis de 3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo A una mezcla de 3-((2-bromo-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo (100 mg, 0,25 mmol) y ácido metilborónico (45 mg, 0,75 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió Na₂CO₂ (53 mg, 0,5 mmol), seguido de Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol) y Xantophos (14 mg, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0-50%) para proporcionar el 3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo (60 mg, 71,4% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 336 ($M+H$)⁺.

55 60 Etapa C. Síntesis de 3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzamida Una solución

de 3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo (60 mg, 0,18 mmol) en H_2SO_4 (1 ml) se agitó a 30°C durante la noche. La reacción se inactivó mediante solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporaron. El residuo se purificó por TLC preparativa ($MeOH$ en DCM al 10%) para proporcionar la 3-((2,4-dimetil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)benzamida (10 mg, 15,7% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 354 ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 2N. Síntesis de 2-(2-(1H-pirazol-3-il)etil)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



Etapa A. Síntesis de 3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol A una mezcla de 3-yodo-1H-pirazol (1 g, 5,16 mmol) y p-TsOH (88 mg, 0,52 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DHP (0,56 ml, 6,19 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 0 - 10%) para dar el 3-yodo-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol (1,4 g). LC-MS (m/z 279 ($M+H$)⁺).

Etapa B. Síntesis de (E)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1H-pirazol En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (150 mg, 0,54 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,18 ml, 1,08 mmol), Et_3N (0,37 ml, 2,7 mmol) y $Pd(PBu_3)_2$ (14 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (EtOAc en PE al 35%) para dar el 1-(oxan-2-il)-3-[(E) -2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etenil]-1H-pirazol (60 mg, 37% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 305 ($M+H$)⁺.

Etapa C. Síntesis de 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (500 mg, 2,42 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (335 mg, 2,42 mmol). Después de agitar a 50°C durante 30 min, se añadió una solución de 3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol (636 mg, 3,64 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a 50°C durante la noche. La suspensión se vertió en solución sat. de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE 0 ~ 100) para dar la 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (280 mg). LC-MS (ESI): m/z 301 ($M+H$)⁺.

Etapa D. Síntesis de 2-yodo-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (280 mg, 0,93 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió pentafluoroyodobenceno (0,50 ml, 3,73 mmol) y t-BuOK (209 mg, 1,86 mmol). La reacción se agitó a 135°C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 0 ~ 100%) para dar la 2-yodo-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg). LC-MS (ESI): m/z 427 ($M+H$)⁺.

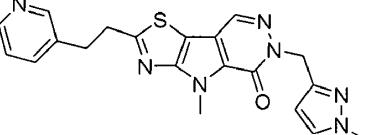
Etapa E. Síntesis de (E)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)vinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-yodo-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg, 0,71 mmol) y (E)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)-1H-pirazol (300 mg, 0,99 mmol) en DME (5 ml) y agua (1 ml) se añadieron Na_2CO_3 (149 mg, 1,41 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Luego, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 0 ~ 100%) para dar la (E)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)vinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (170 mg). LC-MS (ESI): m/z 477 ($M+H$)⁺.

Etapa F. Síntesis de 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)etil)-4H-

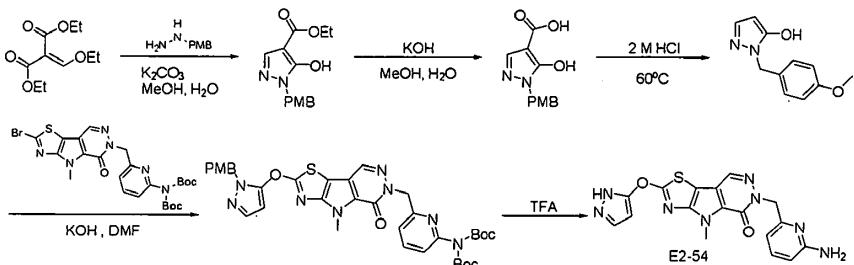
5 tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de (E)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)vinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (80 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (10 mg). La reacción se agitó en H₂ a t.a. durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar la 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)ethyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg). LC-MS (ESI): m/z 479 (M+H)⁺.

10 Etapa G. Síntesis de 2-(2-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-1-3-il)ethyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg, 0,042 mmol) en etanol (2 ml) se añadió HCl (0,5 ml, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 10%) para dar la 2-(2-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (10 mg, 61% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 395 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,13 (t, 2H).

15

E2-53		LC-MS: m/z 406 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,51 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,17 (t, 2H).
-------	---	---

20 Ejemplo 20. Síntesis de 2-((1H-pirazol-5-il)oxi)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



25 Etapa A. Síntesis de 5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo A una mezcla de dihidrocloruro de (4-metoxibencil)hidrazina (2,25 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (4,14 g, 30 mmol) en metanol (50 ml) y agua (10 ml) se añadió 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (2,16 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. Después la mezcla se inactivó con solución ac. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en PE al 0-50%) para proporcionar 1,1 g de 5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

30 Etapa B. Síntesis de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico A una solución de 5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (800 mg, 2,9 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una solución de KOH (800 mg, 15 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se concentró y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI): m/z 249 (M+H)⁺.

35 Etapa C. Síntesis de 1-(4-metoaibencil)-1H-pirazol-5-ol Una mezcla de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico se disolvió en HCl 2 M (50 ml) y se agitó a 60°C durante 16 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por TLC preparativa para dar 120 mg de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-ol. LC-MS (ESI): m/z 205 (M+H)⁺.

40 Etapa D. Síntesis de N-(terc-butoxi)carbonil-(6-((2-((1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-il)oxi)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo A una solución de 1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-pirazol-5-ol (60 mg, 0,29 mmol) en DMF (8 ml) se añadió KOH (18 mg, 0,32 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 min, se añadió una solución de N-(terc-butoxi)carbonil-(6-((2-bromo-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (174 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h y luego se vertió en ácido cítrico acuoso 1 M, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por TLC preparativa (EA:PE=1:1) para proporcionar 80 mg del N-(tert-butoxi)carbonil-(6-((2-((1-(4-metoxibencil)-

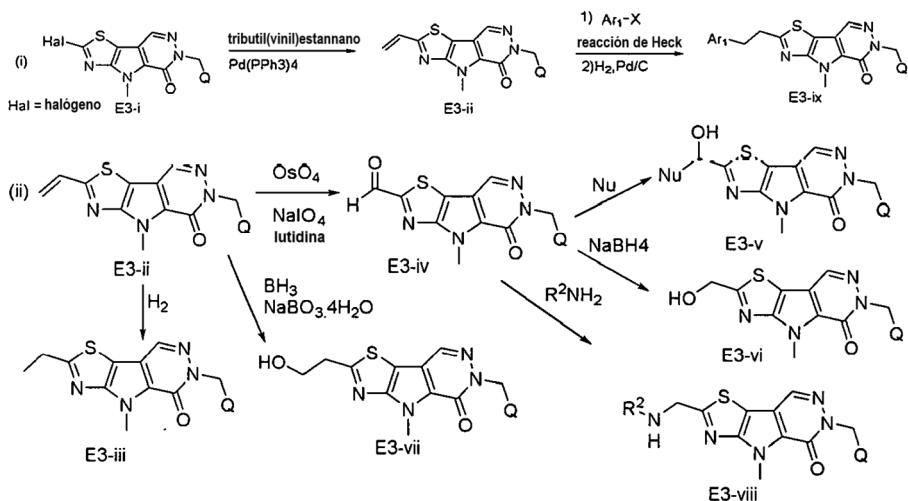
45

1H-pirazol-5-il)oxi)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo. LC-MS: m/z 715 (M+H)⁺.

Etapa E. Síntesis de 2-((1H-pirazol-5-il)oxi)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona Una solución de N-(terc-butoxi)carbonil-(6-((2-((1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-il)oxi)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,08 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa para dar 15 mg de la 2-((1H-pirazol-5-il)oxi)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 395 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

Ejemplo 3. Preparación de compuestos de fórmula E3-ii y derivados con el esquema E3

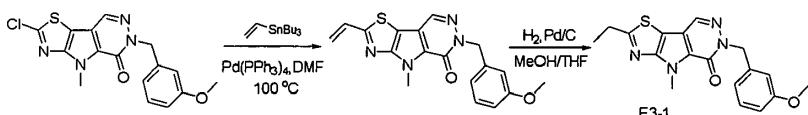
Esquema E3



15

El compuesto E3-ii se puede sintetizar mediante una reacción de Stille entre el compuesto E3-i y tributil(vinil)estannano. La reacción de Heck de E3-ii en presencia de un catalizador (p. ej., catalizador de paladio tal como Pd(Pt-Bu3)2, DMF) seguida de la reducción del grupo alquenilo puede generar el compuesto E3-ix. Alternativamente, la hidrogenación convencional del compuesto E3-ii genera el compuesto E3-iii. La hidroboración del compuesto E3-ii seguida de oxidación con perborato de sodio da el producto E3-vii. La oxidación directa del compuesto E3-ii con óxido de osmio (VIII) y peryodato de sodio proporciona el aldehído E3-iv. La adición nucleófila del aldehído E3-iv da el producto E3-v. La reducción convencional del compuesto E3-iv con borohidruro de sodio da el compuesto E3-vi. La aminación reductora del compuesto E3-iv da el compuesto E3-viii. En donde Q y R² son como se definen en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta de la invención. En ciertas realizaciones, Q y R² son cada uno independientemente arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

Ejemplo 3A. Síntesis de 2-etil-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



30

Etapa A. 6-(3-Metoxibencil)-4-metil-2-vinil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-cloro-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (600 mg, 1,67 mmol) y tributil(vinil)estannano (1 ml, 3,4 mmol) en DMF (6 ml) se añadió Pd(PPh3)4. La mezcla se agitó a 100°C durante la noche en atmósfera de N₂ luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluente: PE/EtOAc = 5/2) para dar el producto deseado (410 mg, 68% de rendimiento). LCMS: m/z 353 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 3H), 6,28 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

40

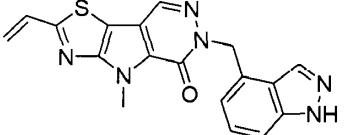
Etapa B. 2-Etil-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-S(6H)-ona. A una mezcla de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-vinil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,88 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) en atmósfera de N₂ se añadió Pd/C (10 mg). La mezcla se agitó en H₂ a t.a. durante 1 h, luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el

producto deseado (5 mg, 16,7% de rendimiento).

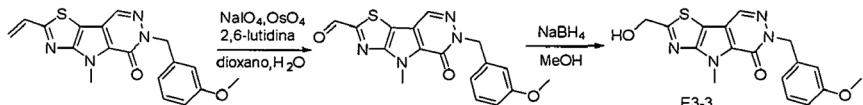
LCMS: m/z 355 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

5

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados.

N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E3-2	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-vinil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 363 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,98 (d, H), 6,28 (d1H), 5,76 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,29 (s, 3H).

10 Ejemplo 3B. Síntesis de 2-(hidroximetil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

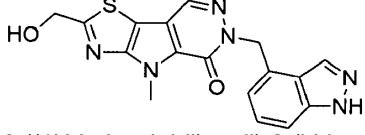


15 *Etapa A. 6-(3-Metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido.* A una mezcla de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-vinil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (410 mg, 1,16 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se añadieron NaIO₄ (1 g, 4,6 mmol), 2,6-dimetilpiridina (0,27 ml, 2,32 mmol) y OsO₄ (cat.). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 1/1) para dar el producto deseado (130 mg, 31,7% de rendimiento). LCMS: m/z 387 (M+MeOH+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88-6,83 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

20 *Etapa B. 2-(Hidroximetil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.* A una mezcla de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido (30 mg, 0,08 mmol) en metanol (2 ml) se añadió NaBH₄ (6 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (10 mg, 35,7% de rendimiento). LCMS: m/z 357 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,86-6,82 (m, 3H), 6,34 (t, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,89 (d, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

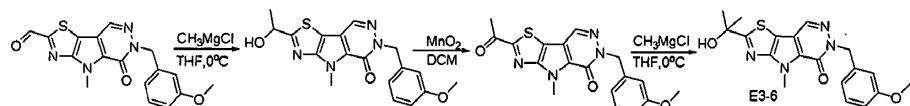
30

30 Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E3-4	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 367 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,89 (d, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E3-5	<p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(1-hidroxietil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 381 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,10-5,07 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).</p>

Ejemplo 3C: Síntesis de 2-(2-hidroxipropan-2-il)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5

Etapa A. 2-(1-Hidroxietil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido (100 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (0,19 ml, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/2) para dar el producto deseado (40 mg). LCMS: m/z 371 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,97 - 6,77 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 5,40 - 5,23 (m, 2H), 5,18 - 5,02 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

15

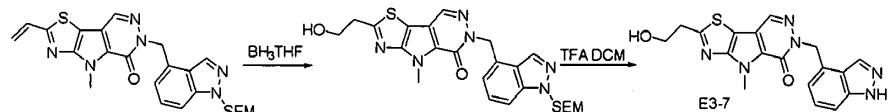
Etapa B. 2-Acetyl-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-(1-hidroxietil)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,08 mmol) en DCM (3 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (35 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (25 mg). LCMS: m/z 369 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,99-6,94 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

20

Etapa C. 2-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-acetyl-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (20 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (0,08 ml, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 10, luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (10 mg). LCMS: m/z 385 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

30

Ejemplo 3D. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



35

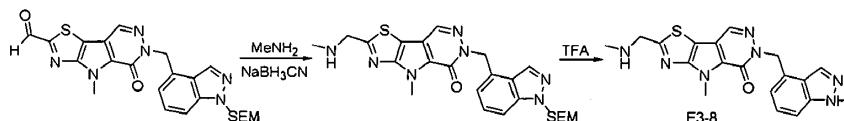
Etapa A. 2-(2-Hidroxietil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una mezcla de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-2-vinil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (100 mg, 0,20 mmol) en THF (2 ml) a 0°C en atmósfera de N₂ se añadió BH₃-THF (0,2 ml, 1 mol/l, 0,20 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se enfrió a 0°C, seguido de la adición de agua (1 ml) y NaBO₃.4H₂O (154 mg, 1,00 mmol). La mezcla se calentó lentamente a t.a. y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (30 mg). LC-MS: m/z 511 (M+H)⁺.

45

Etapa B. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una solución de 2 (30 mg, 0,18 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se añadió gota a gota TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el

producto deseado (2,0 mg). LC-MS: m/z 381 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H).

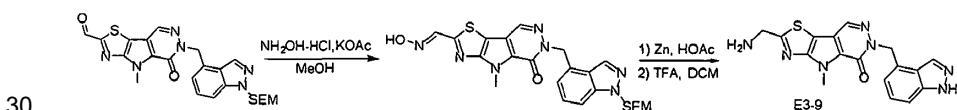
- 5 Ejemplo 3E. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((metilamino)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



- 10 Etapa A. 4-Metil-2-((metilamino)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido (50 mg, 0,1 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota MeNH₂ (30% en MeOH, 21 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche y luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (35 mg). LCMS: m/z 511 ($M+H$)⁺.
- 15

- Etapa B. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((metilamino)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-((metilamino)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (35 mg, 0,07 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg). LCMS: m/z 380 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).
- 25

Ejemplo 3F. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(aminometil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



30

Etapa A. Oxima del (E)-4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido. A una mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido (120 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (50 mg, 0,73 mmol), seguido de la adición de KOAc (71 mg, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 8 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (90 mg). LCMS: m/z 510 ($M+H$)⁺.

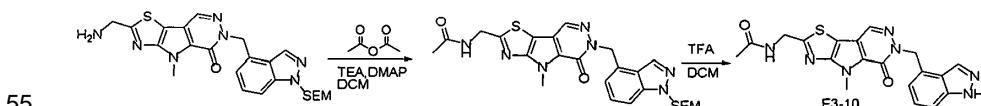
40

Etapa B. 2-(Aminometil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de oxima del (E)-4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehido (90 mg, 0,18 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió Zn en polvo (58 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (70 mg). LCMS: m/z 496 ($M+H$)⁺.

50

Etapa C. La 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(aminometil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se sintetizó utilizando el procedimiento del ejemplo 3D. LCMS: m/z 366 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,24 (d, 3H), 4,17 (s, 2H).

Ejemplo 3G. Síntesis de N-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)acetamida



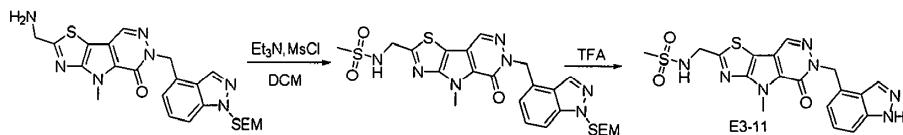
55

Etapa A. N-((4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-

tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)acetamida. A una mezcla de 2-(aminometil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (35 mg, 0,07 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió anhídrido acético (22 mg, 0,21 mmol), seguido de la adición de trietilamina (22 mg, 0,21 mmol) y DMAP (0,8 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (25 mg) como aceite amarillo. LCMS: m/z 538 (M+H)⁺.

Etapa B. La N-((4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)acetamida se sintetizó utilizando el procedimiento del ejemplo 3D. LCMS: m/z 408 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

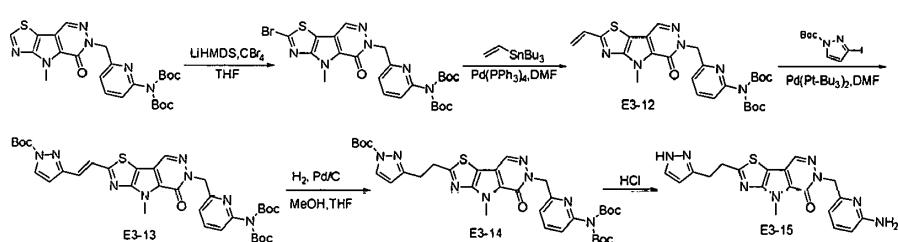
Ejemplo 3H. Síntesis de N-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)metanosulfonamida



Etapa A. N-((4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)metanosulfonamida. A una mezcla de 2-(aminometil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C, se añadió Et₃N (30,62 mg, 0,3 mmol), seguido de la adición de MsCl (9,24 mg, 0,081 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (20 mg).

Etapa B. La N-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)metanosulfonamida se sintetizó utilizando el procedimiento del ejemplo 3D. LCMS: m/z 444 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Ejemplo 31. Síntesis de 2-(2-(1H-pirazol-3-il)etil)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Etapa A. Síntesis de N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-((4-bromo-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il)metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo A -40°C en atmósfera de N₂ atmósfera, a una mezcla de N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-((7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il)metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (1,4 g, 2,73 mmol) y CBr₄ (4,52 g, 13,65 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota LiHMDS (5,46 ml, 5,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 30 min, luego se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, PE/EA = 10:1~3:1) para proporcionar 500 mg del N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-((4-bromo-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il)metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo. LC-MS: m/z 591 (M+H)⁺. Etapa B. Síntesis de N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-((4-vinil-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il)metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo A una solución de N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-((4-bromo-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il)metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (500 mg, 0,85 mmol) en DMF (10 ml) se añadió tributíl(etenil)estannano (536 mg, 1,69 mmol) y DIPEA (327 mg, 2,53 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (105 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a 80°C durante 3 h, luego se inactivó mediante H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, PE/EA = 10:1-5:1) para proporcionar 300 mg del N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-((4-vinil-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il)metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo. LC-MS: m/z 539 (M+H)⁺.

Etapa C. Síntesis de (E)-3-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)metil)-4 -metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo A una solución de N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-({4-vinil-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il}metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,56 mmol) en DMF (4 ml) se añadió 3-yodo-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA=1:1) para proporcionar 200 mg de (E)-3-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. LC-MS: m/z 705 (M+H)⁺.

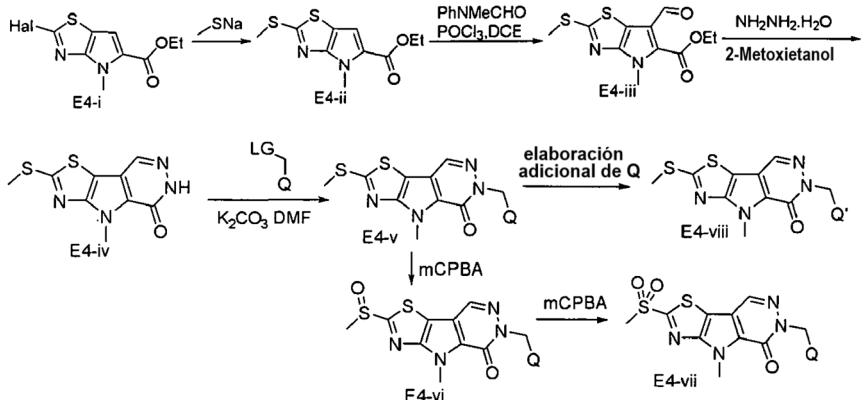
Etapa D. Síntesis de 3-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)ethyl)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo A una solución de (E)-3-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)vinil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,28 mmol) en THF/MeOH (4 ml, 10:1) se añadió Pd/C (6 mg, 10% en peso). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno a t.a. durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA=1:1) para proporcionar 100 mg de 3-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)ethyl)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. LC-MS: m/z 707 (M+H)⁺.

Etapa E. Síntesis de 2-(2-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A 0°C en atmósfera de N₂, a una mezcla de 3-(2-(6-((terc-butoxicarbonil)[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)ethyl)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,14 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió HCl (2 ml, 4 M en dioxano). Después de agitar a 80°C durante 1 h, la mezcla se vertió en solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH=10:1) para producir 10 mg de 2-(2-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS: m/z 407 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,52 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,60 - 7,10 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,18 - 6,02 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,61 - 3,41 (m, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 2H).

Ejemplo 4. Síntesis de compuestos E4-vii y E4-viii

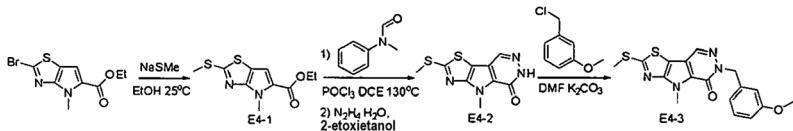
35

Esquema 4



en donde Hal es halógeno (p. ej., Br o I); LG es un grupo saliente (p. ej., halógeno tal como Br o I; OMs u OTs); Q es como se define en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta; y Q' es Q adicionalmente funcionalizado (p. ej., arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido). La reacción de sustitución aromática del compuesto E4-i con metanotiolato de sodio proporciona el compuesto E4-ii, que se puede convertir en el compuesto E4-v usando la síntesis del compuesto E1-iii a E1-vi. La oxidación del compuesto E4-v con mCPBA da el compuesto E4-vi y E4-vii respectivamente. El compuesto E4-viii se puede convertir a partir de E4-v mediante la funcionalización adicional de Q a Q'.

Ejemplo 4A. Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



Etapa A: 4-Metil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo. A una mezcla de 2-bromo-4-metil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (500,0 mg, 1,73 mmol) en EtOH (10,0 ml) se añadió NaSMe (240,0 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 h, luego se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (460 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS: m/z 257 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa B: 6-Formil-4-metil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo. A una solución de 4-metil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (460,0 mg, 1,8 mmol) y N-metil-N-fenilformamida (490 mg, 3,6 mmol) en DCE (10 ml) se añadió POCl_3 (550,0 mg, 3,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130°C durante 3 h, luego se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 8/1) para dar el producto deseado (320,0 mg). LC-MS: m/z 285 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa C: 4-Metil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una solución de 6-formil-4-metil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (300,0 mg, 1,06 mmol) en EtOH (5,0 ml) se añadió $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 ml, 98% en peso). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, luego se calentó a 60°C durante la noche y luego se enfrió. El sólido se recogió por filtración y se secó con alto vacío para dar el producto deseado (180,0 mg). LC-MS: m/z 253 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Etapa D: 6-(3-Metoxibencil)-4-metil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una solución de 4-metil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (180,0 mg, 0,7 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió carbonato de potasio (200 mg, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, seguido de la adición de 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (170 mg, 1,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 h, luego se inactivó con agua helada (100,0 ml) y se extrajo con DCM. (10,0 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto deseado (200,0 mg). LC-MS: m/z 373 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

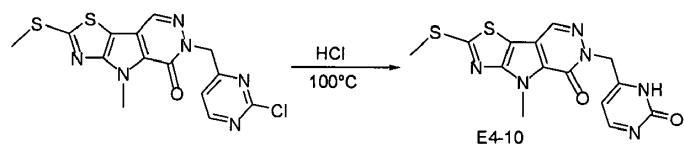
Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

35

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-4	 6-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-4-metil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).
E4-5	 3-((4-Metil-2-(metiltio)-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(SH)-il)methyl)bencenosulfonamida	LCMS: m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

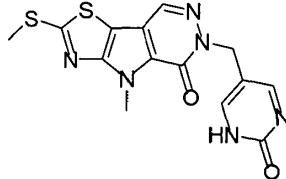
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-6		LCMS: m/z 422 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,31 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).
E4-7		LCMS: m/z 415 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).
E4-8		LC-MS: m/z 435 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,61 (dd, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,83 (d, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
E4-9		LC-MS: m/z 443(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,32 (d, 2H), 4,31 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,10 (s, 6H).

Ejemplo 4B. Síntesis de 4-metil-2-(metiltio)-6-((2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

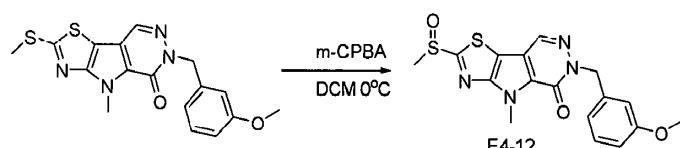


Una mezcla de 6-((2-chloropirimidin-4-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,132 mmol) en HCl (10 ml) se agitó a 100°C durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (5,0 mg, 10,51% de rendimiento). LCMS: m/z 361 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,82 (s, 4H).

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados.

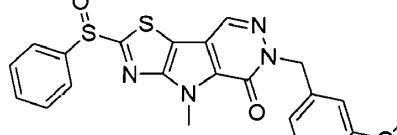
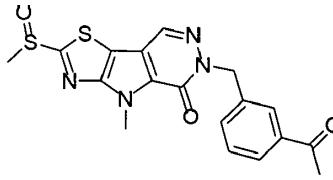
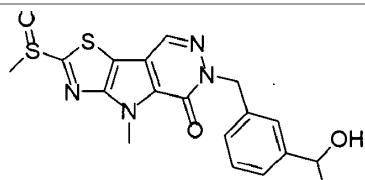
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-11	 <p>4-Metil-2-(metiltio)-6-((2-oxo-1,2-dihdropirimidin-5-il)methyl)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	<p>LC-MS: $361(M+H)^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).</p>

Ejemplo 4C. Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(metilsulfonilo)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



A una solución de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (30,0 mg, 0,08 mmol) en DCM (3,0 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (14,0 mg, 0,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto deseado (15,0 mg). LC-MS: m/z 389 ($M+H)^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,86 (dd, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

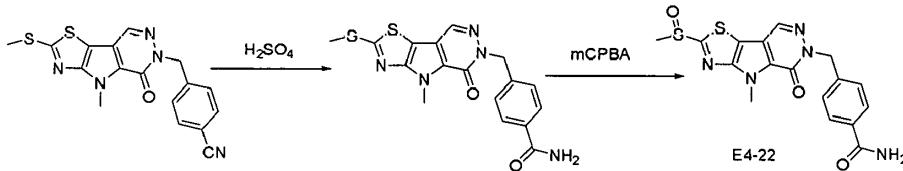
15 Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-13	 <p>6-(3-Metoxibencil)-4-metil-2-(fenilsulfonilo)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 451 ($M+H)^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 6,83 (d, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).</p>
E4-14	 <p>6-(3-Acetibencil)-4-metil-2-(metilsulfonilo)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LCMS: m/z 401 ($M+H)^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).</p>
E4-15	 <p>6-(3-(1-Hidroxietil)bencil)-4-metil-2-(metilsulfonilo)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LCMS: m/z 425 ($M+Na)^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,28 (d, 3H).</p>

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-16	<p>6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
E4-17	<p>4-((4-Metil-2-(metilsulfonil)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzonitrilo</p>	LC-MS: 384 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 5,52 (d, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).
E4-18	<p>4-Metil-2-(metilsulfonil)-6-(quinolin-2-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,82 - 7,68 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,75 - 5,56 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).
E4-19	<p>6-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,24 (d, 2H), 4,30 (s, 3H), 4,20 (s, 4H), 3,11 (s, 3H),
E4-20	<p>6-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)metil)-2-metanosulfonil-8-metil-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona</p>	LC-MS: m/z 400 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,96 (t, 2H).
E4-21	<p>2-Metanosulfonil-8-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)metil)-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona</p>	LC-MS: m/z 414 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 2,78 (t, 2H).

Ejemplo 4D. Síntesis de 4-((4-metil-2-(metilsulfonil)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-

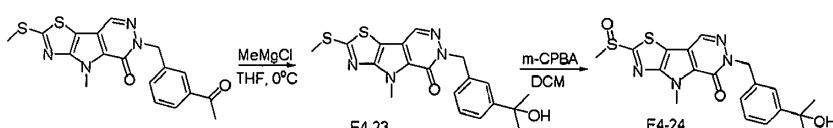
il)metil)benzamida



5 *Etapa A:* 4-((4-Metil-2-(metiltio)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzamida. Una mezcla de 4-((4-metil-2-(metiltio)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzonitrilo (50,0 mg, 0,13 mmol) en H_2SO_4 (1,0 ml) se agitó a 0°C durante 1 h, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto deseado (20,0 mg). LC-MS: m/z 386 ($M+H^+$).

10 *Etapa B:* 4-((4-Metil-2-(metilsulfinil)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzamida. A una solución de 4-((4-metil-2-(metiltio)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzamida (20,0 mg, 0,052 mmol) en DCM (2,0 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (10,0 mg, 0,052 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se inactivó con agua helada (10,0 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto deseado (5,0 mg). LC-MS: m/z 402 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

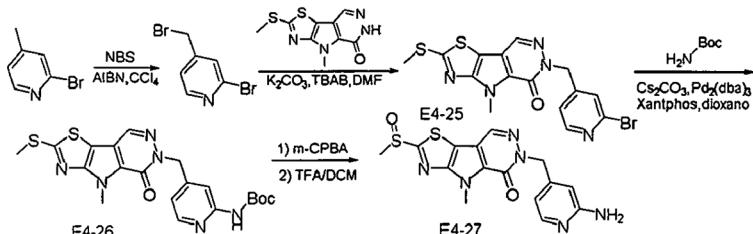
20 Ejemplo 4E. Síntesis de 6-(3-(2-hidroxipropan-2-il)bencil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



25 *Etapa A.* 6-(3-(2-Hidroxipropan-2-il)bencil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 6-(3-acetilbencil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (120 mg, 0,31 mmol) en THF seco (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (0,3 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, luego se vertió en solución ac. saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto deseado (70 mg). LCMS: m/z 401 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

35 *Etapa B.* 6-(3-(2-Hidroxipropan-2-il)bencil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 6-(3-(2-hidroxipropan-2-il)bencil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (46 mg, 0,115 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (20 mg, 0,1 mmol, 85% en p/p). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, luego se inactivó con solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (10 mg). LCMS: m/z 417 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,73 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

40 Ejemplo 4F. Síntesis de 6-((2-aminopiridin-4-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



45 *Etapa A.* 2-Bromo-4-(bromomethyl)piridina. Una mezcla de 2-bromo-4-metilpiridina (1 g, 5,81 mmol), NBS (1,1 g, 6,39 mmol) y una cantidad catalítica de AIBN (100 mg) en CCl_4 (10 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 200/1) para dar el producto deseado (500 mg).

Etapa B. 6-((2-Bromopiridin-4-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de 4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,40 mmol) y K_2CO_3 (164 mg, 1,19 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 60°C durante 2 h, seguido de la adición de una solución de 2-bromo-4-(bromometil)piridina (199 mg, 0,80 mmol) en DMF (2 ml) y una cantidad catalítica de TBAB (13 mg). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, luego se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 10/1) para dar el producto deseado (150 mg). LCMS: m/z 423 ($M+H^+$).

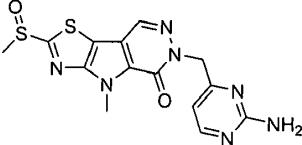
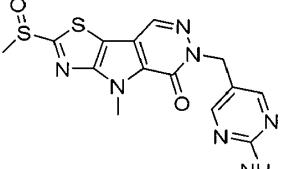
10

Etapa C. (4-((4-Metil-2-(metiltio)-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo. Una mezcla de 6-((2-bromopiridin-4-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,24 mmol), carbamato de terc-butilo (83 mg, 0,71 mmol), K_3PO_4 (201 mg, 0,95 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,02 mmol) y Xantphos (11 mg, 0,02 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto deseado (100 mg). LCMS: m/z 459 ($M+H^+$).

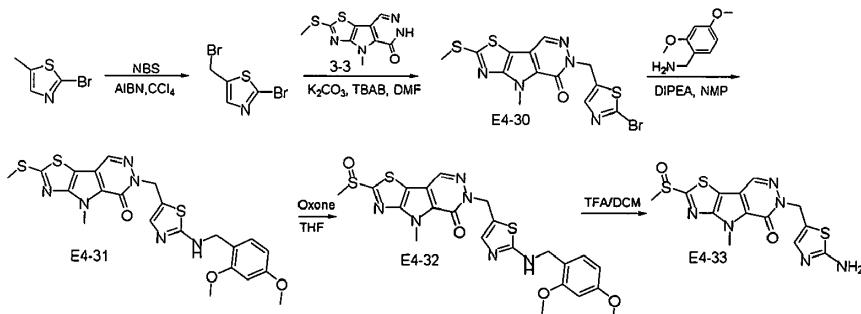
Etapa D-E: El (4-((4-metil-2-(metilsulfinil)-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo se sintetizó usando un procedimiento similar al del ejemplo 4C y la 6-((2-aminopiridin-4-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se sintetizó utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 3G. LCMS: m/z 375 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,67 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,24 - 5,03 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

25

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-28	 6-((2-Aminopirimidin-4-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 376 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,76 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 5,20 (t, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).
E4-29	 6-((2-Aminopirimidin-5-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: 376 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

Ejemplo 4G. Síntesis de 6-((2-aminotiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfinil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Etapa A-B. El 2-bromo-5-(bromometil)tiazol y la 6-((2-bromotiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se sintetizaron de manera similar al ejemplo 4F.

Etapa C. 6-((2-((2,4-Dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de 6-((2-bromotiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (130 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (0,1 ml) en NMP (0,1 ml) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,1 ml) se agitó a 150°C durante 4 h. Luego, la mezcla de tracción se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluida con PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (60 mg, 38,4% de rendimiento). LC-MS: m/z 515 (M+H)⁺.

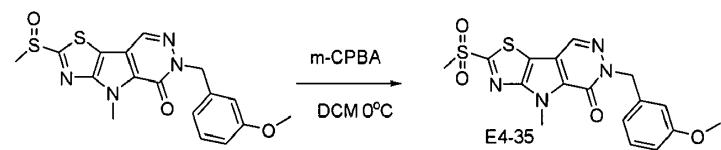
Etapa D. 6-((2-((2,4-Dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 6-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,10 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió Oxone (61 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (5 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (30 mg, 50,1% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS: m/z 531 (M+H)⁺.

Etapa E. La 6-((2-aminotiazol-5-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se sintetizó de manera similar al ejemplo 3G. LC-MS: m/z 381 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

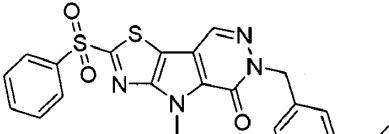
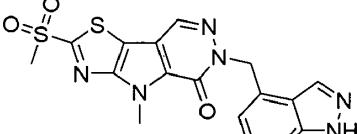
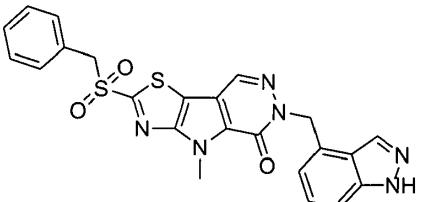
Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-34	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 381 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,26 - 5,05 (m, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

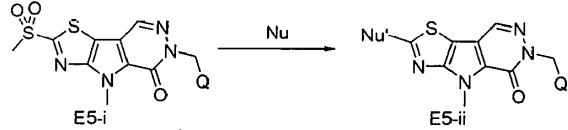
Ejemplo 4H. Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



A una solución de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (30,0 mg, 0,08 mmol) en DCM (3,0 ml) a 0°C, era m-CPBA (35,0 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH = 10/1) para dar el producto deseado (10,0 mg, 32% de rendimiento). LC-MS: m/z 405 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E4-36	 6-(3-Metoxibencil)-4-metil-2-(fenilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).
E4-37	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 415 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).
E4-38	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(bencilsulfonil)-4-metil-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 491 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,24 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,36 (s, 3H).

Ejemplo 5. Síntesis de compuestos de fórmula E5-ii y derivados con el esquema E5. Esquema E5

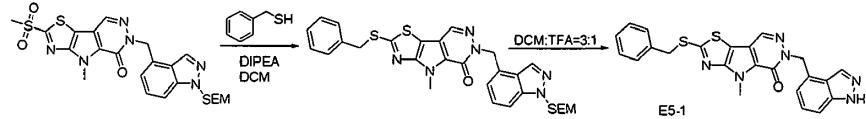


5

En donde Q es como se define en una cualquiera de las realizaciones primera a vigésima sexta de la invención; Nu es un nucleófilo (es decir, una especie química que dona un par de electrones a un electrófilo para formar un enlace químico en relación con una reacción). Nu' es alcoxilo opcionalmente sustituido, tiol opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido o nucleófilos de carbono opcionalmente funcionalizados.

10

Ejemplo 5A. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(benciltio)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



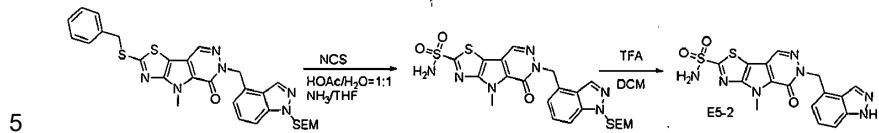
15

Etapa A. 2-(Benciltio)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de fenilmetanotiol (91,21 mg, 734,32 μmol) en DCM (5 ml) a 0°C se añadió DIPEA (142,3 mg, 1,10 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (200 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1 a 3/1) para dar el producto deseado (200 mg). LCMS: m/z 589 (M+H)⁺

20

Etapa B. 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(benciltio)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. Una mezcla de 2-(benciltio)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 50,95 μmol) en DCM/TFA (V:V = 3:1) se agitó a 20°C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg). LCMS: m/z 459 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,28 (dd, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

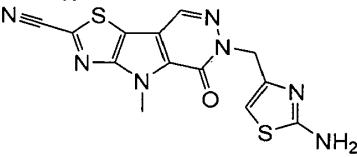
Ejemplo 5B. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-sulfonamida



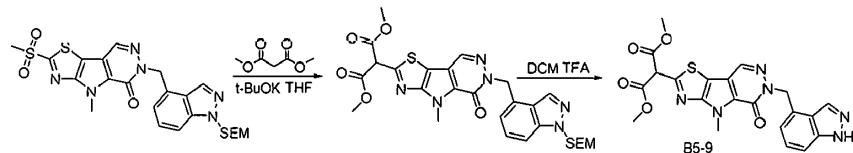
Etapa A. *4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-sulfonamida.* A una solución de 2-(benciltio)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,169 mmol) en HOAc/H₂O (V:V= 1:1, 10 ml) se añadió NCS (45 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 h, luego se enfrió a 0°C, seguido de adición lenta de NH₃/THF (5 ml) hasta pH 9 a esa temperatura. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 0,5 h, luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: PE/EtOAc = 1/1) para dar el producto deseado (20 mg). LCMS: m/z 546 (M+H)⁺.

10 **Etapa B.** *6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-sulfonamida.* Mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-sulfonamida (20 mg, 36,65 µmol) en DCM/TFA (V/V=3/1) se agitó a 20°C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (1,7 mg). LCMS: m/z 416 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,31 (s ancho, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 - 20 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,30 (s, 3H).

N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E5-3	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-(bencilamino)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 442 (M + H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 5H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,59 (d, 2H), 4,12 (d, 3H)
E5-4	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(fenilamino)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 428 (M + H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 10,81 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H)
E5-5	 N-(6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-(1H-pirazol-3-il)acetamida	LCMS: m/z 460 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,84 (s, 2H).
E5-6	 6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonitrilo	LC-MS: m/z 362 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34-7,22 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,32 (d, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E5-7	 <p>6-((2-Aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonitrilo</p>	LCMS: m/z 344 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,31 (s, 3H).
E5-8	 <p>6-((6-Aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonitrilo</p>	LCMS: m/z 338 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,31 (s, 3H).

Ejemplo 5C. Síntesis de 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)malonato de dimetilo



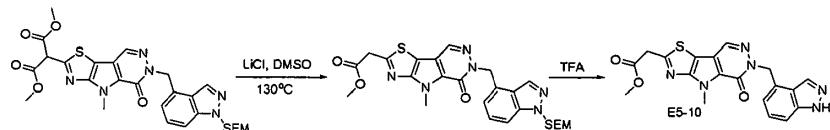
5

Etapa A. 2-(4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)malonato de dimetilo. A una mezcla de t-BuOK (103 mg, 0,92 mmol) y malonato de dimetilo (91 mg, 0,69 mmol) en THF (5 ml) en atmósfera de N₂ se añadió 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (250 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h, luego se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (100 mg, 36,48% de rendimiento). LC-MS: m/z 597 (M+H)⁺.

15

Etapa B. El 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)malonato se sintetizó de manera similar al ejemplo 5A. LC-MS: m/z 467 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

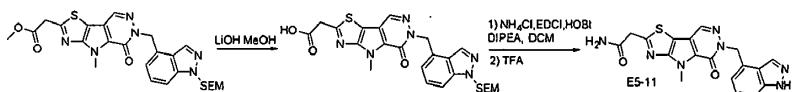
20 Ejemplo 5D. Síntesis de 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetato de metilo



25 Etapa A. 2-(4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)malonato de dimetilo (130 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2 ml) en atmósfera de N₂ se añadió solución acuosa saturada de LiCl (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a 130°C durante 10 min, luego se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (100 mg). LC-MS: m/z 539 (M+H)⁺.

30 Etapa B. El 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetato de metilo se sintetizó como en el ejemplo 5A. LC-MS: m/z 409 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo 5E. Síntesis de 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetamida

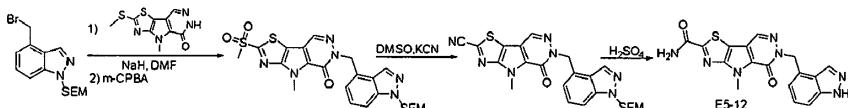


Etapa A. Ácido 2-(4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acético. A una mezcla de 2-(4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetato de metilo (100 mg, 0,186 mmol) en MeOH/H₂O (3 ml/1 ml) a 0°C en atmósfera de N₂ se añadió LiOH (23 mg, 0,558 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS: m/z 525 (M+H)⁺.

Etapa B. 2-(4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetamida. A una mezcla de ácido 2-(4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acético (50 mg, 0,095 mmol), EDCI (37 mg, 0,190 mmol), HOBT (26 mg, 0,190 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,286 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se añadió NH₄Cl (26 mg, 0,477 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (20 mg). LC-MS: m/z 524. (M+H)⁺.

Etapa C. La 2-(6-((1H-indazol-4-il)methyl)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)acetamida se sintetizó utilizando el procedimiento como el del ejemplo 5A. LCMS: m/z 394 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,07 (s, 2H).

Ejemplo 5F. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)methyl)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida



Etapa A. 4-Metil-2-(metiltio)-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (1 g, 3,96 mmol) en DMF (25 ml) a 0°C se añadió NaH (318 mg, 7,93 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 4-(bromometil)-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol (2 g, 5,94 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 50/1 a 10/1) para dar el producto deseado (1,85 g). LCMS: m/z 513 (M+H)⁺.

Etapa B. 4-Metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.

A una mezcla de 4-metil-2-(metiltio)-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (700 mg, 1,37 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (831 mg, 4,01 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, luego inactivó con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (360 mg). LCMS: m/z 545 (M+H)⁺.

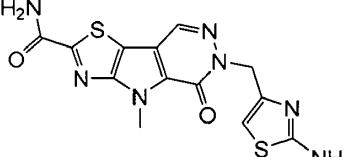
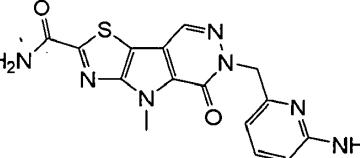
Etapa C. 4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonitrilo. A una mezcla de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg, 0,552 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió KCN (72 mg, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (210 mg). LCMS: m/z 492 (M+H)⁺.

Etapa D. 6-((1H-Indazol-4-il)methyl)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida. Una mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonitrilo (50 mg, 0,1 mmol) en H₂SO₄ conc. (3 ml) se agitó a t.a. durante 12 h, luego se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (ac.) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas

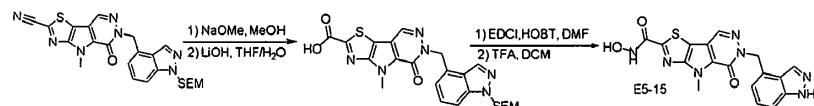
se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (6 mg). LCMS: m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).

5

Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando materiales de partida apropiados. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E5-13	 6-((2-Aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida	LCMS: m/z 362 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E5-14	 6-((6-Aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida	LCMS: m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,32 (s, 3H).

10 Ejemplo 5G. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-N-hidroxi-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida



15 Etapa A. *4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de metilo.* A una mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,20 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió MeONa (110 mg, 0,61 mmol, 30% en peso). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h, luego se inactivó con solución saturada de HCl (1 M) y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (85 mg) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z 525 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

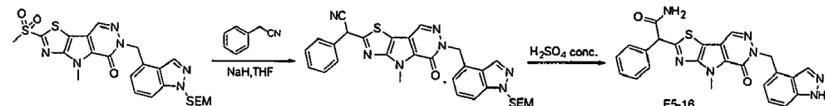
20 20 Etapa B. *Ácido 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxílico.* A una mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxilato de metilo (90 mg, 0,18 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió una solución de LiOH (12 mg, 0,48 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, luego se ajustó lentamente a pH 5 con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (70 mg, 84% de rendimiento bruto) como un aceite blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30 Etapa C. *4-Metil-5-oxo-N((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida.* A una mezcla de ácido 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxílico (70 mg, 0,14 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (24 mg, 0,21 mmol), EDCl (39 mg, 0,21 mmol) y HOBT (28 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, luego se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (35 mg) como aceite amarillo. LCMS: m/z 610 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40 Etapa D. La 6-((1H-indazol-4-il)metil)-N-hidroxi-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carboxamida se sintetizó utilizando el procedimiento del ejemplo 5A. LCMS: m/z 396 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,31 (s, 3H).

Ejemplo 5H. Síntesis de 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetamida

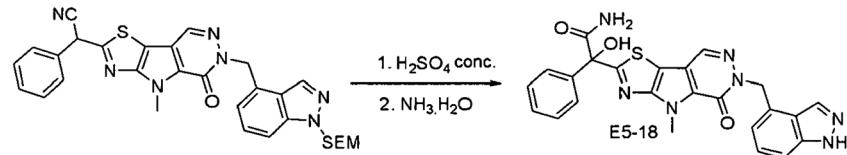


Etapa A. 2-(4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetonitrilo. A una mezcla de 2-fenilacetonitrilo (43 mg, 0,36 mmol) en THF (3 ml) se añadió NaH (14 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, seguido de la adición de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (100 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante otras 3 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto (63 mg, 59% de rendimiento). LCMS: 582 (M+H)⁺.

Etapa B. La 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetamida se sintetizó de manera similar al ejemplo 5F. LCMS: m/z 470 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) 8,01 (s, 1H), 7,54-7,24 (m, 8H), 6,94 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,24 (s, 3H).

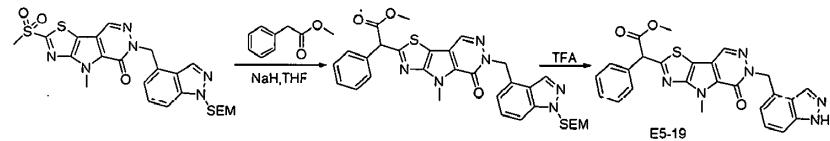
N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E5-17	 2-(6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-(1H-pirazo1-3-il)acetamida	LCMS: 460 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,11 (s, 1H), 12,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,27 (s, 3H).

Ejemplo 5I. Síntesis de 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-hidroxi-2-fenilacetamida



Una mezcla de 2-(4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetonitrilo (100 mg, 0,18 mmol) en H₂SO₄ conc. (1 ml) se agitó a t.a. durante 2 h, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml), seguido de la adición de NH₃.H₂O (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, luego a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (2 mg). LCMS: 486 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40-7,24 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,66 (s, 2H) 4,27 (s, 3H).

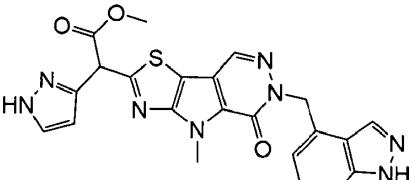
Ejemplo SJ. Síntesis de 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetato de metilo



- Etapa A. 2-(4-Metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetato de metilo. A una mezcla de 2-fenilacetato de metilo (43 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) se le añadió NaH (11 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, seguido de la adición de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (82 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar el producto deseado (20 mg). LCMS: 615 (M+H)⁺.
- Etapa B. 2-(6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetato de metilo. Una mezcla de 2-(4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-fenilacetato de metilo (40 mg, 0,07 mmol) en DCM/TFA (V:V = 1:1, 2 ml) se agitó a t.a. durante 2 h, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (5 mg). LCMS: 485 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) 7,54-7,50 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

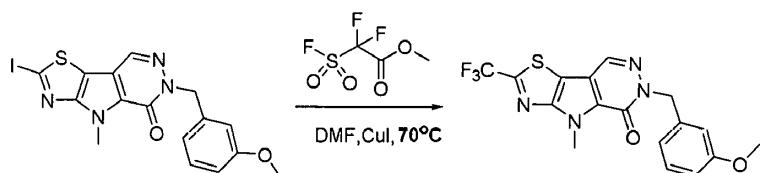
Se usó el procedimiento expuesto anteriormente para producir los siguientes compuestos usando los materiales de partida apropiados.

20

N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E5-20	 2-(6-((1H-Indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)-2-(1H-pirazol-3-il)acetato de metilo	LCMS: 475 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

Ejemplo 6. Síntesis de 6-(3-metoxibencil)-4-metil-2-(trifluorometil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona

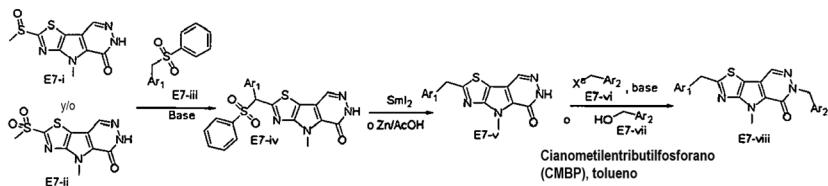
25



A una mezcla agitada de 2-yodo-6-(3-metoxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5':4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (90 mg, 0,2 mmol) y Cul (cat.) en DMF (5 ml) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (58 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto deseado (10 mg). LCMS: m/z = 395 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,90-6,82 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,32 (s, 3H) 3,72 (s, 3H).

Ejemplo 7. Síntesis de los compuestos E7-v y E7-viii

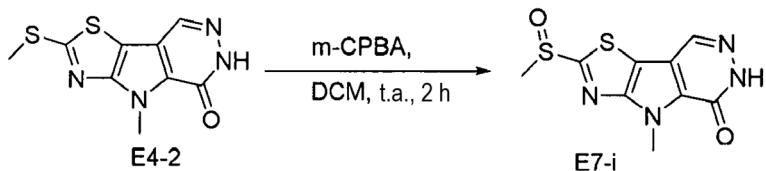
Esquema E7



La sustitución nucleófila aromática entre el compuesto E7-iii y el compuesto E7-i y/o el compuesto E7-ii da el compuesto intermedio E7-iv. La reducción del grupo fenilsulfonilo del compuesto E7-iv produce el compuesto intermedio E7-v. El uso

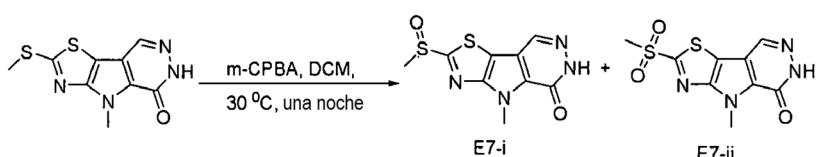
de la reacción de alquilación estándar de E7-vi y base (p. ej., K₂CO₃, K₃PO₄, t-BuOK o Cs₂CO₃) da el compuesto E7-viii, en donde X^a es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs, OTs; Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente grupos arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido, alquilheteroarilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido. El compuesto E7-viii también se puede sintetizar a partir del compuesto intermedio E7-v a través de la reacción de Mitsunobu usando cianometiltributifosforano (CMBP) en tolueno. En determinadas realizaciones, Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido.

Ejemplo 7A. Síntesis de 4-metil-2-(metilsulfuril)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (compuestos intermedios E7-i)



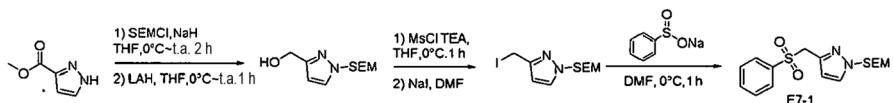
A una suspensión agitada de 4-metil-2-(methylthio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (1,01 g, 4,0 mmol) en DCM (20 ml) se añadió ácido 3-cloro-benzoperoxoico (0,77 g, 3,8 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Despues la mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y se trituró con MeOH para dar la 4-metil-2-(metilsulfuril)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (600 mg). LCMS: m/z 269 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

Ejemplo 7B. Síntesis de 4-metil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (E7-ii)



En un matraz de tres bocas cargado con 4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (30 g, 0,119 mol, 1,0 eq) en DCM (600 ml) se añadió m-CPBA (61,5 g, 3 eq) a 20°C en tres porciones. La mezcla se agitó a 30°C durante la noche, la LC-MS indicó un consumo de 100% del material de partida. La mezcla se enfrió a t.a., se añadió otra porción de m-CPBA (1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 2 h, la LC-MS indicó E7-ii (LCMS: m/z 269 (M+H)⁺). La mezcla se enfrió a t.a. y se filtró. La torta filtrada se suspendió en MeOH (500 ml) y se agitó a t.a. por 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, se secó al vacío para proporcionar 28 g de una mezcla de 5% de E7-i y 95% de E7-ii. La mezcla (28 g) se suspendió en DMSO (600 ml), se calentó a 120°C - 130°C para formar una solución transparente. Luego se enfrió a t.a., precipitó un sólido. La mezcla se filtró y se secó para proporcionar 23 g de E5-1 puro, LCMS: m/z 285 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).

Ejemplo 7C. Síntesis de 3-((fenilsulfonil)methyl)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol



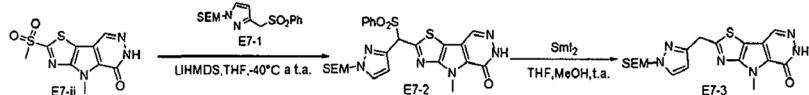
1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo A 0°C en atmósfera de N₂, a una solución agitada de 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (90 g, 0,72 mol) en THF (1 L) se añadió NaH (20,7 g, 0,864 mol, 60%). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta la t.a. y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota SEMCl (151,5 ml, 0,842 mol). La agitación se continuó durante otras 2 h antes de inactivar con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se separaron al vacío para proporcionar 210 g de producto bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metanol A 0°C en atmósfera de N₂, a la suspensión de LAH (16,9 g, 0,44 mol) en THF (760 ml) se le añadió el 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo bruto (76 g). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió sucesivamente H₂O (15,6 ml), NaOH al 10% (15,6 ml), H₂O (15,6 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con MTBE (4 x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se separaron a presión reducida para proporcionar 69,4 g de producto bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 229 (M+H)⁺.

5 3-(Yodometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol A 0°C en atmósfera de N₂, a una solución agitada de (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metanol (61,5 g, teóricamente 0,262 mol) en THF (310 ml) se añadió TEA (55,42 ml, 0,393 mol) seguido de MsCl (24 ml, 0,314 mol). La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h antes de la introducción de NaI (196,5 g, 1,31 mol, en 310 ml de DMF). La mezcla resultante se agitó durante otra hora y se inactivó con agua helada, se extrajo con MTBE (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de Na₂S₂O₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 77,5 g de producto bruto usado en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 339 (M+H)⁺.

10 3-((Fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol A 0°C en atmósfera de N₂, a una solución agitada de (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metanol (77,5 g, teóricamente 0,229 mol) en DMF (600 ml) se añadió bencenosulfonato de sodio (53,5 g, 0,32 mol) y se agitó durante 1 h a 0°C. Despues de calentar a t.a., la mezcla de reacción se inactivó con agua helada y solución sat. de Na₂S₂O₃, se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera sucesivamente, se secaron sobre Na₂SO₄. Los disolventes se separaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 20% ~ 70%) para proporcionar 56,7 g. LCMS: [M + H]⁺ 353. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,85-7,77 (m, 4H), 7,62 (dd, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,35 (d, 2H), 4,70 (d, 2H), 3,44- 3,38 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

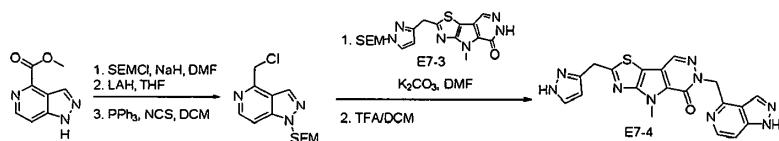
15 Ejemplo 7D. Síntesis de 4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



20 4-Metil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 3-((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,8 g, 5,1 mmol) en THF seco (30 ml) a -40°C se añadió gota a gota LiHMDS (7,5 ml, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de la adición de una suspensión de 4-metil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (580 mg, 2,7 mmol) en THF seco (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h más y se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0 - 2,5%) para dar el producto deseado (800 mg). LC-MS (ESI) encontrado: 557 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,48 (d, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,56 (dd, 2H), 0,88 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H).

25 4-Metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-2-(fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (0,8 g, 1,41 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (10 ml) en atmósfera de N₂ se añadió gota a gota SmI₂ (0,1 M/THF, 45 ml) en un baño de hielo. Despues de agitar durante 10 min, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EAoAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol en diclorometano al 0 - 3%) para dar el producto deseado (310 mg). LC-MS) encontrado: 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 0,95 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

30 Ejemplo 7E. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



35 50 Etapa A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de metilo. A una solución de 1H-pirazol[4,3-c]piridin-4-carboxilato de metilo (900 mg, 5,1 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió NaH (305 mg, 7,6 mmol, 60%) a 0°C en porciones. La suspensión se agitó durante 15 min en un baño de hielo antes de la introducción gota a gota de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,07 ml, 6,0 mmol) y se agitó durante 1 h más a t.a. Luego la mezcla se vertió en solución sat. de NH₄Cl (ac.), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 - 30%) para producir el 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina- 4-carboxilato de metilo (1,32 g). LCMS: m/z 308 (M+H)⁺.

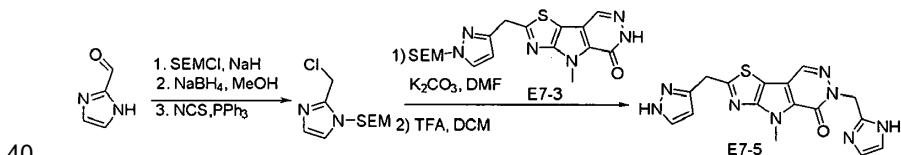
Etapa B. (1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metanol. A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de metilo (1 g, 3,2 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió LiAl₄ (146 mg, 3,8 mmol) en pociones con baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. Luego la suspensión se vertió solución sat. de NH₄Cl (ac.), se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 - 60%) para producir el (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metanol (500 mg). LCMS: m/z 280 (M+H)⁺.

Etapa C. 4-(Clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina A una solución de (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metanol (120 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió PPh₃ (225 mg, 0,86 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió NCS (114 mg, 0,86 mmol). La suspensión se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h más. Despues la reacción se vertió en solución sat. de NaHCO₃ (ac.). La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 - 30%) para producir la 4-(clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (70 mg) como un aceite. LCMS: m/z 298 (M+H)⁺.

Etapa D. 4-Metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de K₂CO₃ (41 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadió 4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (41 mg, 0,1 mmol) y se agitó a 50°C durante 30 min en atmósfera de argón. Se añadió una solución de 4-(clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (30 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante otras 4 h. La suspensión se enfrió a t.a. y se vertió en HCl 0,5 N (ac.). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar la 4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (40 mg, 60%). LCMS: m/z 678 (M+H)⁺.

Etapa E. 2-((1H-Pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una solución de 4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,044 mmol) en TFA al 35% (1 ml, en diclorometano) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (3 mg). LCMS: m/z 418 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,51 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).

Ejemplo 7F. Síntesis de 6-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



40

Etapa A. 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carbaldehído: Una muestra de NaH se lavó con hexano (2 x 10 ml) en atmósfera de N₂. El matraz se cargó con DMF seca (20 ml) y se añadió en pequeñas porciones 1H-imidazol-2-carbaldehído (500 mg, 5,2 mmol). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió gota a gota SEMCl (864 mg, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para proporcionar el 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carbaldehído bruto (800 mg). LCMS: 227 (M+H)⁺.

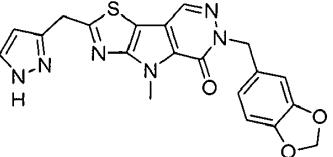
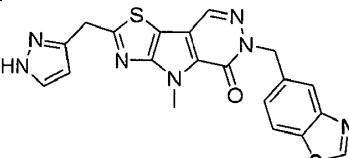
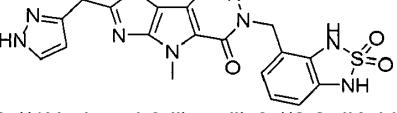
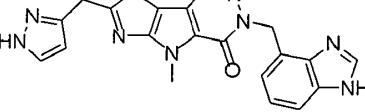
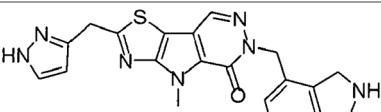
Etapa B. (1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)metanol: A una mezcla agitada de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,6 g, 7 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaBH₄ (1,34 g, 35 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en solución ac. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para proporcionar el (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)metanol bruto (1,3 g).

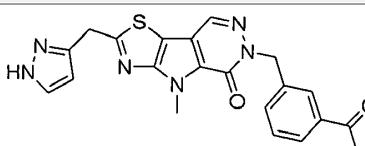
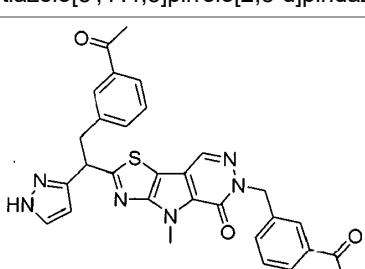
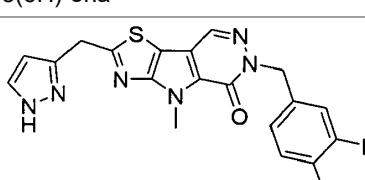
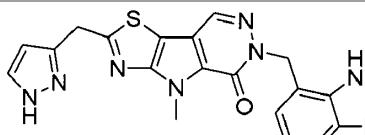
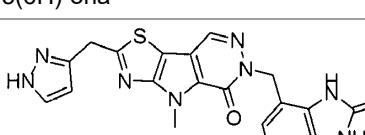
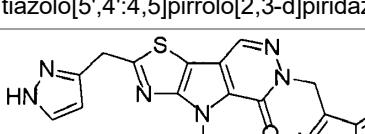
Etapa C. 2-(Clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol: A una mezcla agitada de (1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)metanol (400 mg, 1,75 mmol) en DCM (20 ml) se añadieron NCS (466 mg, 3,5 mmol) y PPh₃ (920 mg, 3,5 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc=1:1) para proporcionar el 2-(clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol. LCMS: 247 (M+H)⁺. A una mezcla agitada de 4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió K₂CO₃ (66 mg, 0,48 mmol) a 60°C en atmósfera de N₂.

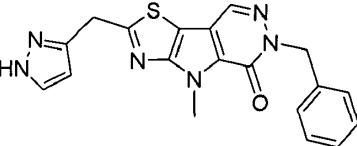
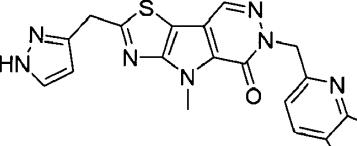
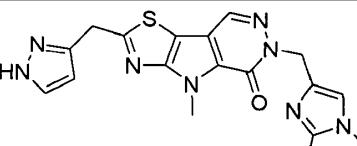
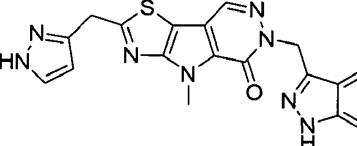
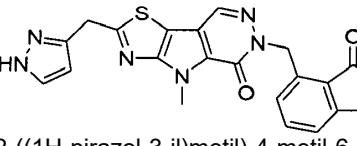
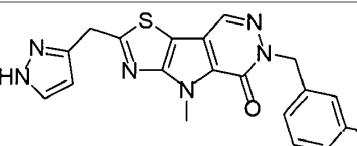
Después de 20 min, se añadió el compuesto E7-3 (60 mg, 0,24 mmol), en DMF seca (2 ml) a 60°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se ajustó a pH= 5-6 con solución ac. de HCl. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc=1:1,5) para producir la 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (25 mg). LCMS: 627 (M+H)⁺. Una mezcla de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (25 mg, 0,04 mmol) en DCM/TFA (2 ml/2 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (1,3 mg). LCMS: 367 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,9 (s, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

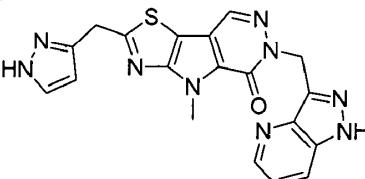
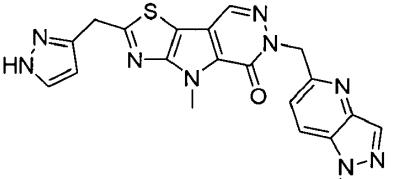
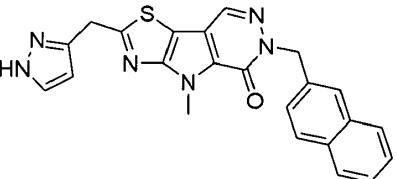
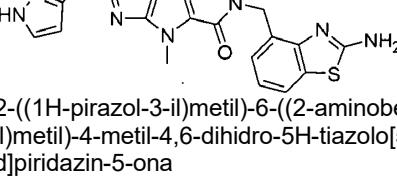
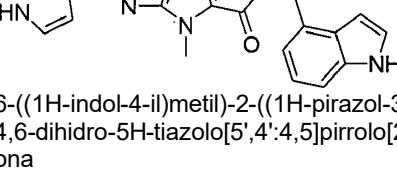
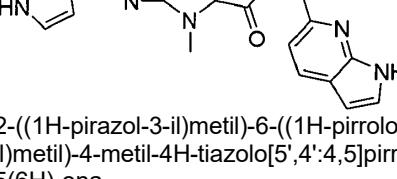
Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el Esquema E7 y el procedimiento del Ejemplo 7C-7E usando el material de partida apropiado.

15

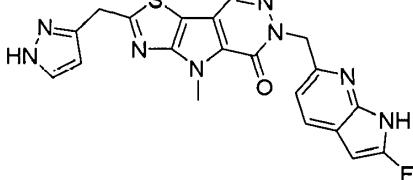
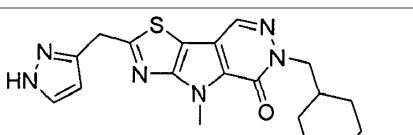
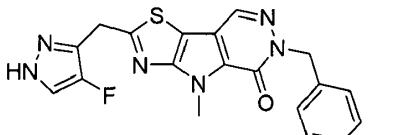
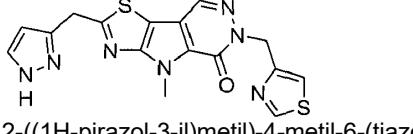
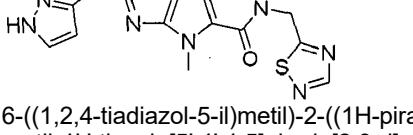
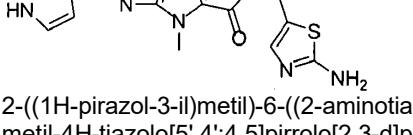
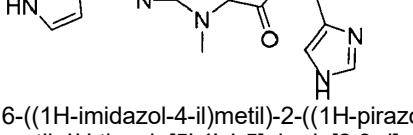
N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-6	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: 421 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-7	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(benzo[d]tiazol-5-ilmetil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: 434 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,81 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E7-8	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2,2-diódido-1,3-dihidrobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: 469 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,83 - 6,51 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E7-9	 6-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E7-10	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(isoindolin-4-ilmetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 5H), 4,20 (s, 2H)

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-11	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(3-acetilbencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 419 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51- 7,47 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
E7-12	 <p>6-(3-acetilbencil)-2-(2-(3-acetylphenyl)-1-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 551 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
E7-13	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(3-amino-4-hidroxibencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 408 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,49 (s ancho, 4H), 4,27 (s, 3H).
E7-14	 <p>6-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (s, 3H).
E7-15	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 433 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 10,69 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,73 - 6,59 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E7-16	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirazoto[3,4-b]piridin-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,52 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 - 8,46 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

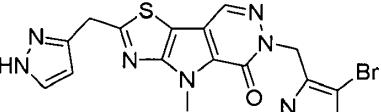
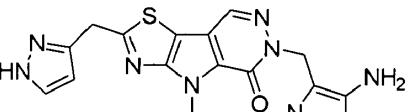
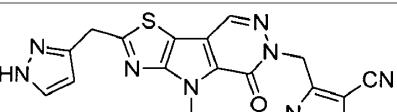
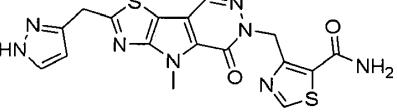
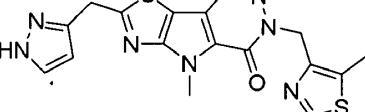
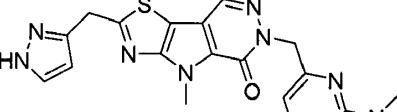
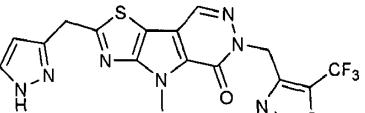
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-17	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 377(M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 6,26 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-18	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,29 (s, 1H), 12,8 (s ancho, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-19	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,34 (s, 3H).
E7-20	 6-((1H-indazol-3-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: ESI m/z 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,91 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E7-21	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 433(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,38 - 6,29 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-22	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(3-hidroxibencil)-4-metil-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 393 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,82 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,92-6,55 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,28 (s, 3H)

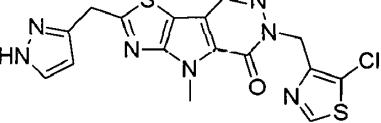
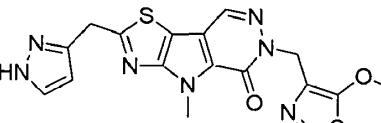
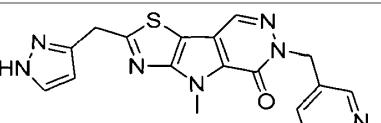
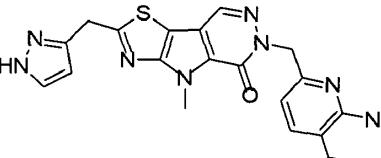
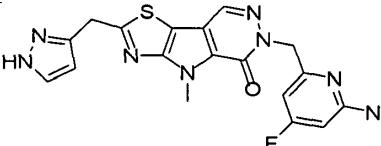
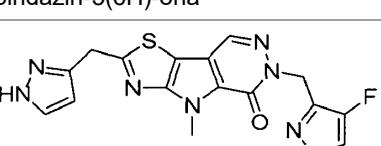
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-23	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1H), 12,83 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E7-24	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 432 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).
E7-25	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(naftalen-2-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 427 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 3H), 6,26 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-26	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 449 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-27	 <p>6-((1H-indol-4-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 416 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E7-28	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27(s, 3H).

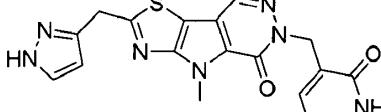
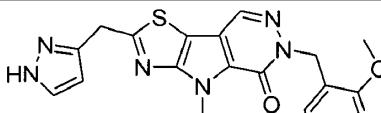
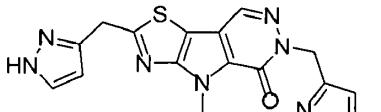
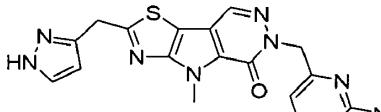
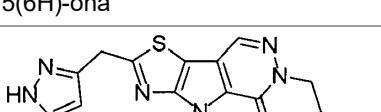
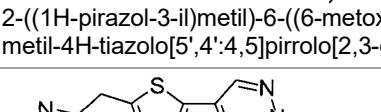
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-29	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13,04 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44-8,28 (m, 1H), 8,07-7,88 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-30	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 435 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,85 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E7-31	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 419 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,90 (t, 2H).
E7-32	<p>5-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)oxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona</p>	LC-MS: m/z 435 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,35-6,29 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E7-33	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LC-MS: m/z 433 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,56 (s, 2H).
E7-34	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LC-MS: m/z 451 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (s, 3H)

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-35	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LC-MS: m/z 435 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E7-36	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(ciclohexilmethyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,76 - 1,40 (m, 6H), 1,33-0,55 (m, 4H)
E7-37	 <p>6-bencil-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-38	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(tiazol-4-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: 384 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-39	 <p>6-((1,2,4-tiadiazol-5-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (s, 3H)
E7-40	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-aminotiazol-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (s ancho, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-41	 <p>6-((1H-imidazol-4-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 367 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

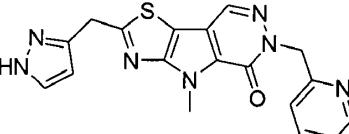
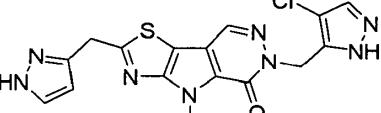
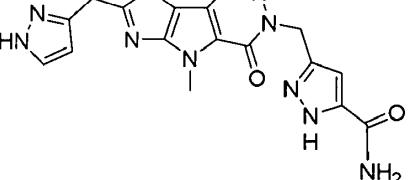
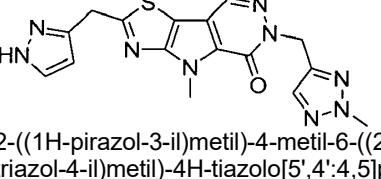
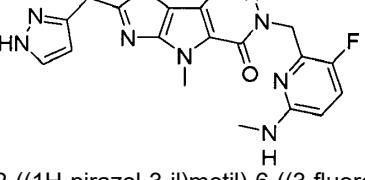
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-42		LC-MS: m/z 367 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s ancho, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,72-7,35 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-43		LC-MS: m/z 384 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E7-44		LCMS: m/z 414 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,15 (t, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,66 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E7-45		LCMS: m/z 427 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-46		LCMS: m/z 368 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,89 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95-7,54 (m, 2H), 6,26 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-47		LCMS: (ESI) m/z 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,84 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
E7-48		LC-MS: 384 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-49	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-bromotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 462, 464 (M, M+2H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E7-50	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E7-51	 4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)tiazol-5-carbonitrilo	LCMS: m/z 409 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E7-52	 4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)tiazol-5-carboxamida	LCMS: m/z 427 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 6,26 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E7-53	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((5-metiltiazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 398 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
E7-54	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-(dimethylamino)piridin-2-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: 421 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,94 (s, 6H).
E7-55	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((5-(trifluoromethyl)tiazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 452 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).

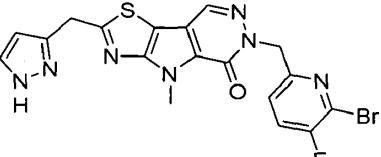
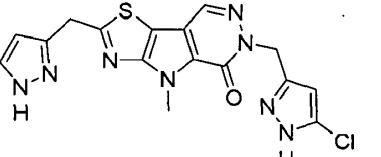
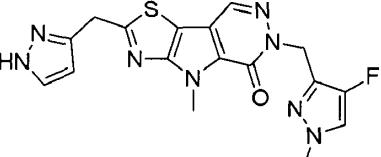
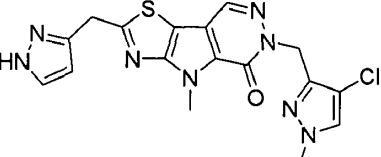
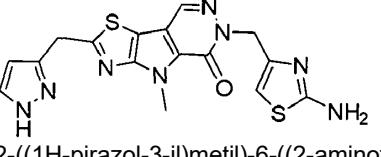
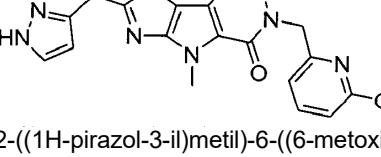
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-56	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-chlorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-57	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-metoxitiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS (ESI): m/z 414 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H DMSO-d6 400 MHz δ 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).
E7-58	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(pyridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS (ESI): m/z 378 (M+H). RMN ¹ H (DMSO-d6 400 MHz) δ 12,79 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,71 (ddd, 2H), 7,35 (ddd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-59	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-amino-5-metoxipirimidin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 423 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).
E7-60	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-amino-4-fluoropirimidin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,3-6,2 (m, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-61	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-chloro-5-methylpyrimidin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 426 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
E7-62	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 12,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-63	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,09 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-64	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-metoxi-piridin-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 408 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).
E7-65	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,88 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,34 (s, 3H).
E7-66	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-amino-5-methylpyridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 407 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
E7-67	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-methoxy-2-methylpyridin-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 408 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).
E7-68	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,27 (dd, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

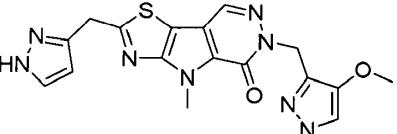
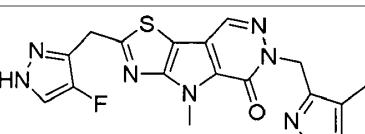
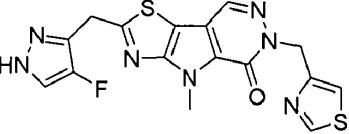
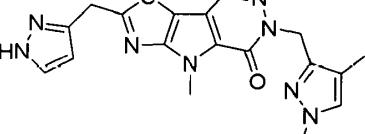
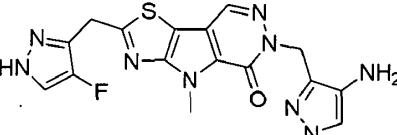
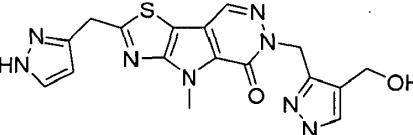
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-69		LC-MS: m/z 408 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).
E7-70		LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,07 (dd, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-71		LCMS: m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-72		LCMS: m/z 409 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55-8,65 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (s, 3H)
E7-73		LCMS: ESI m/z 384 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,01 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-74		LCMS: ESI m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,10 (s, 3H).
E7-75		LCMS: ESI m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-76	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(piridin-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: ESI m/z 378 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,36 (s, 3H).
E7-77	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-cloro-1H-pirazol-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 401 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-78	 <p>3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihydro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-1H-pirazol-5-carboxamida</p>	LCMS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,34 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 3H)
E7-79	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-amino-3-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS m/z 411,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E7-80	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS m/z 382,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,08 (s, 3H)
E7-81	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((3-fluoro-6-(metilamino)piridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS m/z 425 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-82	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-amino-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,47 - 6,06 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,32 (s, 3H)
E7-83	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(pyridin-4-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 378 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,32 (s, 3H)
E7-84	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(tiazol-5-ilmetil)-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 384 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,85 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,30 (s, 3H)
E7-85	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(6-methylpyridin-2-il)metil)-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 392 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)
E7-86	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(isotiazol-4-ilmetil)-4-metil-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 384 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,31 (s, 3H)
E7-87	<p>6-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 368 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,85 (s, 1H), 12,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49-8,21 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E7-88	<p>6-((1,3,4-triazol-2-il)metil)-2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)

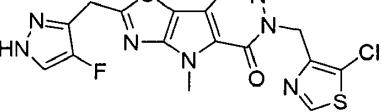
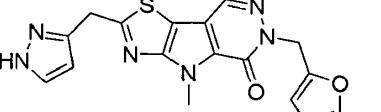
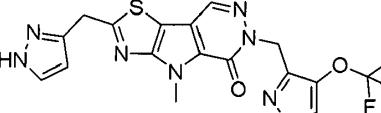
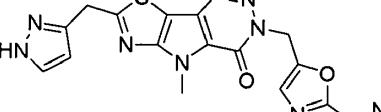
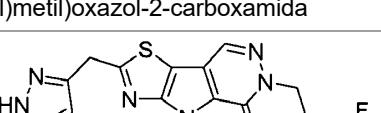
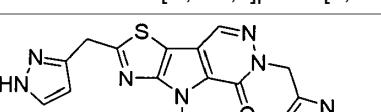
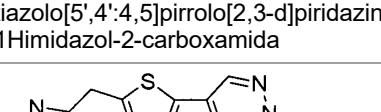
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-89	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 476 (M+2H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E7-90	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-cloro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 401 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E7-91	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,70 (s, 3H)
E7-92	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-chloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 415 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,82 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)
E7-93	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-94	 <p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: (ESI) m/z 408 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

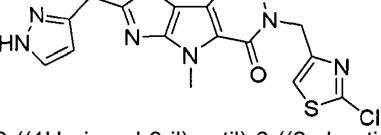
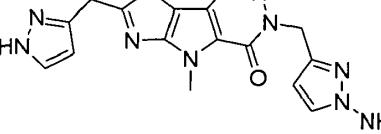
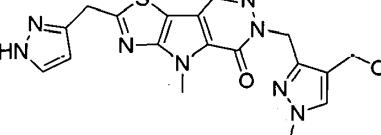
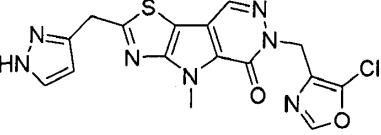
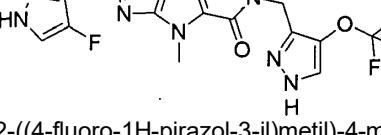
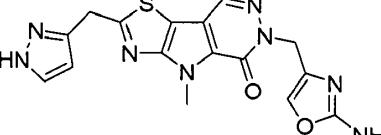
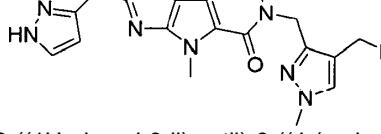
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-95	<p>3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo</p>	LC-MS: m/z 406 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
E7-96	<p>3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	LC-MS: m/z 424 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).
E7-97	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 396 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,51 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).
E7-98	<p>3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo</p>	LC-MS: m/z 392 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13,62 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-99	<p>3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	LC-MS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,75 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-100	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 449 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,44 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

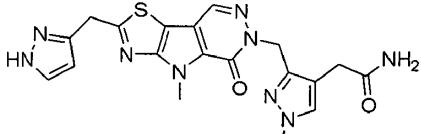
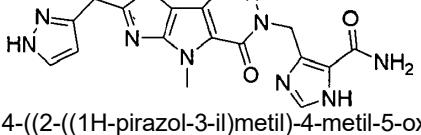
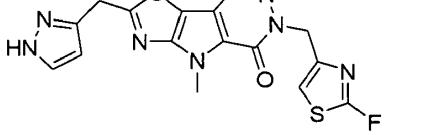
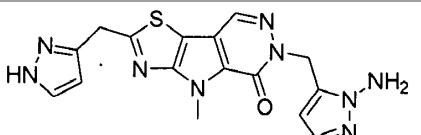
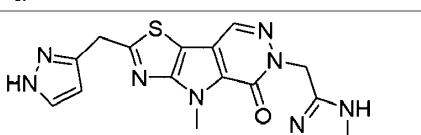
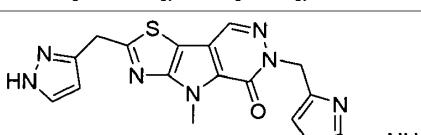
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-101	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).
E7-102	 2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((4-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,90-12,30 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).
E7-103	 2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(tiazol-4-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-104	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,86 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).
E7-105	 6-((4-amino-1H-pirazol-3-il)metil)-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 400 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,53 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,27 (s, 3H).
E7-106	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-hidroximetil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,82 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

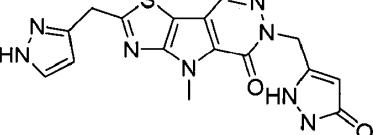
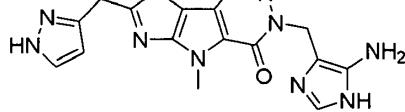
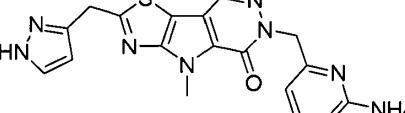
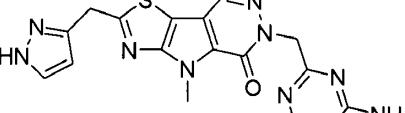
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-107	<p>4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)oxazol-5-carboxamida</p>	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-108	<p>6-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)nicotinonitrilo</p>	LC-MS: m/z 403 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,82 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E7-109	<p>6-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)nicotinamida</p>	LC-MS: m/z 421 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,82 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (dd, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-110	<p>6-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)picolinamida</p>	LC-MS: m/z 421 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97-7,82 (m, 3H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-111	<p>6-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)picolinonitrilo</p>	LC-MS: m/z 403 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,64 (s, 1H), 8,12-7,98 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (s, 3H).
E7-112	<p>2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-aminotiazol-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-113	<p>6-((6-amino-3-fluoropiridin-2-il)methyl)-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)methyl)-4-methyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 429 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (s, 3H).
E7-114	<p>2-((1H-pirazol-3-il)methyl)-6-((4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)methyl)-4-methyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,85 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,34 (s, 3H).
E7-115	<p>2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)methyl)-6-((4-metoxi-1H-pirazol-3-il)methyl)-4-methyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 415 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,76 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).
E7-116	<p>2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)methyl)-4-methyl-6-((5-metiltiazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 416 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
E7-117	<p>2-((2-((1H-pirazol-3-il)methyl)-4-methyl-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)methyl)tiazol-4-carbonitrilo</p>	LC-MS: m/z 409 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-118	<p>2-((2-((1H-pirazol-3-il)methyl)-4-methyl-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)methyl)tiazol-4-carboxamida</p>	LC-MS: m/z 427 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

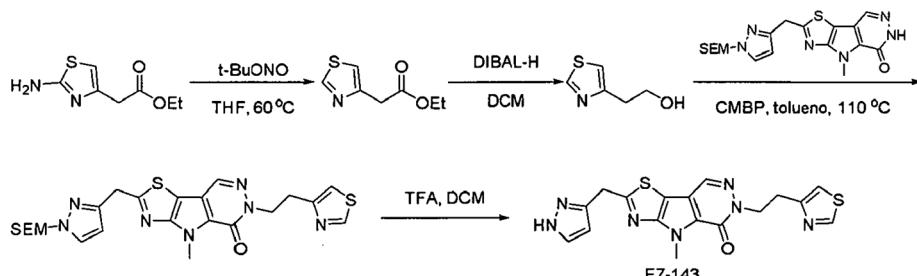
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-119	 6-((5-chlorotiazol-4-il)metil)-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 436 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-120	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-aminooxazol-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-121	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 465 (M+H). RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E7-122	 5-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)oxazol-2-carboxamida	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-123	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-fluorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,38 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-124	 4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1Himidazol-2-carboxamida	LC-MS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-125	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-clorooxazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-126	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-chlorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (s, 3H).
E7-127	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1-amino-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,48 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,34 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-128	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 425 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
E7-129	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-chlorooxazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E7-130	 2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((4-(trifluorometoxi)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 469 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13,37-12,75 (m, 2H), 8,65-8,50 (m, 1H), 8,15-7,58 (m, 2H), 5,49-5,36 (m, 2H), 4,67-4,50 (m, 2H), 4,32 (s, 3H).
E7-131	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-aminooxazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,32 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (s, 3H).
E7-132	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-(aminometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]piridolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,77-7,64 (m, 2H), 6,33 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-133	 2-(3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetamida	LC-MS: m/z 438 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (s, 2H).
E7-134	 4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihydro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxamida	LC-MS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (s, 3H)
E7-135	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-fluorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,36 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,33 (s, 3H)
E7-136	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((1-amino-1H-pirazol-5-il)metil)-4-metil-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,30 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-137	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4,6-dihydro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 384 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-138	 4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihydro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)oxazol-2-carboxamida	LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25-8,12 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-139	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 383 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E7-140	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((5-amino-1H-imidazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,79 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (s, 3H)
E7-141	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-aminopirimidin-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E7-142	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((4-aminopirimidin-2-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,44 - 6,16 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,32 (s, 3H)

Ejemplo 7F. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5

Etapa A. Síntesis de 2-(tiazol-4-il)acetato de etilo A una solución de 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (2 g, 10,7 mmol) en THF (30 ml) se añadió t-BuONO (1,6 g, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 80-100%) para proporcionar el 2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (400 mg). LC-MS (ESI): m/z 172 (M+1)⁺.

Etapa B. Síntesis de 2-(tiazol-4-il)etanol A una solución agitada de 2-(tiazol-4-il)acetato de etilo (400 mg, 2,3 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIBAL-H (4,7 ml, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 3 h. La reacción se inactivó con solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 50-100%) para proporcionar el 2-(tiazol-4-il)etanol (200 mg). LC-MS (ESI): m/z 130 (M+1)⁺.

Etapa C. Síntesis de 4-metil-6-(2-(tiazol-4-il)ethyl)-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (60 mg, 0,14 mmol) y 2-(tiazol-4-il)etanol (55 mg, 0,4 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió CMBP (104 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C en atmósfera de N₂ durante 3 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 80-100%) para proporcionar 60 mg del 4-metil-6-(2-(tiazol-4-il)ethyl)-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS: m/z 528 (M+1)⁺.

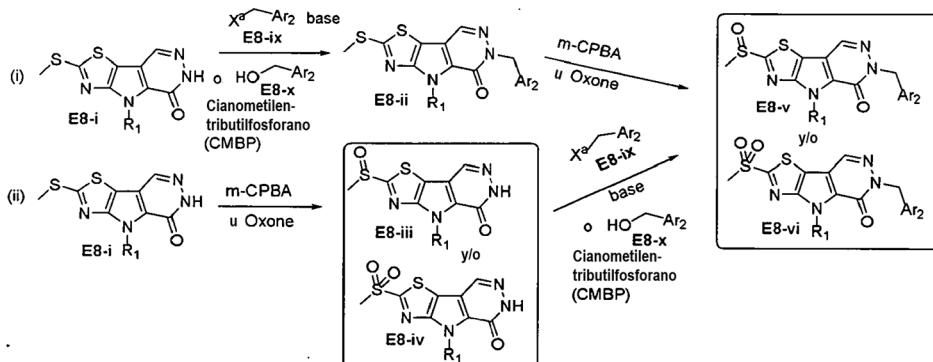
Etapa D. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)methyl)-4-metil-6-(2-(tiazol-4-il)ethyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una solución de 4-metil-6-(2-(tiazol-4-il)ethyl)-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (60 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7,5 con solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 10%) para proporcionar 10 mg de la 2-((1H-pirazol-3-il)methyl)-4-metil-6-(2-(tiazol-4-il)ethyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS: m/z 398 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 4H), 4,26 (s, 3H), 3,23 (t, 2H).

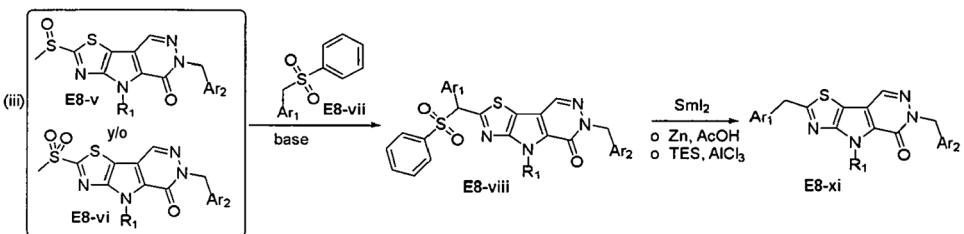
N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E7-144		LC-MS: m/z 392 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,47 (s, 1H), 8,39 (dd, 2H), 7,79 - 7,47 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,09 (t, 2H)
E7-145		LC-MS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,43-4,31 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,01-2,90 (m, 2H).
E7-146		LC-MS: m/z 407 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,31-6,25 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,28 (s, 3H), 2,93 (t, 2H).

20

Ejemplo 8. Síntesis de los compuestos E8-v, E8-vi y E8-viii

Esquema E8

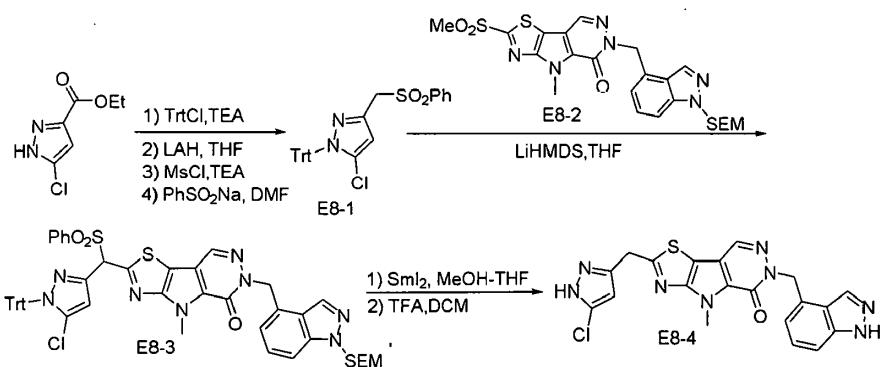




El compuesto E8-i se puede convertir en el compuesto intermedio E8-ii mediante alquilación o reacción de Mitsunobu como en el ejemplo E7-v a E7-viii. La oxidación de E8-ii con mCPBA u Oxone genera compuestos E8-v y E8-vi. Ambos compuestos de E8-v y E8-vi también se pueden formar a partir de E8-i primero por oxidación seguida de alquilación o reacción de Mitsumobu. En donde X^a es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OMs, OTs); Los compuestos E8-v y E8-vi se pueden convertir en el compuesto intermedio E8-viii mediante reacción de sustitución nucleófila aromática con el compuesto E8-vii, usando LiHMDS o t-BuOK como base. El compuesto E8-xi se puede sintetizar a partir del compuesto E8-viii usando Sml2 o Zn en AcOH o TES con AlCl3. Como se usa en el presente documento, R1 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido; Ar1 y Ar2 son cada uno independientemente arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido, alquiheteroarilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R1 es alquilo C1-6 opcionalmente sustituido (p. ej., metilo o etilo). En ciertas realizaciones, R1 es alquilo C1-6; y Ar1 y Ar2 son cada uno independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido

Ejemplo 8A. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((5-cloro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

20



5-Cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A una mezcla agitada de 5-cloro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,575 mmol) y TEA (0,24 ml, 1,44 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió TrtCl (192 mg, 0,689 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y luego se vertió en H₂O. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0-4%) para dar el producto deseado (bruto, 240 mg, 100%).

(5-Cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metanol: A una mezcla agitada de 5-cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,20 g, 2,88 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió LAH (400 mg, 10,5 mmol) a -30°C. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 0,5 h. Se añadió lentamente Na₂SO₄·10H₂O (2 g) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 10% - 15%) para dar el producto deseado (540 mg).

35

Metanosulfonato de (5-cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metilo: A una mezcla agitada de (5-cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metanol (100 mg, 0,267 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,801 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió MsCl (46 mg, 0,401 mmol) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (bruto, 150 mg) como un aceite pegajoso.

40

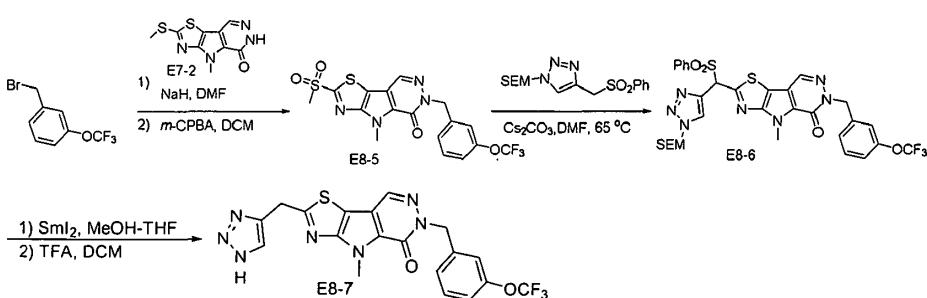
5-Cloro-3-((fenilsulfonil)metil)-1-tritil-1H-pirazol: A una mezcla agitada de metanosulfonato de (5-cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metilo (150 mg bruto, 0,267 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió PhSO₂Na (100 mg, 0,610 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto deseado (80 mg). LCMS: m/z 521 (M+Na)⁺.

2-((5-Cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)(fenilsulfonil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona: A una mezcla de 5-cloro-3-(fenilsulfonil)metil-1-tritil-1H-pirazol (100 mg, 0,2 mmol) y 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,2 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió gota a gota LiHMDS (1 ml, 10 mmol, 1 M en THF) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min y se vertió en solución acuosa de NH₄Cl. La siguiente mezcla se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 - 30%) para dar el producto deseado de E8-3 (75 mg) como aceite amarillo. LCMS: m/z 985 (M+Na)⁺.

2-((5-Cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de compuestos E8-3 (75 mg, 0,0779 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ se añadió Sml₂ (5 ml, 0,1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min y luego se inactivó con agua. La siguiente mezcla se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/1) para dar la 2-((5-cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg). LCMS: m/z 845 (M+23)⁺.

6-((1H-Indazol-4-il)metil)-2-((5-cloro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-((5-cloro-1-tritil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,0608 mmol) en DCM (6 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La siguiente mezcla se ajustó a pH=8 con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con DCM/iPrOH al 80% (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en H₂O con ácido fórmico al 0,1%, 0 - 50%) para dar el producto deseado (10 mg). LCMS: m/z 451 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10-13,2 (s ancho, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

Ejemplo 8B. Síntesis de 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Etapa A. Síntesis de 4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de NaH (130 mg, 3,2 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió 4-metil-2-(metiltio)-411-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (270 mg, 1,1 mmol) a 0°C en atmósfera de N₂. Despues de 5 min, se añadió la mezcla de 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno (420 mg, 1,65 mmol) en DMF (2 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3x), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 - 30%) para dar la 4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (420 mg). LCMS: 427 (M+H)⁺.

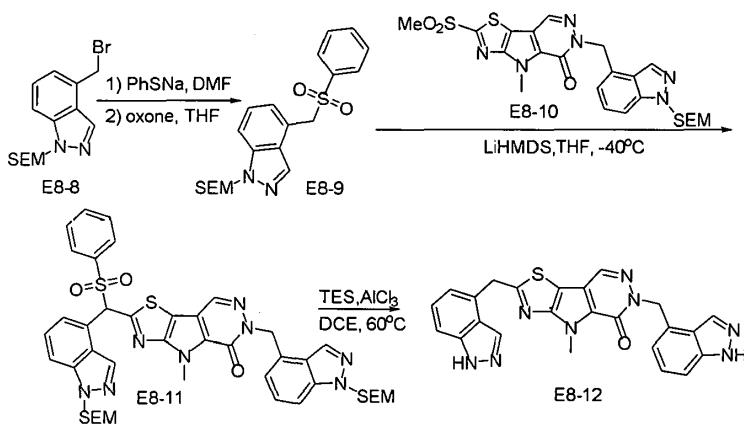
Etapa B. Síntesis de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (420 mg, 0,99 mmol) en DCM (10 ml) se añadió mCPBA (520 mg, 3,0 mmol) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción continuó agitando durante la noche. La solución se inactivó con solución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 50%) para dar la 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (330 mg). LCMS: m/z 459 (M+H)⁺.

Etapa C. Síntesis de 4-metil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una mezcla de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (165 mg, 0,36 mmol) y 4-

5 ((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (50 mg, 0,54 mmol) en DMF seca (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (351 mg, 1,08 mmol) a 65°C. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 h y se vertió en solución acuosa de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 35%) para dar el producto deseado la 4-metil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (E8-6) (200 mg). LCMS: m/z 732 (M+H)⁺.

10 Etapa D. Síntesis de 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-(3-(trifluorometoxi)bencil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Similar al ejemplo 8A, el compuesto E8-6 se hizo reaccionar con SmI₂, seguido de desprotección con TFA, para dar el producto deseado. LCMS: 462 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39-7,2 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

15 Ejemplo 8C. Síntesis de 2,6-bis((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



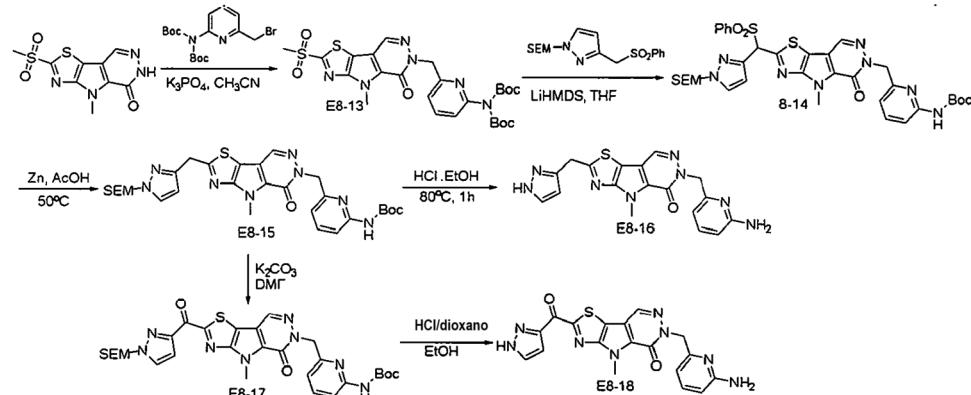
20 Etapa A: 4-((Feniltio)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. A una solución de 4-(bromometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (340 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió bencenotiolato de sodio (265 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, luego se inactivó con agua helada (10,0 ml) y se extrajo con EtOAc. (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto (370 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: m/z 371 (M+H)⁺.

25 Etapa B: 4-((Fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. A una solución de 4-((feniltio)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (370 mg) en THF (20 ml) a 0°C se añadió una solución de Oxone (2,15 g, 3,5 mmol) en H₂O (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, luego se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: EA/PE = 1/5) para proporcionar el producto deseado (300 mg). LCMS: m/z 403 (M+H)⁺.

30 Etapa C: 4-Metil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 4-((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (163 mg, 0,40 mmol, 2,2 eq) en THF seco (5 ml) a -40°C se añadió gota a gota LiHMDS (0,46 ml, 0,46 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min, seguido de la adición gota a gota de una solución de 4-metil-2-(metsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en THF seco (3 ml) a -40°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante otros 30 min hasta que se completó. La mezcla resultante se vertió en solución saturada de NH₄Cl helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el producto deseado (100 mg). LCMS: m/z 867 (M+H)⁺.

40 Etapa D: 2,6-Bis((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5,4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 4-metil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en DCE seco (2 ml) en atmósfera de N₂ se añadieron AlCl₃ (38 mg, 0,30 mmol, 5,0 eq) y TES (34 mg, 0,30 mmol, 5,0 eq). La mezcla se calentó a 60°C durante 30 min, luego se enfrió a t.a., se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (V:V = 20:1, 3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg). LCMS: m/z 467 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

Ejemplo 8D. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona y 6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-2-(1H-pirazol-3-carbonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5

Etapa A. N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-({4-metanosulfonil}-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il}metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo Una mezcla de 4-metil-2-(metsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (7,5 g, 26,4 mmol) y K₃PO₄ (8,3 g, 39,3 mmol) en MeCN anhidro (300 ml) se agitó a 70°C durante 1 h en atmósfera de N₂. A continuación, se añadió una solución de N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-(bromometil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (11,2 g, 29,0 mmol) en MeCN (30 ml). Después de agitar a 70°C durante 2,5 h en atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EA (300 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y la fase orgánica se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 50%) para dar el N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-({4-metanosulfonil}-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il}metil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (5,5 g). LC-MS (ESI) encontrado: 591,1 (M+H)⁺.

Etapa B. (6-((4-Metil-5-oxo-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo. A una mezcla agitada de 3-((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (11,9 g, 33,8 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió LiHMDS (50 ml, 1 M en THF) a -40°C en atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla se calentó a 10°C y se agitó durante 1 h, luego se añadió N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[6-({4-metanosulfonil}-7-metil-9-oxo-3-tia-5,7,10,11-tetraazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-1(8),2(6),4,11-tetraen-10-il}metil)piridina-2-il]carbamato de terc-butilo (9,1 g, 15,4 mmol en 35 ml de THF). La reacción se agitó a 10°C durante otros 30 min. La mezcla de reacción se vertió en solución ac. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 50%) para dar el (6-((4-metil-5-oxo-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (6,6 g). LC-MS (ESI) encontrado: 763,2 (M+H)⁺.

Etapa C. (6-((4-Metil-5-oxo-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo Una solución de (6-((4-metil-5-oxo-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (6,0 g, 7,86 mmol) en EtOH/AcOH (35 ml 1 50 ml) se calentó a 50°C con agitación vigorosa en presencia de Zn (2,55 g, 117,9 mmol) durante 40 min. Se añadió zinc adicional cada 40 min (2,55 g, dos veces, controlar la reacción por TLC/LC-MS para evitar el subproducto y el producto sobre-reducido). La solución se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM. El filtrado se evaporó parcialmente, se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM:MeOH=40:1) para dar el (6-((4-metil-5-oxo-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (3,1 g). LC-MS (ESI) encontrado: 623,3 (M+H)⁺.

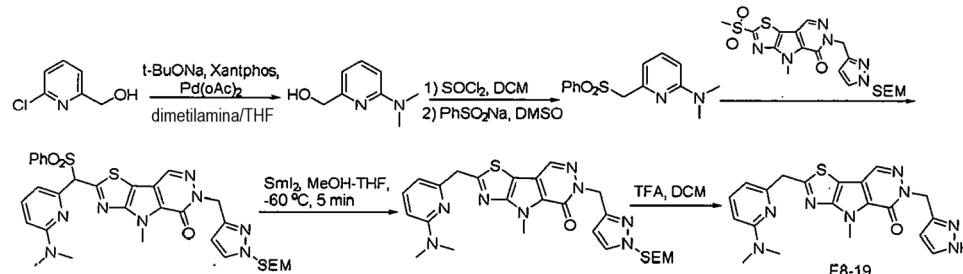
Etapa D. 2-((1H-Pirazol-3-il)metil)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de (6-((4-metil-5-oxo-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 4,8 mmol) en etanol (30 ml) se añadió HCl (30 ml, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se recogió, se suspendió en agua y se neutralizó con solución acuosa de NaHCO₃ a 10°C. Se filtró para dar el compuesto deseado 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (1,5 g). LC-MS (ESI) encontrado: 393,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,33 - 6,24 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

Etapa E. Síntesis de (6-((4-metil-5-oxo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carbonil)-4H-

tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de (6-((4-metil-5-oxo-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 ml) se añadió K_2CO_3 (88 mg, 0,64 milimoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 8 h. La mezcla se vertió en agua, el precipitado se recogió por filtración y se purificó por TLC preparativa (MeOH al 2% en DCM) para proporcionar el (6-((4-metil-5-oxo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carbonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (20 mg). LC-MS (ESI): m/z 637 ($M+H$)⁺.

- 10 Etapa F. Síntesis de 6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-2-(1H-pirazol-3-carbonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una solución de (6-((4-metil-5-oxo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carbonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,03 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió HCl (1 ml, 4 mol/l en dioxano). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h y se enfrió. El precipitado se recogió por filtración y se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$, se lavó con agua y se secó para proporcionar 5 mg de 6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-2-(1H-pirazol-3-carbonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 407 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,75 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,38 (s, 3H).
- 15 Ejemplo 8E. Síntesis de 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona
- 20



Etapa A. (6-(Dimetilamino)piridin-2-il)metanol. A una solución de (6-cloropiridin-2-il)metanol (500 mg, 2,67 mmol) en dimetilamina en THF (35 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (78 mg, 0,35 mmol), Xantphos (170 mg, 0,29 mmol) y *t*-BuONa (385 mg, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 35%) para proporcionar el (6-(dimetilamino)piridin-2-il)metanol (180 mg). LCMS: 153 ($M+H$)⁺.

- 25 Etapa B. 6-(Clorometil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina. A una mezcla agitada de (6-(dimetilamino)piridin-2-il)metanol (170 mg, 1,1 mmol) en DCM (10 ml) se añadió $SOCl_2$ (665 mg, 5,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH= 7-8 con solución ac. de $NaHCO_3$. Luego, la mezcla se extrajo con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida para proporcionar la 6-(clorometil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (70 mg). LCMS: 171 ($M+H$)⁺.

- 30 Etapa C. N,N-dimetil-6-((fenilsulfonil)metil)piridin-2-amina. A una mezcla agitada de 6-(clorometil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (500 mg, 2,94 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió $PhSO_2Na$ (1,44 g, 8,82 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 20%) para proporcionar la N,N-dimetil-6-((fenilsulfonil)metil)piridin-2-amina (380 mg). LCMS: 277 ($M+H$)⁺.

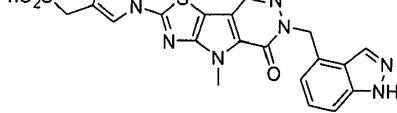
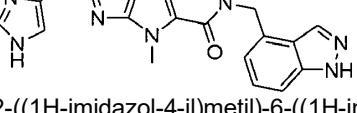
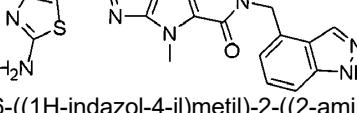
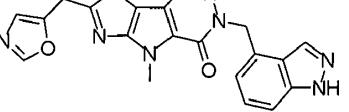
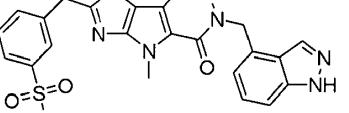
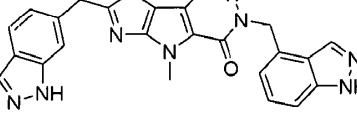
- 35 Etapa D. 2-((6-(Dimetilamino)piridin-2-il)(fenilsulfonil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla agitada de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (180 mg, 0,36 mmol), que se sintetizó de manera similar al compuesto E8-1 en el ejemplo 8A, en THF seco (10 ml) se añadió N,N-dimetil-6-((fenilsulfonil)metil)piridin-2-amina (120 mg, 0,44 mmol) y *t*-BuOK (122 mg, 1,1 mmol) a 60°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h en atmósfera de N_2 . Luego, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (PE: EtOAc=1: 1,5) para proporcionar la 2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)(fenilsulfonil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg). LCMS: 691 ($M+H$)⁺.

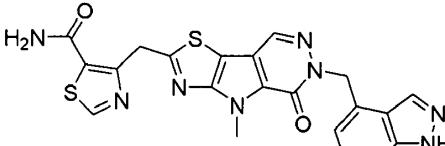
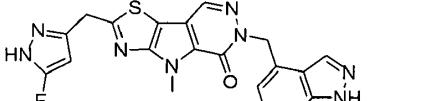
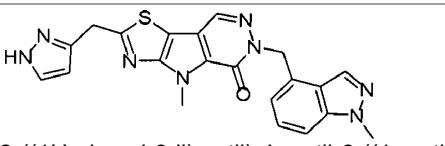
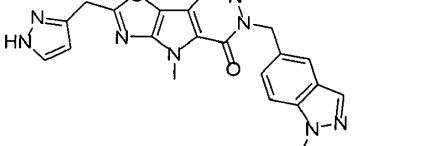
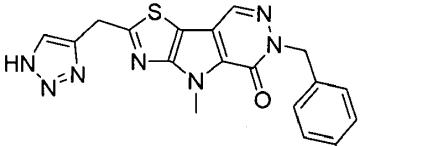
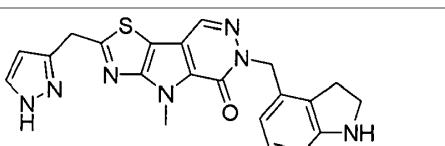
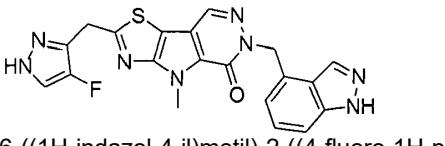
- 40 Etapa E. 2-((6-(Dimetilamino)piridin-2-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)(fenilsulfonil)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg,

0,07 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ se añadió SmI₂ (5 ml, 0,1 M en THF) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 10 min y luego se inactivó con agua. La siguiente mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1,5) para dar el producto deseado (10 mg). LCMS: m/z 551 (M+H)⁺.

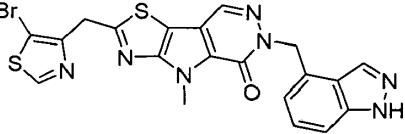
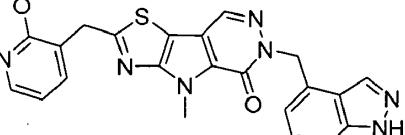
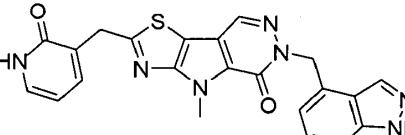
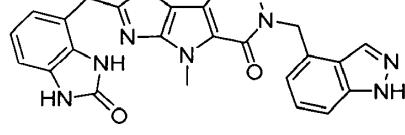
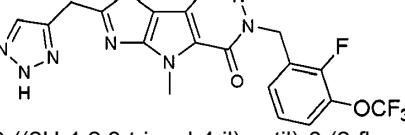
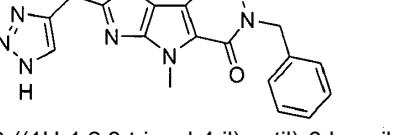
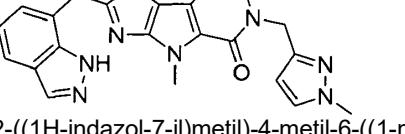
Etapa F. 6((1H-Pirazol-3-il)metil)-2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de 2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (10 mg, 0,018 mmol) en DCM/TFA (2 ml/ 2 ml) se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (1,4 mg). LCMS: 421 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,05 (s, 6H).

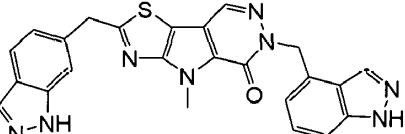
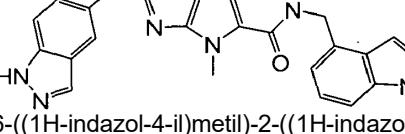
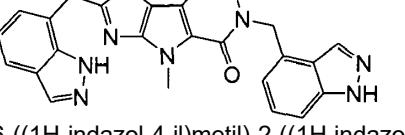
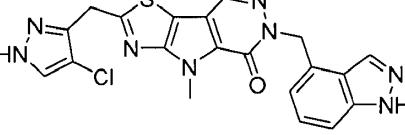
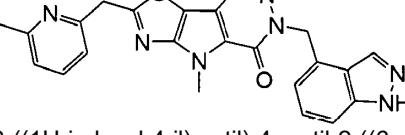
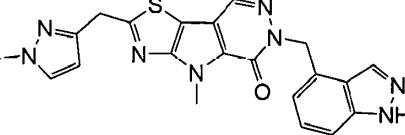
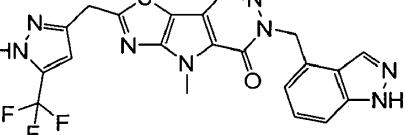
Los siguientes compuestos se sintetizaron según el esquema E8 y el ejemplo 8C usando el material de partida apropiado. Se puede utilizar la protección y desprotección convencionales cuando sea necesario.

N. ^o de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-20	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(4-((fenilsulfonil)metil)-1H-imidazol-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 557 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 - 7,72 (m, 4H), 7,63 (t, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,69(s, 2H), 4,49 (s, 3H)
E8-21	 2-((1H-imidazol-4-il)metil)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 417(M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,11 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E8-22	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((2-aminotiazol-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 449 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (s, 3H).
E8-23	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(oxazol-5-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-24	 3-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)bencenosulfonamida	LC-MS: m/z 506 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-25	 6-(1H-indazol-4-ilmetil)-2-(1H-indazol-6-ilmetil)-8-metil-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona	LC-MS: m/z 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-26	 4-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)thiazol-5-carboxamida	LCMS: m/z 477 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,11 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-27	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((5-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 435 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,12 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E8-28	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 431 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).
E8-29	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 431 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,00 (s, 3H)
E8-30	 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-(4-(trifluorometoxi)bencil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 462 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 15,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-31	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-(indolin-4-ilmetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 418 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).
E8-32	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 435 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-33	<p>4-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)tiazol-2-carboxamida</p>	LCMS: m/z 477 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,34 (s, 3H)
E8-34	<p>2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)metil-6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 419 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,27 (s, 3H)
E8-35	<p>2-((1H-indazol-7-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,33 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E8-36	<p>2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E8-37	<p>6-bencil-4-metil-2-(piridin-2-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 388 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39-7,30 (m, 6H), 5,39 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,30 (s, 3H).
E8-38	<p>2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metil)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 468 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,14 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-39	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 418 [M+1] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E8-40	<p>6-bencil-4-metil-2-(tiazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 394 [M+1] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

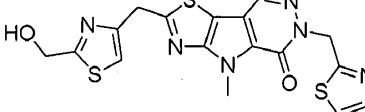
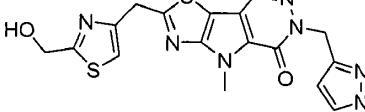
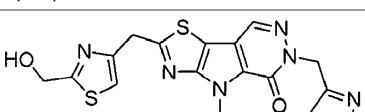
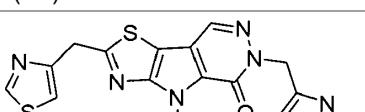
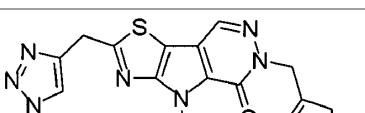
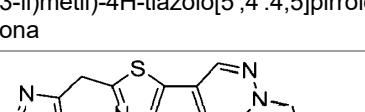
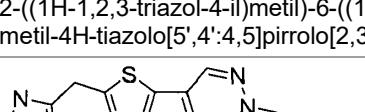
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-41	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((5-bromotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 512 (M+2H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-42	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 458 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).
E8-43	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 444 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,22 (s, 2H).
E8-44	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona.	LCMS: m/z 483 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 7,02 - 6,79 (m, 4H), 5,64 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,27 (s, 2H).
E8-45	 2-((2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(2-fluoro-3-(trifluoromethoxy)bencil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 480 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-46	 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-bencil-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS m/z 378 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-47	 2-((1H-indazol-7-il)metil)-4-metil-6-((1-methyl-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS m/z 431,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,75 (s, 3H)

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-48	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((1H-indazol-6-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E8-49	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((1H-indazol-5-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,10 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E8-50	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((1H-indazol-7-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,33 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E8-51	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((4-cloro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 451 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 13,14 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E8-52	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 442 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).
E8-53	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 431 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
E8-54	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 485 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,77 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

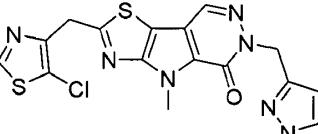
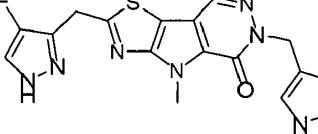
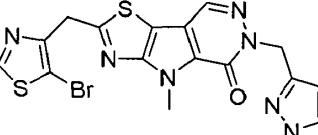
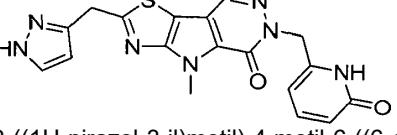
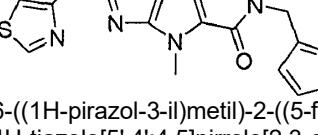
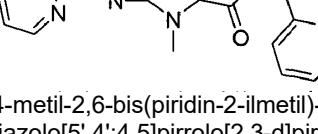
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-55	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 485 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,58 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-56	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(isoxazol-3-ilmetil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E8-57	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((2-aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 449 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,33 (s, 2H).
E8-58	<p>4-((6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metil)tiazol-5-carboxilato de etilo</p>	LCMS: m/z 506 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,25 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).
E8-59	<p>4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzonitrilo</p>	LCMS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-60	<p>3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzonitrilo</p>	LCMS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 4H), 7,54 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-61	<p>4-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzamida</p>	LCMS: m/z 420 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,34 (d, 3H), 6,27 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

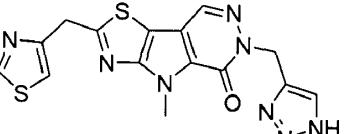
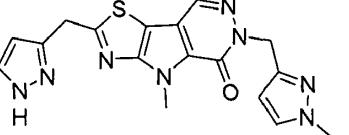
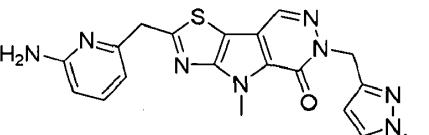
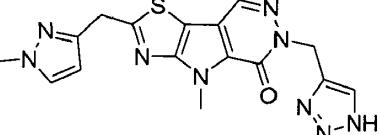
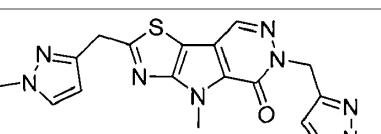
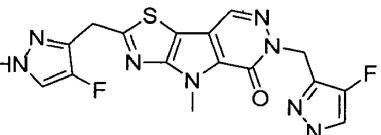
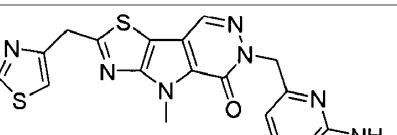
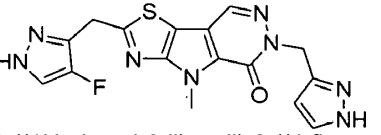
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-62		LCMS: m/z 420 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 - 7,60 (m, 3H), 7,51 - 7,27 (m, 3H), 6,26 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-63		LCMS: m/z 464 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-64		LCMS: m/z 464 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 13,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,07 (t, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-65		LCMS: m/z 434 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
E8-66		LCMS: 393 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-67		LCMS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-68		LCMS: m/z 368 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-69		LCMS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

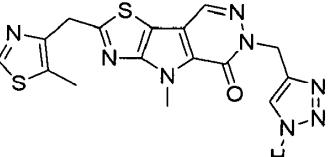
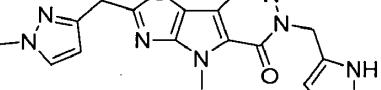
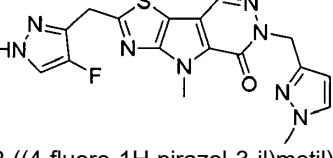
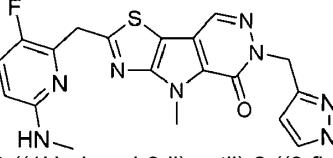
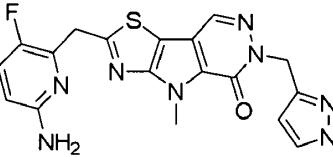
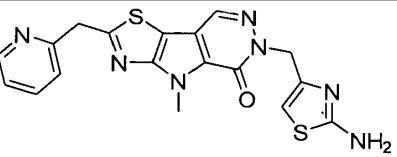
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-70		LC-MS: m/z 401 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-71		LC-MS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-72		LC-MS: m/z 401 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-73		LC-MS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-74		LCMS: m/z 392 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-75		LCMS: m/z 379 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-76		LCMS: m/z 378 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-77		LC-MS: m/z 414 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

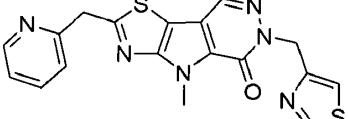
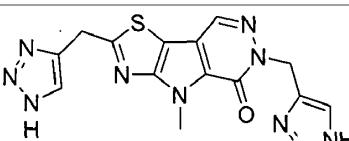
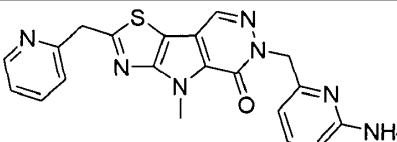
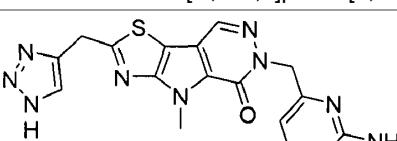
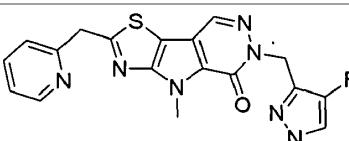
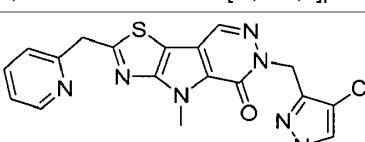
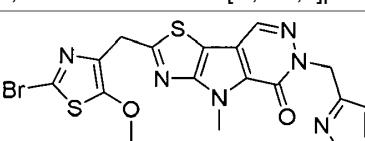
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-78	 2-((2-(hidroximetil)taiazol-4-il)metil)-4-metil-6-(taiazol-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 431 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,10-5,97 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-79	 2-((2-(hidroximetil)taiazol-4-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 428 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 6,07-6,03 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-80	 6-((2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-((2-(hidroximetil)taiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 415 (M+1) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 14,77 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,05 (t, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-81	 6-((2-aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-2-(taiazol-4-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 416 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,03 (s ancho, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-82	 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-83	 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 368 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,73 (s, 1H), 12,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-84	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-2-(taiazol-4-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 384,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,62 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

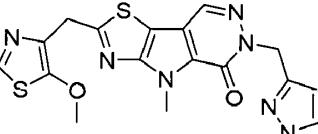
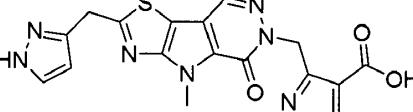
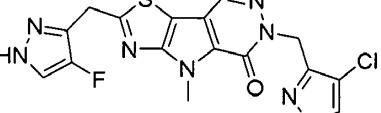
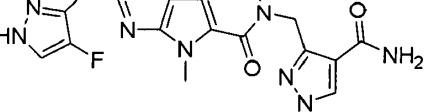
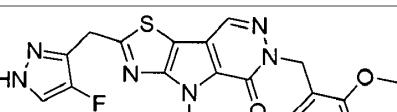
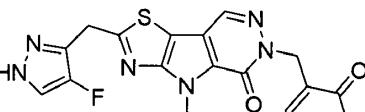
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-85	<p>6-((6-aminopiridin-2-il)metil)-2-((2-(hidroximetil)tiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: 440,0 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,13-6,07 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,70 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-86	<p>6-((111-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-((2-amino-5-fluorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-87	<p>6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-((5-fluorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: 403 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,25 (s, 3H).
E8-88	<p>6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-(ethoxy(tiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: 429 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,54 - 5,34 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 1,20 (q, 3H).
E8-89	<p>4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(tiazol-4-il)metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 398 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-90	<p>2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-((2-aminotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 400 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-91	<p>6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-((5-clorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 419 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).

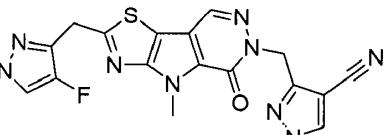
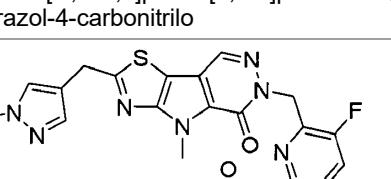
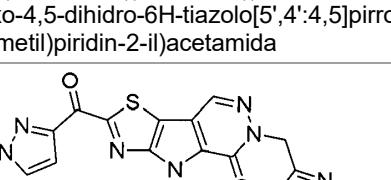
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-92	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((5-chlorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-93	 6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS m/z 386,0 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 14,82 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (s, 3H)
E8-94	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((5-bromotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 462 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,64 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-95	 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,25-6,05 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-96	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((2-amino-5-fluorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H DMSO-d ₆ 400 MHz δ 12,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,26 (s, 5H).
E8-97	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((5-fluorotiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 402 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H DMSO-d ₆ 400 MHz δ 12,70 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-98	 4-metil-2,6-bis(piridin-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 389 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H DMSO-d ₆ 400 MHz δ 8,61 - 8,54 (m, 2H), 8,51 - 8,46 (m, 1H), 7,82 (td, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-99		LCMS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-100		LCMS: m/z 381 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-101		LCMS: m/z 407 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-102		LCMS: m/z 382 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
E8-103		LCMS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
E8-104		LCMS: m/z 403 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02-12,57 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E8-105		LCMS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E8-106		LCMS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 12,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

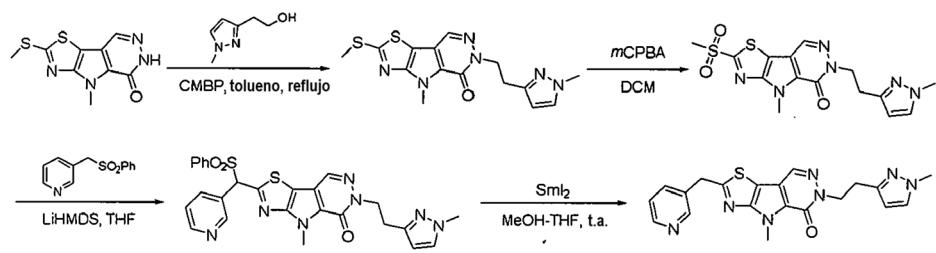
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-107		LCMS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
E8-108		LCMS: m/z 381 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,82 (s, 2H).
E8-109		LCMS: m/z 398 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H se superpone con DMSO-d6)..
E8-110		LCMS: m/z 399 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
E8-111		LCMS: m/z 425 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 2,83 (d, 3H)
E8-112		LC-MS: m/z 411 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,44 (d, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-113		LC-MS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-114	 4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-6-(tiazol-4-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (d, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,57 (d 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,32 (s, 3H)
E8-115	 2,6-bis((1H-1,2,3-triazol-4-il)methyl)-4-methyl-4,6-dihydro-5H-thiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pyridazin-5-ona	LC-MS: m/z 369 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s 1H), 5,43 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-116	 6-((6-aminopyridin-2-il)methyl)-4-methyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-4,6-dihydro-5H-thiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pyridazin-5-ona	LC-MS: m/z 404 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,29 (d 1H), 6,07 (d 1H), 5,90 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-117	 2-((1H-1,2,3-triazol-4-il)methyl)-6-((6-aminopyridin-2-il)methyl)-4-methyl-4,6-dihydro-SH-thiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pyridazin-5-ona	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,26 (dd 1H), 6,30 (d, 1H), 6,07 (d 1H), 5,91 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-118	 6-((4-fluoro-1H-pyrazol-3-il)methyl)-4-methyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-4,6-dihydro-5H-thiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pyridazin-5-ona	LC-MS: m/z 396 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d 1H), 7,31 (dd, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,24 (s, 3H)
E8-119	 6-((4-chloro-1H-pyrazol-3-il)methyl)-4-methyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-4,6-dihydro-5H-thiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pyridazin-5-ona	LC-MS: m/z 412 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E8-120	 6-((1H-pyrazol-3-il)methyl)-2-((2-bromo-5-methoxypyrazol-4-il)methyl)-4-methyl-4H-thiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]pyridazin-5(6H)-ona	LC-MS: m/z 492 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-121	 <p>6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((5-metoxitiazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 414 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).</p>
E8-122	 <p>ácido 3-((2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	<p>LC-MS: m/z 425 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).</p>
E8-123	 <p>6-((4-cloro-1H-pirazol-1-3-il)metil)-2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 419 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13,28-12,57 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,90-7,50 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).</p>
E8-124	 <p>3-((2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida</p>	<p>LC-MS: m/z 428 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,89-12,76 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).</p>
E8-125	 <p>2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-6-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 426 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).</p>
E8-126	 <p>2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	<p>LC-MS: m/z 412 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,78 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).</p>

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E8-127	 <p>3-((2-((4-fluoro-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6(5H)-il)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo</p>	LC-MS: m/z 410 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13,63 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E8-128	 <p>N-(5-fluoro-6-((4-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)piridin-2-il)acetamida</p>	LC-MS: m/z 467 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: δ 10,35 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)
E8-129	 <p>4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(1H-pirazol-3-carbonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 395 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,38 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 8F. Síntesis de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrilo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5

Etapa A. Síntesis de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (360 mg, 1,4 mmol) y 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etanol (300 mg, 2,4 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió CMBP (600 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C en atmósfera de N₂ durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 80-100%) para producir la 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (500 mg). LC-MS (ESI): m/z 361 (M+1)⁺.

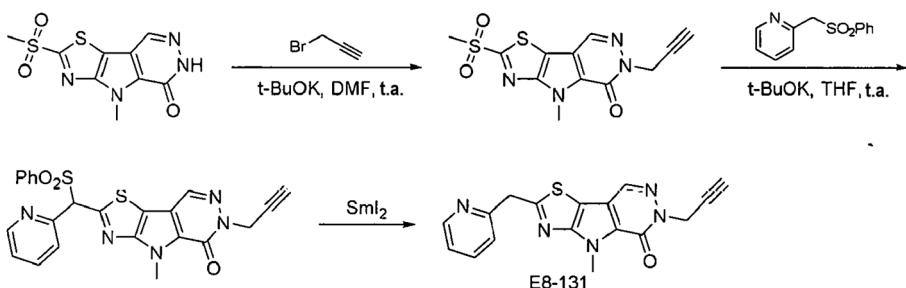
15

Etapa B. Síntesis de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (600 mg, 1,7 mmol) en DCM (20 ml) se añadió m-CPBA (1,01 g, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 80-100%) para producir la 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (600 mg). LC-MS (ESI): m/z 393 (M+1)⁺

Etapa C. Síntesis de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-((fenilsulfonil)(piridin-3-il)metil)-4H-tiazolo[5' 4':5]pirrolo[2' 3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 3-((fenilsulfonil)metil)piridina (300 mg, 1.3 mmol) en THF

(20 ml) se añadió LiHMDS (2 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 15 min, se añadió 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg, 0,8 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 80-100%) para proporcionar 110 mg de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-((fenilsulfonil)(piridin-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS: m/z 546 (M+1)⁺.

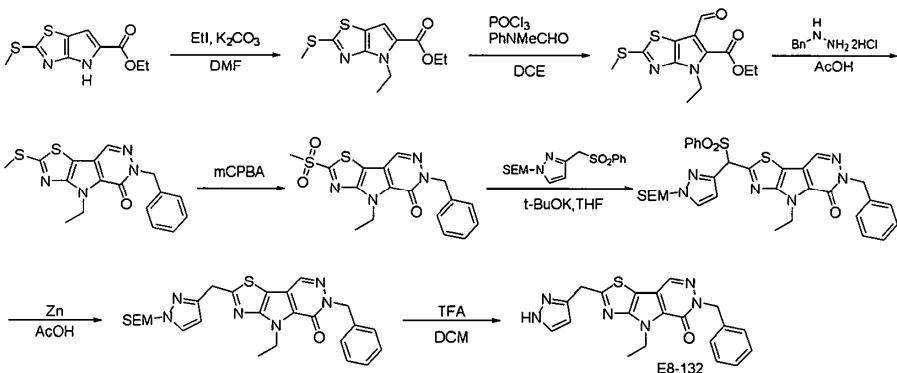
- 10 Etapa D. Síntesis de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una solución de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-((fenilsulfonil)(piridin-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (110 mg, 0,2 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se añadió SmI₂ (5 ml, 0,1 M en THF) a t.a. Luego, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a t.a. durante 10 min. La solución de reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 80-100%) para proporcionar 6 mg de 4-metil-6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 406 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,52 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,48 - 4,30 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,12 - 2,75 (m, 2H).
- 15 20 Ejemplo 8G. Síntesis de 4-metil-6-(prop-2-in-1-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



- 25 Etapa A. Síntesis de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(prop-2-in-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (200 mg, 0,70 mmol) en DMF (5 ml) se añadió t-BuOK (157 mg, 1,4 mmol), seguido de 3-bromoprop-1-ino (0,12 ml, 1,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después la suspensión se vertió en solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 0~50%) para proporcionar 60 mg de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(prop-2-in-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 323 (M+H)⁺.
- 30 40 Etapa B. Síntesis de 4-metil-2-((fenilsulfonil)(piridin-2-il)metil)-6-(prop-2-in-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-2-(metilsulfonil)-6-(prop-2-in-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (60 mg, 0,18 mmol) y 2-((fenilsulfonil)metil)piridina (87 mg, 0,37 mmol) en THF (5 ml) se añadió t-BuOK (63 mg, 0,57 mmol). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno, la reacción se vertió en solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: EtOAc en éter de petróleo al 70%) para proporcionar 50 mg de 4-metil-2-((fenilsulfonil)(piridin-2-il)metil)-6-(prop-2-in-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 476 (M+H)⁺.

- 45 Etapa C. Síntesis de 4-metil-6-(prop-2-in-1-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 4-metil-2-((fenilsulfonil)(piridin-2-il)metil)-6-(prop-2-in-1-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,11 mmol) en THF/MeOH (4 ml, 1:1) se añadió SmI₂ (4,2 ml, 0,1 M en THF) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. Despues de agitar durante 5 min, la reacción se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución sat. de NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5 mg de 4-metil-6-(prop-2-in-1-il)-2-(piridin-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS: m/z 336 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 - 8,52 (m, 2H), 7,81 (td, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,27 (t, 1H).

- 50 50 Ejemplo 8H. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-etyl-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



Etapa A. Síntesis de 4-etil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una mezcla de 2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,06 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (856 mg, 6,19 milimoles).

5 Despues de agitar a 70°C durante 1,5 h, se añadió EtI (483 mg, 3,10 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0-30%) para dar el 4-etil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg). LC-MS (ESI): m/z 271 ($M+1$)⁺.

10 Etapa B. Síntesis de 4-etil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo Una mezcla de $POCl_3$ (3,6 ml) y PhNMeCHO (5 ml) se agitó a t.a. durante 1 h, luego se añadió a una solución de 4-etil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 1,48 mmol) en DCE (10 ml). Despues de agitar a 100°C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 0~30%) para dar el 4-etil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg). LC-MS (ESI): m/z 299 ($M+1$)⁺.

20 Etapa C. Síntesis de 6-bencil-4-etil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 4-etil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato (400 mg, 1,34 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió dihidrocloruro de bencilmidracina (260 mg, 1,34 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0-50%) para dar 250 mg de 6-bencil-4-etil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. LC-MS: m/z 357 ($M+1$)⁺.

25 Etapa D. Síntesis de 6-bencil-4-etil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-etil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (250 mg, 0,70 mmol) en DCM (5 ml) se añadió mCPBA (657,5 mg, 3,8 mmol) a 0°C. Despues de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 10%) para dar la 6-bencil-4-etil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (90 mg). LC-MS: m/z 389 ($M+1$)¹.

30 Etapa E. Síntesis de 6-bencil-4-etil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-etil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (90 mg, 0,23 mmol) y 3-((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (123 mg, 0,35 mmol) en THF (3 ml) se añadió y KO*Bu* (85 mg, 0,76 mmol) en atmósfera de N_2 a t.a. Despues de agitar a t.a. durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0-50%) para dar la 6-bencil-4-etil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (140 mg, 92,2% de rendimiento). LC-MS: m/z 661 ($M+1$)⁺.

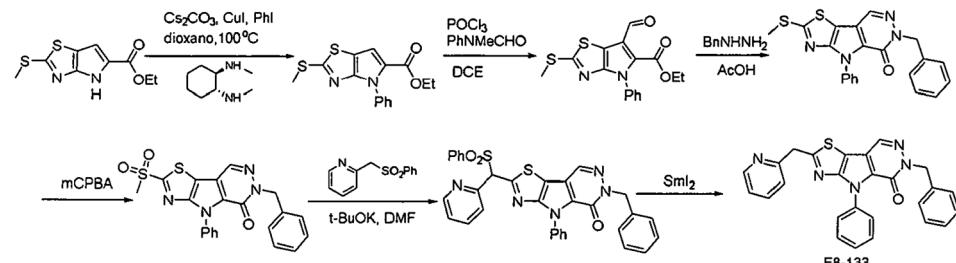
40 Etapa F. Síntesis de 6-bencil-4-etil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-etil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (140 mg, 0,21 mmol) en EtOH (2 ml) y DCE (1 ml) se añadió ácido acético (0,2 ml, 2,8 mmol) y zinc (360 mg, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0-50%) para dar 30 mg de 6-bencil-4-etil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. LC-MS (ESI): m/z 521 ($M+1$)⁺.

50 Etapa G. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-etil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-etil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (4 ml). Despues de agitar a t.a. durante 1,5 h, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 20%) para dar la 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-etil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-

d]piridazin-5-ona (5 mg). LC-MS (ESI): m/z 391 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 - 7,11 (m, 5H), 6,27 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,78 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,44 (t, 3H).

Ejemplo 8I. Síntesis de 6-bencil-4-fenil-2-(piridin-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

5



Etapa A. Síntesis de 2-(metiltio)-4-fenil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una solución de 2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 1,7 mmol) y PhI (265 mg, 2,55 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,4 mmol), seguido de Cul (65 mg, 0,34 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (48 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 7 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0 ~ 10%) para dar el 2-(metiltio)-4-fenil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (400 mg). LC-MS (ESI): m/z 319 (M+1)⁺.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

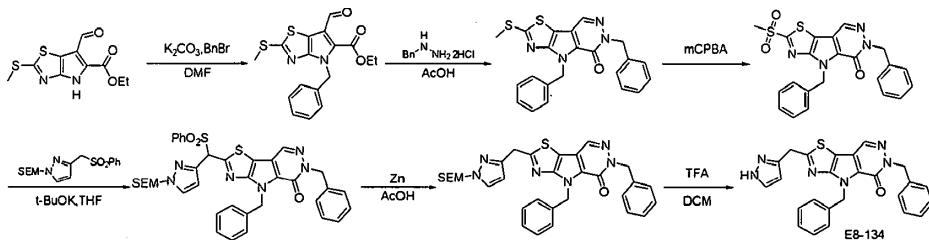
1550

1555

1560

1565

1570



Etapa A. Síntesis de 4-bencil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo. A una mezcla de 6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,1 mmol) en DMF (3 ml) se añadió K_2CO_3 (460 mg, 3,3 mmol). Despues de agitar a 70°C durante 1,5 h, se añadió BnBr (0,2 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0-30%) para dar el 4-bencil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (370 mg). LC-MS (ESI): m/z 361 ($M+1$)⁺.

Etapa B. Síntesis de 4,6-dibencil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-bencil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (370 mg, 1,0 mmol) en AcOH (4 ml) se añadió dihidrocloruro de bencilmidracina (390 mg, 2,0 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~50%) para dar la 4,6-dibencil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (320 mg). LC-MS (ESI): m/z 419 ($M+1$)⁺.

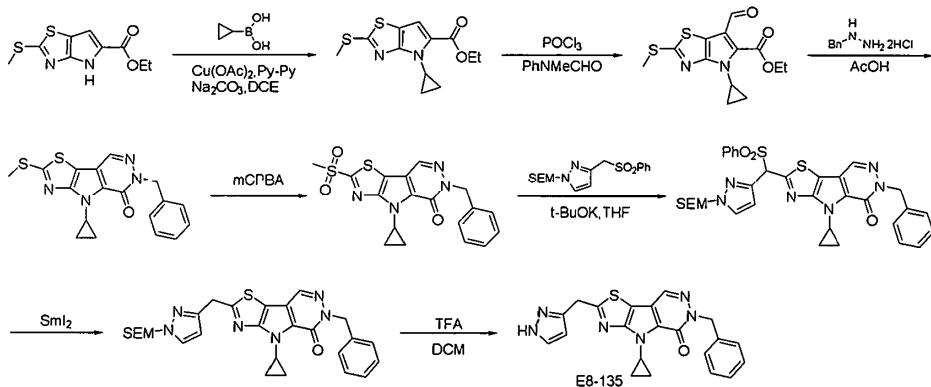
Etapa C. Síntesis de 4,6-dibencil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4,6-dibencil-2-(metiltio)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (320 mg, 0,76 mmol) en DCM (5 ml) se añadió $mCPBA$ (657,5 mg, 3,2 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de $Na_2S_2O_3$, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 10%) para dar la 4,6-dibencil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (170 mg). LC-MS (ESI): m/z 451 ($M+1$)⁺.

Etapa D. Síntesis de 4,6-dibencil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoaci)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4,6-dibencil-2-(metilsulfonil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (170 mg, 0,38 mmol) y 3-((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (160 mg, 0,46 mmol) en THF (3 ml) se añadió KOBu (85 mg, 0,76 mmol) en atmósfera de N_2 a t.a. Despues de agitar a t.a. durante 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH_4Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~50%) para dar la 4,6-dibencil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (200 mg). LC-MS (ESI): m/z 723 ($M+1$)⁺.

Etapa E. Síntesis de 4,6-dibencil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoario)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 6-((4-aminopirimidin-2-il)metil)-4-metil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (200 mg, 0,28 mmol) en EtOH (2 ml) y DCE (1 ml) se añadieron ácido acético (0,2 ml, 2,8 mmol) y zinc (360 mg, 5,5 mmol). Despues de agitar a 100°C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~50%) para dar la 4,6-dibencil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (120 mg). LC-MS: m/z 583 ($M+1$)⁺.

Etapa F. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dibencil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4,6-dibencil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (120 mg, 0,21 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (4 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 20%) para dar 9 mg de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dibencil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS: m/z 453 ($M+1$)⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 - 7,04 (m, 10H), 6,25 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,48 (s, 2H).

Ejemplo 8K. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-ciclopropil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



Etapa A. Síntesis de 4-ciclopropil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una suspensión de ácido ciclopropilborónico (687 mg, 8 mmol) y 2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (970 mg, 4 mmol) en DCE (10 ml) se añadió Na₂CO₃ (848 mg, 8 mmol), seguido de Cu(OAc)₂ (727 mg, 4 mmol) y bipyridina (625 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h en aire. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~30%) para dar el 4-ciclopropil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 88,5% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z 283 (M+1)⁺.

Etapa B. Síntesis de 4-ciclopropil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo Una mezcla de POCl₃ (8,6 ml) y PhNMeCHO (12 ml) se agitó a t.a. durante 1 h, luego se añadió a una solución de 4-ciclopropil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,54 mmol) en DCE (10 ml). Despues de agitar a 100°C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~30%) para dar el 4-ciclopropil-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (620 mg). LC-MS (ESI): m/z 311 (M+1)⁺.

Etapa C. Síntesis de 6-bencil-4-ciclopropil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 4-etyl-6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato (620 mg, 2 mmol) en AcOH (4 ml) se le añadió dihidrocloruro de bencilmidracina (390 mg, 2 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~50%) para dar la 6-bencil-4-etyl-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (320 mg). LC-MS (ESI): m/z 369 (M+1)⁺.

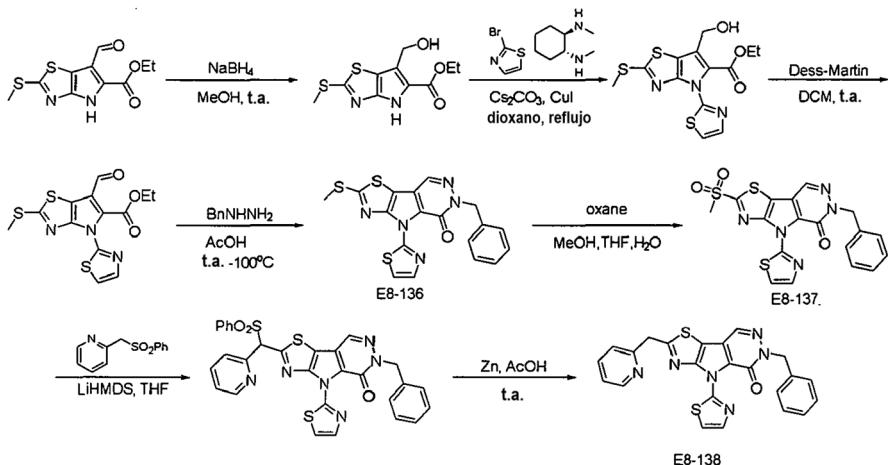
Etapa D. Síntesis de 6-bencil-4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-ciclopropil-2-(metiltio)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (320 mg, 0,87 mmol) en DCM (5 ml) se añadió mCPBA (704 mg, 3,5 mmol). Despues de agitar a 0°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de Na₂S₂O₃, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 10%) para dar 110 mg de la 6-bencil-4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. LC-MS: m/z 401 (M+1)⁺.

Etapa E. Síntesis de 6-bencil-4-ciclopropil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-etyl-2-(metilsulfonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (110 mg, 0,27 mmol) y 3-((fenilsulfonil)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (123 mg, 0,35 mmol) en THF (3 ml) se añadió KO'Bu (85 mg, 0,76 mmol) en atmósfera de N₂ a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~50%) para dar 100 mg de la 6-bencil-4-ciclopropil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. LC-MS: m/z 673 (M+1)⁺.

Etapa F. Síntesis de 6-bencil-4-ciclopropil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-ciclopropil-2-((fenilsulfonil)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (100 mg, 0,15 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (3 ml) añadido SmI₂ (4,5 ml, 0,45 mmol) a -60°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -60°C durante 10 min, se inactivó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 0~50%) para dar 40 mg de la 6-bencil-4-ciclopropil-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. LC-MS: m/z 533 (M+1)⁺.

Etapa G. Síntesis de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-ciclopropil-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona A una mezcla de 6-bencil-4-ciclopropil-2-((1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona (40 mg, 0,07 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (4 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH en DCM al 20%) para dar 5 mg de 2-((1H-pirazol-3-il)metil)-6-bencil-4-ciclopropil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. LC-MS (ESI): m/z 403 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 5H), 6,26 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (tt, 1H), 1,40 (td, 2H), 1,15 (td, 2H).

Ejemplo 8L. Síntesis de 4-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Etapa A. Síntesis de 6-(hidroximetil)-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una solución de 6-formil-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,8 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió NaBH₄ (274 mg, 7,2 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 20 min, la solución de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0~10%) para dar el 6-(hidroximetil)-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1 g). LC-MS (ESI): m/z 273(M+1)⁺.

Etapa B. Síntesis de 6-(hidroximetil)-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una solución de 6-(hidroximetil)-2-(metiltio)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 3,7 mmol) y 2-bromotiazol (3 g, 18,4 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió Cs₂CO₃ (3 g, 9,2 mmol), seguido de Cul (700 mg, 3,7 mmol) y N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (520 mg, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C en atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 30-50%) para dar el 6-(hidroximetil)-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1 g). LC-MS (ESI): m/z 356 (M+1)⁺.

Etapa C. Síntesis de 6-formil-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo A una solución de 6-(hidroximetil)-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 2,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió Dess-martin (1,3 g, 3,4 mmol). Despues de agitar a t.a. durante 2 h, la solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en éter de petróleo al 20~30%) para dar 6-formil-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (800 mg). LC-MS (ESI): m/z 354 (M+1)⁺. Etapa D. Síntesis de 6-bencil-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol-5-carboxilato de etilo (800 mg, 2,3 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió dihidrocloruro de bencilhidracina (449 mg, 2,3 mmol). Despues de agitar a t.a. durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución ac. de NaOH 1M, se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0~5%) para dar la 6-bencil-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg). LC-MS (ESI): m/z 412 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 - 7,15 (m, 5H), 5,31 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

Etapa E. Síntesis de 6-bencil-2-(metilsulfonil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 6-bencil-2-(metiltio)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg, 0,73 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió una solución de Oxone (2,2 g, 3,6 mmol) en H₂O (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice,

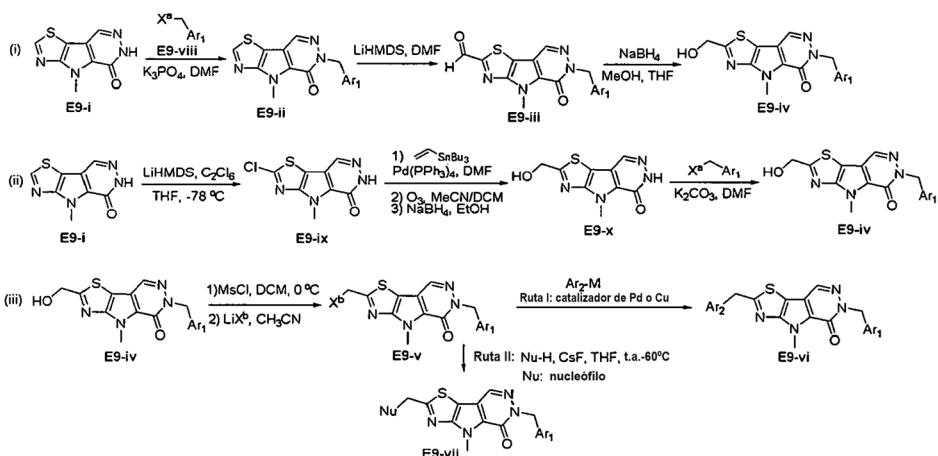
MeOH en DCM al 0~5%) para dar la 6-bencil-2-(metilsulfonil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (260 mg). LC-MS (ESI): m/z 444 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,93 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

- 5 Etapa F. Síntesis de 6-bencil-2-((fenilsulfonil)(piridin-2-il)metil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una solución agitada de 2-((fenilsulfonil)metil)piridina (120 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) se añadió LiHMDS (0,7 ml, 0,7 mmol) a 0°C en atmósfera de N₂. Después de agitar a 0°C durante 30 min, se añadió una solución de 6-bencil-2-(metilsulfonil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (150 mg, 0,34 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se inactivó con solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0~5%) para dar la 6-bencil-2-((fenilsulfonil)(piridin-2-il)metil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg). LC-MS (ESI): m/z 597 (M+1)⁺.
- 10

- Etapa G. Síntesis de 6-bencil-2-(piridin-2-ilmetil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una solución de 6-bencil-2-((fenilsulfonil)(piridin-2-il)metil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,17 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió Zn (110 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc en éter de petróleo al 65%) para dar 5 mg de 6-bencil-2-(piridin-2-ilmetil)-4-(tiazol-2-il)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 457 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 4,70 (s, 2H).
- 20

Ejemplo 9. Síntesis de los compuestos E9-vi y E9-vii

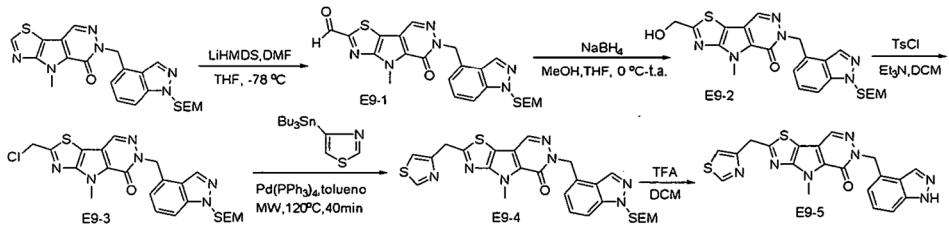
Esquema E9



25

- El compuesto E9-iv se puede sintetizar mediante dos enfoques, (i) y (ii) del esquema 9. Para el enfoque (i), el compuesto E9-ii se puede sintetizar a partir del compuesto E9-i mediante una reacción de alquilación como se muestra en el ejemplo 7 o ejemplo 8. Como se usa en el presente documento, X^a es un grupo saliente (p. ej., Br, I, OMs u OTs). La reacción de formilación del compuesto E9-ii con LiHMDS y DMF proporciona el compuesto intermedio E9-iii. E9-iii reacciona con un agente reductor (p. ej., NaBH₄) para proporcionar el compuesto E9-iv. Alternativamente, en el enfoque (ii), la halogenación del compuesto E9-i genera el compuesto E9-ix. El compuesto E9-ix se somete a reacción de Stille, ozonólisis y reducción para proporcionar el compuesto E9-x. El compuesto E9-x se puede alquilar con E9-viii para proporcionar el compuesto E9-iv. En el Esquema 9, (iii), el compuesto E9-iv se somete a halogenación para dar el compuesto intermedio E9-v (X^b es halógeno tal como Cl o Br). Un acoplamiento catalizado por metal (p. ej., Pd o Cu) de E9-v con estaño, boro, zinc o magnesio orgánicos proporciona el compuesto E9-vi. Como se usa en el presente documento; el compuesto E9-v también puede reaccionar con algunos nucleófilos tales como el nitrógeno en un heterocírculo para dar el producto E9-vii. Como se usa en el presente documento, M es un complejo de metal orgánico (p. ej., complejo de organoboro tal como ácido borónico o complejo de pinacoboro, complejo de organoestaño tal como -Sn(Bu^t)₃; complejo de organozinc tal como -Zn(halógeno)); Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 45 Ejemplo 9A. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(tiazol-4-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Etapa A. Síntesis de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído. A una mezcla de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (2,6 g, 5,57 mmol, 1 eq) en THF seco (30 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 11,14 ml, 2,0 eq) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Luego se añadió gota a gota DMF (2,04 g, 27,86 mmol, 2,14 ml, 5,0 eq) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. La TLC (PE: EA=2:1, UV=254 nm) mostró que se había formado una nueva mancha principal. La mezcla se vertió en solución sat. de NH₄Cl (20 ml) fría. Luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml x 3) y se concentró al vacío para dar el producto deseado (2,6 g, bruto). LCMS: m/z 495,2 [M+H]⁺

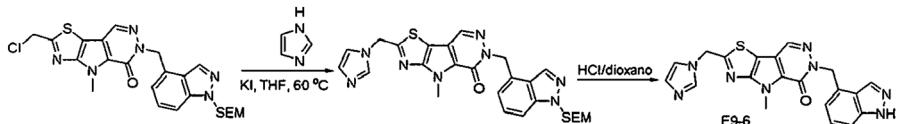
Etapa B. Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído (1,0 g, 2,02 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (152,97 mg, 4,04 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 30°C durante 14 h. La TLC (DCM:MeOH=10:1, UV=254 nm) mostró que el material de partida se había consumido por completo y se había formado una nueva mancha principal. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; Columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® 40 g, eluyente de MeOH/DCM al 0~5% a 30 ml/min). El eluyente se concentró al vacío para dar el producto deseado (382 mg). LCMS: m/z 497,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,89 (d, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 0,78 (t, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapa C. Síntesis de 2-(clorometil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (150,0 mg, 302,02 umol, 1 eq) y Et₃N (61,12 mg, 604,04 umol, 84,08 ul, 2,0 eq) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (75,0 mg, 393,40 umol, 1,30 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 5 h. La TLC (PE: EA=4:1, UV=254 nm) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se añadieron a la mezcla agua (10 ml) y DCM (20 ml). Las capas orgánicas se concentraron al vacío para dar una goma amarilla (0,1 g). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; Columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~20% a 30 ml/min). La fracción deseada se concentró al vacío para dar el producto deseado (40,0 mg, 76,88 umol). LCMS: m/z 515,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,27 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H), -0,09 a -0,06 (m, 9H).

Etapa D. Síntesis de 4-metil-2-(tiazol-4-ilmetil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(clorometil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,97 mmol) y 4-(tributilestannil)tiazol (114 mg, 2,91 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (402 mg, 2,91 mmol). Luego, la mezcla se calentó en un reactor de MW a 120°C durante 30 min en atmósfera de N₂. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en éter de petróleo al 0 ~ 50%) para dar la 4-metil-2-(tiazol-4-ilmetil)-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (compuesto E9-4) (30 mg). LCMS: 564 (M+H)⁺.

Etapa E. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)methyl)-4-metil-2-(tiazol-4-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla del compuesto E9-4 (30 mg, 0,05 mmol) en DCM (3 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ se añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18, acetonitrilo en H₂O con ácido fórmico al 0,1% al 0 ~ 90%) para dar el producto deseado (3,9 mg). LCMS: 434 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

Ejemplo 9B. Síntesis de 2-((1H-imidazol-1-il)methyl)-6-((1H-indazol-4-il)methyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

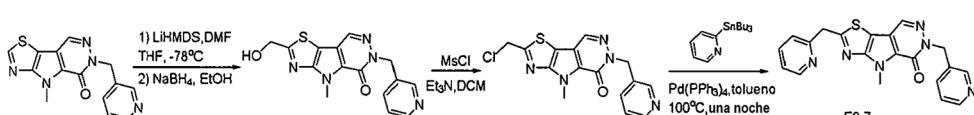


Etapa A. Síntesis de 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una mezcla de 2-(clorometil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (25,0 mg, 48,53 umol, 1 eq) y KI (8,06 mg, 48,53 umol, 1 eq) en THF (0,3 ml) se añadió imidazol (33,04 mg, 485,34 umol, 10,0 eq). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a 60°C durante 12 h. La LCMS mostró que se había generado el producto deseado y el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se combinó con otro lote (25 mg). La mezcla se concentró al vacío para dar una goma amarilla bruta (50,0 mg). El producto se usaría para la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación.

LCMS: m/z 547,2 [M+H]⁺.

Etapa B. Síntesis de 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50,0 mg, 64,02 umol, 1 eq) en dioxano (1 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2 ml, 124,96 eq) y 2 gotas de agua. La mezcla se agitó a 30°C durante 12 h. La TLC (PE: EA=1:1, UV=254 nm) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se concentró al vacío para dar una goma amarilla (0,2 g) que se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el producto del título (4,0 mg). LCMS: m/z 417,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43-7,49(m, 1H), 7,29-7,36(m, 2H), 7,12(d, 1H), 7,04 (s, H), 5,74 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,34 (s, 3H).

Ejemplo 9C. Síntesis de 4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina 5(6H)-ona



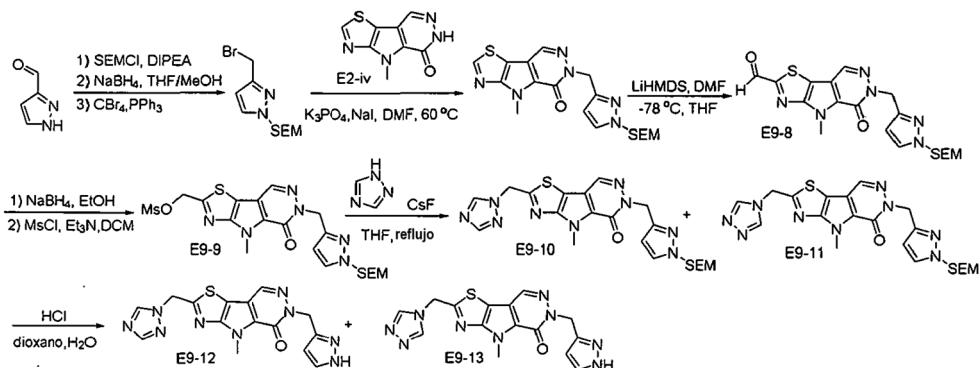
Etapa A. Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5 (6H)-ona A -78°C, a una mezcla de 4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (640 mg, 2,15 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiHMDS (4,3 ml, 1 M en THF). Después de 30 min, se añadió a la mezcla DMF seca (0,84 ml, 10,8 mmol). Después del consumo completo del material de partida, se añadió una mezcla de NaBH4 (164 mg, 4,3 mmol) en EtOH (4 ml) y se agitó durante 5 min. Después la mezcla se vertió en solución sat. de NH4Cl, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0~5%) para producir la 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (220 mg). LC-MS (ESI): m/z 328 (M+H)⁺.

Etapa B. Síntesis de 2-(clorometil)-4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (100 mg, 0,31 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (0,43 ml, 3,1 mmol) y MsCl (0,12 ml, 1,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después la mezcla se lavó con solución sat. de NH4Cl (ac.), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en PE al 0~50%) para proporcionar 65 mg de 2-(clorometil)-4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 346 (M+H)⁺.

Etapa C. Síntesis de 4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-(clorometil)-4-metil-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (50 mg, 0,14 mmol) y 2-(tributilestannil)piridina (0,14 ml, 0,43 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: MeOH en DCM al 10%) para producir 2 mg de la 4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-6-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 389 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (m, 3H), 8,48 (dd, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).

Ejemplo 9D. Síntesis de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona y 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

55



Etapa A. Síntesis de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-carbaldehído. A una suspensión de 1H-pirazol-3-carbaldehído (10,0 g, 104,07 mmol, 1 eq) y DIPEA (33,63 g, 260,18 mmol, 45,32 ml, 2,5 eq) en DCM (500 ml) se le añadió gota a gota 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (26,03 g, 156,11 mmol, 27,63 ml, 1,5 eq) a -40°C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo y se habían formado dos nuevos puntos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se combinó con otros 2 lotes (10,0 g cada uno) y se purificó mediante Combiflash (de 100% de éter de petróleo a 40% de EtOAc en éter de petróleo) para dar 60,0 g del producto deseado. (nota: mezcla de 2 regiosómeros con una relación ~5/4). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,06 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 4H), 0,91-1,01 (m, 4H), -0,09-0,05 (m, 18H).

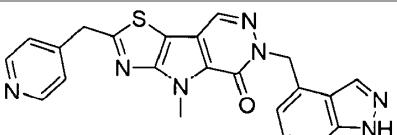
Etapa B. Síntesis de (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metanol. A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-carbaldehído (30 g, 132,54 mmol, 1 eq, mezcla de 2 regiosómeros con relación ~5/4) en THF (200 ml)/MeOH (100 ml) se añadió NaBH₄ (7,52 g, 198,81 milimoles, 1,50 eq) en porciones a 0°C, la mezcla de reacción se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) mostró que los materiales de partida se habían consumido por completo y se habían formado dos nuevos puntos. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por Combiflash (100% de éter de petróleo a 100% de EtOAc) para dar 25 g del producto deseado. (Nota: mezcla de 2 regiosómeros en relación ~3/2). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,55 (d, 1H), 7,47 (s ancho, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,74-4,76 (m, 4H), 3,55-3,60 (m, 4H), 0,85-0,96 (m, 4H), 0,00-0,06 (m, 18H).

Etapa C. Síntesis de 3-(bromometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol. A una solución de (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metanol (23 g, 100,72 mmol, 1 eq, mezcla de 2 regiosómeros, relación ~3/2) y PPh₃ (36,98 g, 141,00 mmol, 1,4 eq) en DCM (200 ml) se añadió CBr₄ (46,76 g, 141,00 mmol, 1,4 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que los materiales de partida se habían consumido por completo y se había formado una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se combinó con otro lote (2,0 g) y se purificó por Combiflash (del 100% de éter de petróleo al 50% de EtOAc en éter de petróleo) para dar 22,0 g (75,53 mmol) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,51 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 0,86-0,96 (m, 2H), -0,03-0,02 (m, 9H).

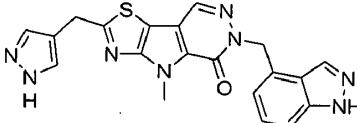
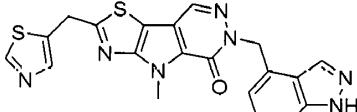
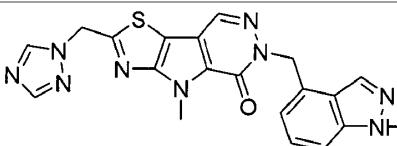
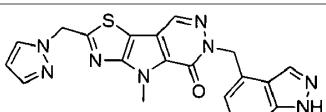
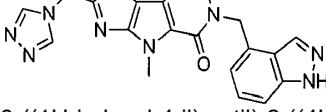
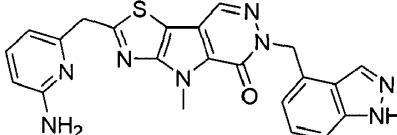
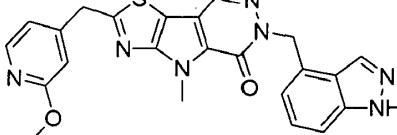
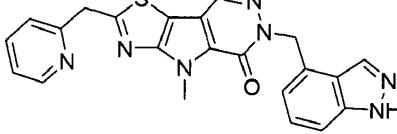
Etapa D. Síntesis de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una suspensión de 4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (1,0 g, 4,85 mmol, 1 eq), 3-(bromometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol (2,12 g, 7,27 mmol, 1,5 eq), K₃PO₄ (2,57 g, 12,12 mmol, 2,5 eq) y NaI (218,05 mg, 1,45 mmol, 0,3 eq) en DMF (15 ml) se agitó a 60°C durante 18 h en N₂. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo y se había formado una nueva mancha. La mezcla de reacción se combinó con otros 3 lotes (1,0 g cada uno) y se vertió en agua helada (250 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (120 ml x 2), salmuera (120 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante combiflash (de 100% de éter de petróleo a 80% de EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto deseado (3,6 g). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,40 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 2H), -0,05 (s, 9H). Etapa E. Síntesis de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído. En atmósfera de argón, a una solución de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (1,7 g, 4,09 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) se añadió lentamente LiHMDS (1,0 M, 8,18 ml, 2 eq) a -78°C, la mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1 h. Luego se añadió gota a gota a la mezcla una solución de DMF (1,49 g, 20,45 mmol, 1,57 ml, 5 eq) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a -70°C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) mostró que se había formado una nueva mancha. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a solución ac. de NH₄Cl (50 ml) a 0°C, luego la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el producto bruto deseado (1,8 g) que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa F. Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-

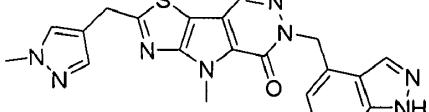
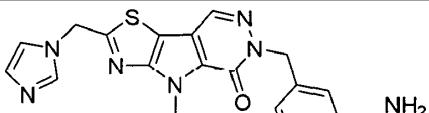
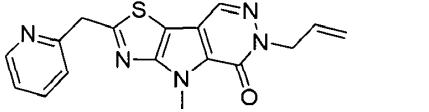
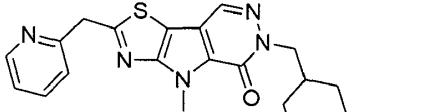
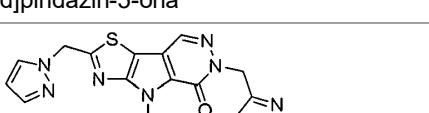
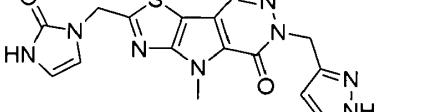
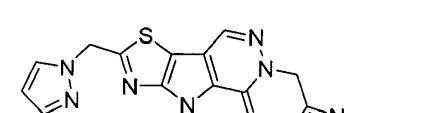
- 5 tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído (1,8 g, 3,24 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (245,08 mg, 6,48 mmol, 2 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:2) mostró que el material de partida se había consumido por completo y se había formado una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por combiflash (de 100% de DCM a 5% de MeOH en DCM). Se obtuvo el producto deseado (1,1 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 6,44 (t, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,40-5,42 (m, 4H), 4,98 (d, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,55-3,61 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).
- 10 Etapa G. Síntesis de metanosulfonato de (4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metilo. A una solución de 2-(hidroximetil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (700 mg, 1,57 mmol, 1 eq) y Et₃N (317,21 mg, 3,13 mmol, 436,33 ul, 2,0 eq) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota MsCl (269,32 mg, 2,35 mmol, 181,97 ul, 1,5 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo y se había formado una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (30 ml x 4), salmuera (40 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el producto bruto (700 mg). LCMS: (m/z 525,5 (M+H).
- 15 Etapa H. Síntesis de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona y 2-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Una mezcla de metanosulfonato de (4-metil-5-oxo-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-il)metilo (150 mg, 285,88 umol, 1 eq) 1H-1,2,4-triazol (197,45 mg, 2,86 mmol, 10 eq) y CsF (86,85 mg, 571,77 umol, 21,08 ul, 2 eq) en MeCN (8 ml) se agitó a 60°C en N₂ durante 18 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo y se habían formado dos nuevos picos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por Combiflash (de 100% de DCM a 8% de MeOH en DCM). Se obtuvieron el producto 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (55 mg) y 2-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg).
- 20 Etapa I. Síntesis de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una suspensión de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (55 mg, 110,52 umol, 1 eq) y HCl/dioxano (4 M, 1 ml, 36,19 eq) en DCM (3 ml) se añadió H₂O (1,99 mg, 110,52 umol, 0,05 ml, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo y se encontró 84% de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (24,1 mg, 65,60 umol, 59,35% de rendimiento). Columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 um, fase móvil: [agua(0,225%FA)-ACN]; B%: 13%-43%, 11,2 min. LCMS: m/z 367,9 (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,30 (s, 3H).
- 25 Etapa J. Síntesis de 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una suspensión de 2-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 60,28 umol, 1 eq) y HCl/dioxano (4 M, 1 ml, 66,35 eq) en DCM (3 ml) se añadió H₂O (50,00 mg, 2,78 mmol, 0,05 ml, 46,04 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo, se encontró el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (2,1 mg, 5,72 umol). Columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 um; fase móvil: [agua (0,225% FA)-ACN]; B%: 13%-43%, 11,2 min. LCMS: m/z 368,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,74 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,31 (s, 3H).
- 30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el esquema E9 y el procedimiento de los ejemplos 9A-9B usando el material de partida apropiado.
- 35
- 40
- 45
- 50

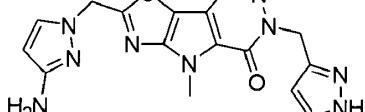
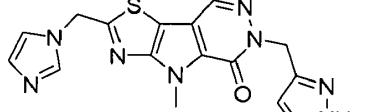
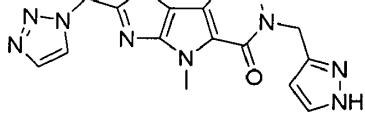
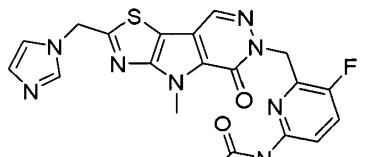
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E9-14	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(piridin-4-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: 428 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E9-15	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(isoxazol-4-ilmetil)-4-metil-6,8-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: 418 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 - 7,21 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E9-16	<p>2-(2-hidroxi-pirimidin-5-ilmetil)-6-(1H-indazol-4-ilmetil)-8-metil-6,8-dihidro-3-tia-1,5,6,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-7-ona</p>	LC-MS: m/z 445 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E9-17	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 459 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)
E9-18	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(isotiazol-5-ilmetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 434 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,29 (s, 3H)
E9-19	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(tiazol-2-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 434 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E9-20	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: 428 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E9-21	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LCMS: m/z 444 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

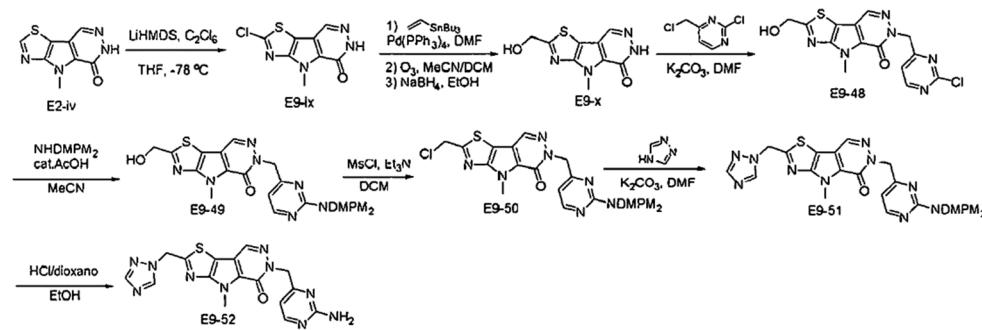
N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E9-22	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 417 ($M+H$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 3H)
E9-23	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(tiazol-5-ilmetil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 434($M+H$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E9-24	 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418,0 [$M+H$] ⁺ RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H)
E9-25	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((1H-pirazo1-1-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LC-MS: 417,0 [$M+H$] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,19 (s ancho, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,26 (d ancho, 1H), 6,38-6,41 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,42 (s, 3H).
E9-26	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((4H-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 418,0 [$M+H$] ⁺ . RMN H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 12,28 (s ancho, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,97-8,08 (m, 2H), 7,23 (d ancho, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,90 (d ancho, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,15 (s, 3H).
E9-27	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((6-aminopiridin-2-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 443 [$M+H$] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (t, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,24 (s, 3H)
E9-28	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 458 ($M+H$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).
E9-29	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: 428 ($M+H$) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E9-30	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(piridin-3-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 428 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E9-31	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-(pirimidin-5-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 429 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (s, 3H).
E9-32	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 458 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).
E9-33	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 458 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).
E9-34	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-((1H-pirazol-4-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 417 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, Hz, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).
E9-35	<p>6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 444 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,25-4,27 (m, 5H).
E9-36	<p>((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona</p>	LCMS: m/z 444 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,28 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E9-37	 6-((1H-indazol-4-il)metil)-4-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 431 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).
E9-38	 3-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)benzamida	LC-MS: m/z 420 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,60 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,27 (s, 3H).
E9-39	 6-alil-4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 338 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,56 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,99 (dq, 1H), 5,12 (ddd, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H)
E9-40	 4-metil-2-(piridin-2-ilmetil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LC-MS: m/z 396 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,56 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (td, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,23 (d, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,46 (d, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H)
E9-41	 2-((1H-pirazol-1-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 367,0 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 6,43 (t, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).
E9-42	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 383,0 [M ⁺ H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,37 (s, 3H).
E9-43	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona	LCMS: m/z 412,0 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,61 (s ancho, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,30 (s ancho, 2H), 4,24 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura	Caracterización
E9-44	 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 382,0 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,26 (s ancho, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E9-45	 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 366,9 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (s, 3H).
E9-46	 2-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	LCMS: m/z 368 [M+H] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,53 (s ancho, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,07 (s ancho, 1H), 5,29 (s ancho, 2H), 4,23 (s, 3H).
E9-47	 N-(6-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-5-fluoropiridin-2-il)acetamida	LC-MS: m/z 453 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,36 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,07-7,84 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)

Ejemplo 9E. Síntesis de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2-aminopirimidin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



5

Etapa A. Síntesis de 2-cloro-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (3 g, 14,5 mmol) en THF seco (80 ml) se añadió gota a gota LiHMDS (30,5 ml.) a -65°C. Después de agitar durante 1 h, se añadió una solución de hexacloroetano (1,8 ml, 16 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se elevó a -20°C a lo largo de 3 h. Entonces la mezcla se inactivó con solución sat. de NH₄Cl y se agitó a t.a. durante 20 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para dar 3,5 g de 2-cloro-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 241 (M+H)⁺.

Etapa B. Síntesis de 4-metil-2-vinil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona En atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-cloro-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (1,5 g, 6,2 mmol) y tributil(etenil)estannano (5,5 ml, 18,7 mmol) en DMF (30 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,36 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0 ~ 10%) para dar

1,4 g de 4-metil-2-vinil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 233 (M+H)⁺. Etapa C. Síntesis de 4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído. Por debajo de -60°C, una mezcla de 4-metil-2-vinil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (500 mg, 2,15 mmol) en DCM/MeCN (500 ml, volumen 1:1) se purgó con O₃ durante 20 min. Luego, la reacción se inactivó con dimetilsulfano y se concentró para dar 500 mg de 4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído. LC-MS (ESI): m/z 235 (M+H)⁺.

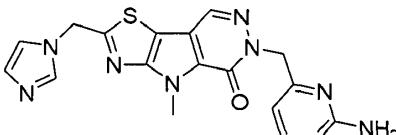
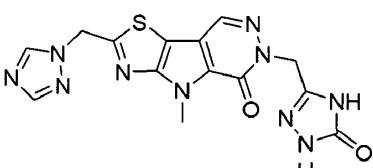
Etapa D. Síntesis de 2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona_A una mezcla de 4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazina-2-carbaldehído (500 mg, 2,13 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió NaBH₄ (81 mg, 2,13 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Entonces la mezcla se vertió en solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0 ~ 8%) para dar 120 mg de 2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 237 (M+H)⁺.

Etapa E. Síntesis de 6-((2-cloropirimidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona_A una mezcla de 2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (200 mg, 0,85 mmol) en DMF (8 ml) se añadió K₂CO₃ (351 mg, 2,54 mmol). Después de agitar a 60°C durante 30 min, se añadió una solución de 2-cloro-4-(clorometil)pirimidina (276 mg, 1,7 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otras 4 h, se vertió en solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH en DCM al 0 ~ 8%) para dar 160 mg de 6-((2-cloropirimidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 363 (M+H)⁺. Etapa F. Síntesis de 6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona_A una mezcla de 6-((2-cloropirimidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (160 mg, 0,44 mmol) en MeCN (5 ml), se añadió bis(2,4-dimetoxibencil)amina (280 mg, 0,88 mmol) y AcOH (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente: MeOH en DCM al 5%) para dar 75 mg de 6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 644 (M+H)⁺.

Etapa G. Síntesis de 6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-(clorometil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A 0°C, a una solución de 6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-(hidroximetil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (75 mg, 0,12 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (0,16 ml, 1,16 mmol) y MsCl (0,05 ml, 0,58 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución sat. de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró para dar 70 mg de producto bruto de 6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-(clorometil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 662 (M+H)⁺.

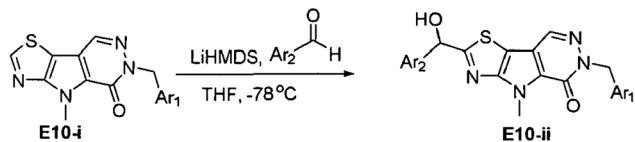
Etapa H. Síntesis de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona Una mezcla de 4H-1,2,4-triazol (39 mg, 0,57 mmol) y K₂CO₃ (78 mg, 0,57 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60°C durante 30 min. Se añadió 6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-2-(clorometil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (75 mg, 0,11 mmol) y se agitó durante otros 30 min. La suspensión se vertió en solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM en MeOH al 0 ~ 10%) para dar 60 mg de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5 (6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 695 (M+H)⁺.

Etapa I. Síntesis de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2-aminopirimidin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona A una mezcla de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)pirimidin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (30 mg, 0,043 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió HCl (0,5 ml, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Despues la mezcla se enfrió y se vertió en solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 8 mg de 2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-((2-aminopirimidin-4-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. LC-MS (ESI): m/z 395 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

N.º de Comp.	Estructura y nombre químico	Caracterización
E9-53	 <p>2-((1H-imidazol-1-il)methyl)-6-((2-aminopirimidin-4-il)methyl)-4-methyl-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 394 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).
E9-54	 <p>2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)methyl)-4-methyl-6-((5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona</p>	LC-MS: m/z 385 (M+H) ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11,32-11,28 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

Ejemplo 10. Síntesis del compuesto E10-ii

Esquema E10



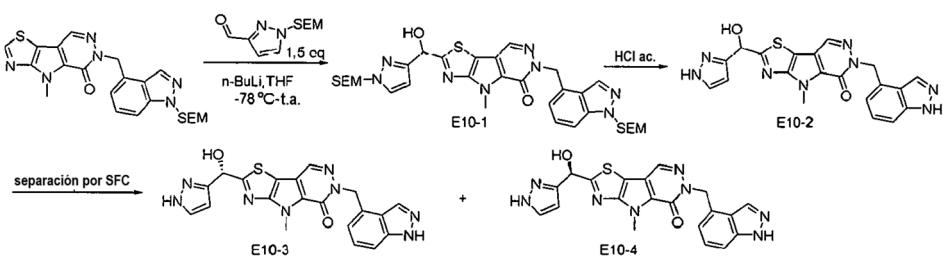
5

Como se muestra en el esquema E10, la reacción de E10-i con un aldehído en presencia de una base (p. ej., LiHMDS) genera el compuesto E10-ii, que se puede separar con HPLC quirial o SFC para dar dos enantiómeros. Como se usa en el presente documento, Ar₁ y Ar₂ son cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido.

10

Ejemplo 10A. Síntesis de (S)-6-((1H-indazol-4-il)methyl)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)methyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona y (R)-6-((1H-indazol-4-il)methyl)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)methyl)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona

15



20

Etapa A. Síntesis de 2-(hidroxi(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazol-3-il)methyl)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. En atmósfera de argón, a una solución de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-indazol-4-il)methyl)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (0,5 g, 1,07 mmol, 1 eq) en THF (15 ml) se añadió lentamente LiHMDS (1,0 M, 2,14 ml, 2,0 eq) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 1-(2-trimetilsililetoximeto)pirazol-3-carbaldehido (1,21 g, 5,36 mmol, 5 eq) en THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) mostró la formación de dos nuevas manchas. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. de NH₄Cl (15 ml) a -70°C, y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (de 100% de éter de petróleo a 100% de EtOAc) para proporcionar el producto deseado (70 mg, 101,01 umol). LCMS: m/z 693,2 (M+H)⁺

Etapa B. Síntesis de 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(hidroxi(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (0,04 g, 57,72 umol, 1 eq) en DCM (3 ml) se añadió TFA (65,82 mg, 577,22 umol, 42,74 ul, 10 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo y se formó el 57% del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (11 mg). LCMS: m/z 432,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,10 (s ancho, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

Etapa C. Síntesis de (S)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona y (R)-6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. El compuesto 6-((1H-indazol-4-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se separó por SFC. Condiciones de SFC: la columna es DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm * 30 mm, 5 um); fase móvil: A: 55% de CO₂; B: 45% [NH₃H₂O en EtOH al 0,1%]/min. La separación por SFC proporcionó dos enantiómeros. Un enantiómero (2,6 mg): LCMS: m/z 433,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,47 (d ancho, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,97 (d ancho, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,24 (s, 3H). Y 3,5 mg de otro enantiómero: LCMS: m/z 433,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,48 (d ancho, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 6,98 (d ancho, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,25 (s, 3H).

Ejemplo 10B. Síntesis de (R)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona y (S)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

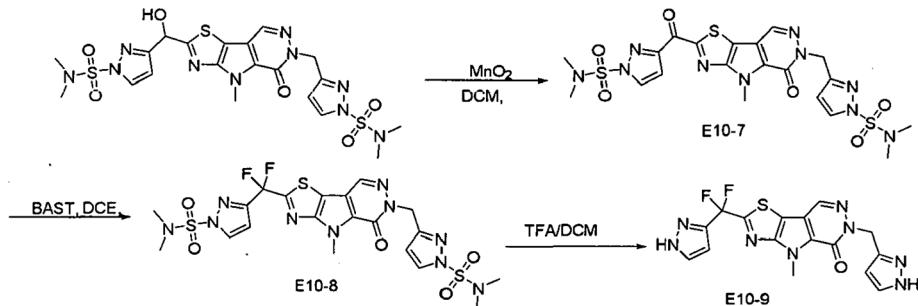


Etapa A. Síntesis de 2-(hidroxi(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. En atmósfera de argón, a una solución de 4-metil-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (0,5 g, 1,20 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) se añadió lentamente LiHMDS (1,0 M, 2,41 ml, 2 eq) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1 h. Luego se añadió a la mezcla de reacción una solución de 1-(2-trimetilsililetoxitimiel)pirazol-3-carbaldehído (816,97 mg, 3,61 mmol, 3 eq) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a -70°C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:1) mostró que se habían formado dos puntos nuevos. La mezcla de reacción se inactivó con 30 solución ac. de NH₄Cl (5 ml) a -70°C, y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (8 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combiflash (de 100% de éter de petróleo a 100% de EtOAc) para dar el producto bruto (130 mg) como una goma de color marrón pálido, que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: m/z 643,2 [M+H]⁺

Etapa B. Síntesis de 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. A una solución de 2-(hidroxi(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (0,13 g, 202,20 umol, 1 eq) en DCM (8 ml) se añadió TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 ml, 200,38 eq), seguido de H₂O (500,00 mg, 27,75 mmol, 0,5 ml, 137,26 eq), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se calentó a -40°C durante 18 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (20,5 mg). LCMS: m/z 382,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,72 (s ancho, 1H), 12,61 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 6,82 (s ancho, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,99-6,09 (m, 2H), 5,24-5,32 (m, 2H), 4,19 (s, 3H).

Etapa C. Síntesis de (R)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona y (S)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. El compuesto 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona se separó por SFC. Condiciones de SFC: la columna es DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm * 30 mm, 5 um); fase móvil: A: 55% de CO₂; B: 45% [NH₃H₂O en EtOH al 0,1%]/min. La separación por SFC proporcionó la 2-[(R)-hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil]-4-metil-6-(1H-pirazol-3-ilmetil)tiazolo[3,4]pirrolo[1,3-d]piridazin-5-ona y 2-[(S)-hidroxi(1H-pirazol-3-il)metil]-4-metil-6-(1H-pirazol-3-ilmetil)tiazolo[3,4]pirrolo[1,3-d]piridazin-5-ona. Un isómero (4,4 mg): LCMS: m/z 383 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,39 (s, 1H), 7,61 (s ancho, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,25 (s ancho, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,29 (s, 3H). Otro isómero (4,1 mg): LCMS: m/z 383 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 8,40 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,26 (s ancho, 1H), 6,19 (s ancho, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,29 (s, 3H).

Ejemplo 10C: Síntesis de 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(difluoro(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



5

Etapa A. 3-(6-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carbonil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida. A una mezcla de 3-((2-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)hidroxi)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (50 mg, 83,80 umol, hecho de manera similar a E10-1) en DCM (1,5 ml) se añadió MnO_2 (72,85 mg, 838,00 umol) y la mezcla se agitó a 15°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (60 mg, bruto). LCMS: m/z 595,1 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,49 (s, 3H), 3,10 (s, 6H) 2,93 (s, 6H).

10

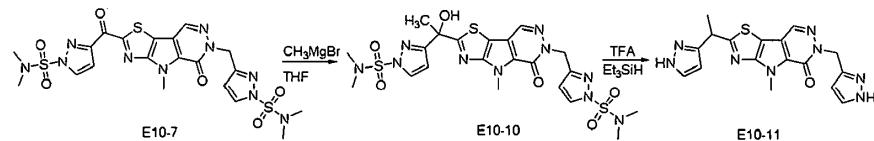
Etapa B. 3-((2-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)difluorometil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida. A una solución de 3-(6-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carbonil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (240 mg, 403,60 umol) en DCE (4 ml) se añadió BAST (1,34 g, 6,05 mmol, 1,33 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml*2), secado sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (300 mg, bruto) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS: m/z 617,1 ($M+H^+$).

15

Etapa C. 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(difluoro(1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una mezcla de 3-((2-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)difluorometil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (240 mg, 163,47 umol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2,07 g, 18,15 mmol, 1,34 ml) y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150 x 25 mm x 5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05%)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 min) para dar el producto deseado (3,9 mg, 5,45% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido blanco. LCMS: m/z 403,1 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,28 (s, 3H).

20

Ejemplo 10D: Síntesis de 2-(1-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona



25

Etapa A: 3-((2-(1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)-1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida. A una solución de 3-(6-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carbonil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (160 mg, 269,07 umol) en THF (3 ml) se añadió CH₃MgBr (3 M, 179,38 ul) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH₄Cl (10 ml) a 0°C, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®, Columna ultrarrápida de sílice Sepa Flash® 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~90% a 40 ml/min) para dar el producto deseado (50 mg, 81,87 umol). LCMS: m/z 611,1 ($M+H^+$).

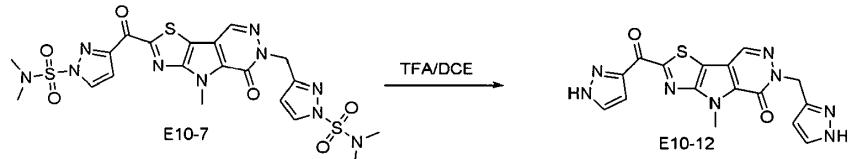
30

Etapa B: 2-(1-(1H-pirazol-3-il)ethyl)-6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-4,6-dihidro-SH-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona. A una mezcla de 3-((2-(1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)-1-hidroxietil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-6H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-6-il)metil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (50 mg, 81,87 umol) en DCE (0,5 ml) se añadió Et₃SiH (19,04 mg, 163,75 umol, 26,15 ul) a 0°C, seguido de TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 ml, 164,96 eq) y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 um; fase móvil: [agua (HCl al 0,05%)-ACN]; B%: 25%-55%, 7 min) para dar 7,0 mg de producto deseado. LCMS: m/z 381,2 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz,

CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,00 (q, 1H), 4,33 (s, 3H), 1,94 (d, 3H).

Ejemplo 10E: Síntesis de 6-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-2-(1H-pirazol-3-carbonil)-4,6-dihidro-5H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-5-ona

5



Etapa A. 4-metil-2-(1H-pirazol-3-carbonil)-6-(1H-pirazol-3-ilmetil)tiazolo[3,4]pirrolo[1,3-d]piridazin-5-ona. A una solución de 3-(6-((1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-pirazol-3-il)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tiazolo[5',4':4,5]pirrolo[2,3-d]piridazin-2-carbonil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (50 mg, 84,08 umol) en DCE (1,5 ml) se añadió TFA (2,31 g, 20,26 mmol, 1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 6,0 mg del producto deseado. LCMS: m/z 381,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (s, 3H).

15 Ejemplo 11. Ensayo de PKM2

Procedimiento:

20 Se diluyó solución madre de enzima PKM2 para preparar un 1,11x *Mezcla de reacción* (sin ADP). Primero se añadió 1 μl del compuesto de ensayo a los pocillos seguido de 40 μl de 1,11x *Mezcla de reacción* (sin ADP) y se incubó a temperatura ambiente (25°C) durante 60 min. La reacción se inició con 10 μl de ADP (concentración final 0,4 mM), llevándose la *Mezcla de reacción* final a 1x, y el progreso de la reacción se midió como cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente.

25 Preparación del compuesto de ensayo: los compuestos de ensayo se prepararon a una concentración final de 50x en DMSO. Se hicieron de 1 a 3 diluciones para 11 puntos (por ejemplo, se añadieron 50 μl de compuesto 5000 μM a 100 μl de DMSO al 100% para dar 1667 μM, 50 μl de este se añadieron a 100 μl de DMSO para producir 556 μM, y así sucesivamente). Los compuestos se añadieron al ensayo como una dilución de 1 a 50 (1 μl en 50 μl) para producir una concentración máxima de 100 μM, disminuyendo 3 veces para 11 puntos.

30

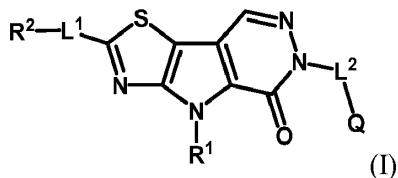
Mezcla de reacción: PKM2 (5 ng/pocillo, 0,1 μg/ml), ADP (0,4 mM), PEP (0,11 mM), NADH (180 μM), LDH (0,005 U/μl, Sigma n.º L3888), DTT 1 mM, BSA al 0,03% en 1x *Tampón de reacción*

Tampón de reacción: KCl 100 mM, Tris 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 5 mM.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa, obesidad, enfermedad diabética, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad arterial coronaria, síndrome de Bloom o una enfermedad autoinmunitaria; en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable a un paciente, en donde:



10 Q es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -OR⁰¹, -C(=O)R^{c1}, o un grupo protector de nitrógeno;

20 L¹ es un enlace, alquíleno opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -S-CH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -NR³C(=O)O-, -OC(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-, -OC(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂O- NR³C(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂NR³-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -S(=O)₂O-, -OS(=O)₂-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR³-, -NR³S(=O)₂-, -S(=O)NR³-, -NR³S(=O)-, -NR³S(=O)₂O-, -OS(=O)NR³-, -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³- o -S(=O)(=NR³)-, en donde el punto de unión a R² está en el lado izquierdo;

25 L² es un enlace, alquíleno opcionalmente sustituido, -C(=O)-, -S(=O)₂- o -S(=O)-, en donde el punto de unión a Q está en el lado derecho;

30 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando L¹ es -NR³-, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)O-, -NR³C(R⁴)₂-, -NR³S(=O)₂-, -NR³C(=O)NR³-, -NR³S(=O)₂O-, o -NR³S(=O)O-, un grupo protector de oxígeno cuando L¹ es -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR³-, -OC(R⁴)₂-, -OS(=O)₂-NR³-, -OS(=O)NR³- o -OS(=O)-, o un grupo protector de azufre cuando L¹ es -S-;

35 cada caso de R³ es independientemente hidrógeno, -OR⁰², alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

40 cada caso de R⁰¹ y R⁰² es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno;

45 cada caso de R⁰¹ es independientemente alquilo opcionalmente sustituido o -N(R^{cn})₂, en donde cada caso de R^{cn} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o un grupo protector de nitrógeno; y

50 cada caso de R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

55 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según la reivindicación 1, en donde la enfermedad es cáncer o hiperplasia prostática benigna.

60 3. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1, para usar en un método para tratar la hiperglucemia; en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente.

55 4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar según la reivindicación 1, en donde la enfermedad es una enfermedad diabética, tal como la nefropatía diabética.

60 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

- (a) Q es hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 14 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;
- 5 R¹ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, -OR^{o1}, -C(=O)R^{c1}, o un grupo protector de nitrógeno;
- 10 L¹ es un enlace, alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -S-CH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -NR³⁻, -NR³C(=O)-, -C(=O)NR³⁻, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -NR³C(=O)O-, -OC(=O)NR³⁻, -NR³C(=O)NR³⁻, -OC(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂O-, -NR³C(R⁴)₂-, -C(R⁴)₂NR³⁻, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -S(=O)₂O-, -OS(=O)₂-, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)NR³⁻, -NR³S(=O)₂-, -S(=O)NR³⁻, -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³⁻, -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³⁻ o -S(=O)(=NR³)-, en donde el punto de unión a R² está en el lado izquierdo;
- 15 L² es un enlace, alquíleno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -C(=O)-, -S(=O)₂- o -S(=O)-, en donde el punto de unión a Q está en el lado derecho;
- 20 R² es hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -cycloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, -arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando L¹ es -NR³⁻, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)O-, -NR³C(R⁴)₂-, -NR³S(=O)₂-, -NR³C(=O)NR³⁻, -NR³S(=O)₂O- o -NR³S(=O)O-, un grupo protector de oxígeno cuando L¹ es -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR³⁻, -OC(R⁴)₂-, -OS(=O)-, -OS(=O)₂-, -OS(=O)NR³⁻, -OS(=O)NR³- o -OS(=O)-, o un grupo protector de azufre cuando L¹ es -S-;
- 25 cada caso de R³ es independientemente hidrógeno, -OR^{o2}, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, -alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅-C₁₂ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 30 cada caso de R^{o1} y R^{o2} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno;
- 35 cada caso de R^{c1} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -N(R^{cn})₂, en donde cada caso de R^{cn} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, o un grupo protector de nitrógeno;
- 40 cada caso de R⁴ es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, o heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;
- 45 o
- 45 (b) Q es arilo C₆-C₁₂, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 casos de R^C;
- 50 R¹ se selecciona de hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo monocíclico C₃-C₇ y heterociclico de 3 a 14 miembros, -OR^{o1}, -C(=O)R^{c1}, o un grupo protector de nitrógeno; en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclico está sustituido con 0-3 casos de R^d;
- 55 R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo monocíclico C₃-C₇, cicloalquilo bicíclico C₆-C₁₂, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 casos de R^e, o un grupo protector de nitrógeno cuando L¹ es -NR³⁻, -NR³C(=O)-, -NR³C(=O)O-, -NR³C(R⁴)₂-, -NR³S(=O)₂-, -NR³S(=O)-, -NR³C(=O)NR³⁻, -NR³S(=O)₂O- o -NR³S(=O)O-, un grupo protector de oxígeno cuando L¹ es -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR³⁻, -OC(R⁴)₂-, -OS(=O)-, -OS(=O)₂-, -OS(=O)NR³⁻ o -OS(=O)-, o un grupo protector de azufre cuando L¹ es -S-;
- 60 R³ se selecciona de hidrógeno, -OR^{o2}, -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo monocíclico C₃-C₇, cicloalquilo bicíclico C₆-C₁₂, heterociclico de 3 a 14 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 casos de R^f;
- 65 R⁴ se selecciona de hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo monocíclico C₃-C₇ y heterociclico de 3 a 14 miembros, en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclico está sustituido con 0-1 casos de R^g;

L¹ es un enlace, un alquíleno sustituido con 0-3 casos de R^h, -O-, -S-, -S-CH₂-, -S(=O)CH₂-, -S(=O)₂CH₂-, -NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)NR³-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -NR³C(=O)O-, -OC(=O)NR³-, -NR³C(=O)NR³-, -OC(R⁴)₂-₂, -C(R⁴)₂O-, -NR³C(R⁴)₂-₂, -C(R⁴)₂NR³-, -S(=O)₂-₂, -S(=O)-, -S(=O)O-, -OS(=O)₂-₂, -S(=O)O-, -OS(=O)-, -S(=O)O₂NR³-₂, -NR³S(=O)₂-₂, -S(=O)NR³-₂, -NR³S(=O)-, -NR³S(=O)₂O-, -OS(=O)₂NR³-₂, -NR³S(=O)O-, -OS(=O)NR³-₂ o-S(=O)(=NR³)-, en donde el punto de unión a R² está en el lado izquierdo;

L² es un enlace, un alquíleno sustituido con 0-3 casos de R^h, -C(=O)-, -S(=O)₂- o -S(=O)-, en donde el punto de unión a Q está en el lado derecho;

10 cada R^c se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, -OH-, -O-alquilo C₁-C₆, -aminoalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)O(alquilo C₁-C₆), -C(=O)OH, -C(=O)-(alquilo C₁-C₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -NH(C=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(=O)(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CN y -NO₂; o dos casos de R^c unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o un heterociclico-C(=O)OH;

15 cada R^d se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -NH₂ y -CN;

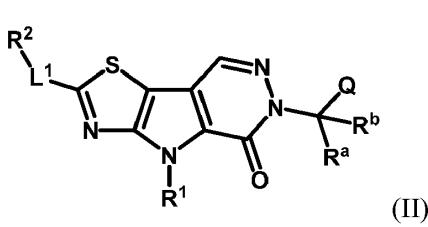
20 cada R^e se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, -OH-, -O-alquilo C₁-C₆, -aminoalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)O(alquilo C₁-C₆), -C(=O)OH, -C(=O)(alquilo C₁-C₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -NH(C=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(=O)(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CN y -NO₂; o dos casos de R^e unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o un heterociclico;

25 cada R^f se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -OH, -NH₂, -CN y -NO₂;

30 cada R^g se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -C₁-C₆ haloalquilo, -alcoxi C₁-C₆, -OH, NH₂, -CN y NO₂ y;

35 cada R^h se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, -OH-, -O-alquilo C₁-C₆, -aminoalquilo C₁-C₆, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)O(alquilo C₁-C₆), -C(=O)OH, -C(=O)(alquilo C₁-C₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₆), -NH(C=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(=O)(alquilo C₁-C₆), -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CN y -NO₂, S(=O)₂arilo, S(=O)₂heteroarilo y =NOH o dos casos de R^h unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o un heterociclico.

40 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es de fórmula (II):



45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

50 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, alquilo opcionalmente sustituido, -OR^{o3}, -N(Rⁿ¹)₂, -C(=O)N(Rⁿ¹)₂ o -C(=O)R^{c2}, o R^a y R^b se pueden considerar junto con el átomo de carbono para formar cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclico opcionalmente sustituido;

55 cada caso de Rⁿ¹ es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

55 cada caso de R^{o3} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno; y

55 cada caso de R^{c2} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L¹ es alquíleno C₁₋₆ sustituido con R^j y R^k;

5 en donde cada caso de R^j y R^k se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OR^{o7}, -N(Rⁿ⁵)₂, -N(Rⁿ⁵)C(=O)R^{c5}, -C(=O)N(Rⁿ¹)₂, -C(=O)OR^{c5}, -C(=O)OR^{o7}, -SR^s, -S(=O)₂R^s o -S(=O)R^s; -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido; o R^j y R^k se pueden considerar junto con el átomo de carbono para formar C=O, C=NR^{jn}, un anillo de cicloalquilo monocíclico C_{3-C6} opcionalmente sustituido o un anillo de heterociclo monocíclico C_{3-C6} opcionalmente sustituido;

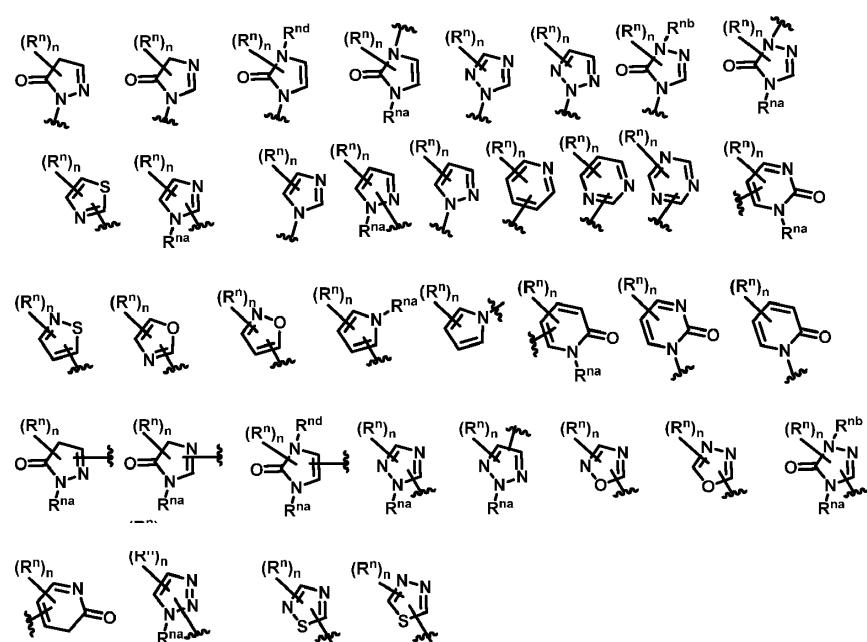
10 cada uno de Rⁿ⁵ y R^{jn} es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, -OR^{o8}, o un grupo protector de nitrógeno;

cada caso de R^{o7} es independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

15 15 cada caso de R^{c5} es independientemente -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido; y

cada caso de R^s es independientemente -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre.

20 20 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q es de una de las siguientes fórmulas:



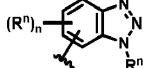
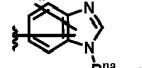
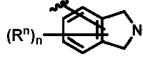
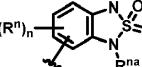
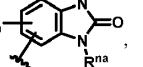
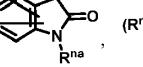
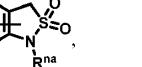
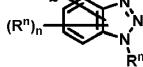
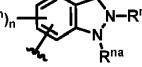
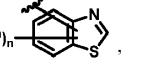
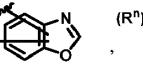
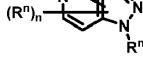
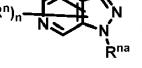
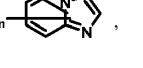
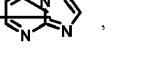
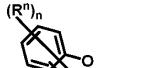
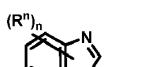
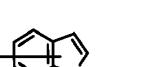
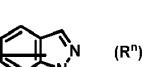
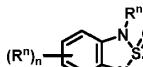
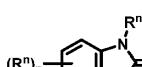
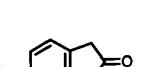
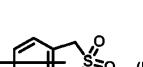
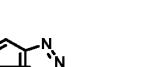
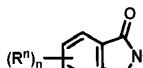
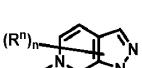
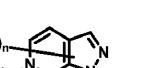
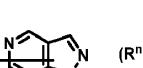
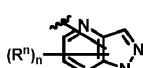
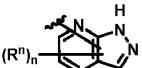
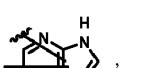
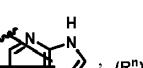
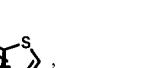
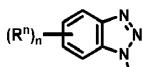
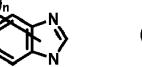
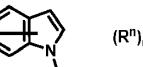
30

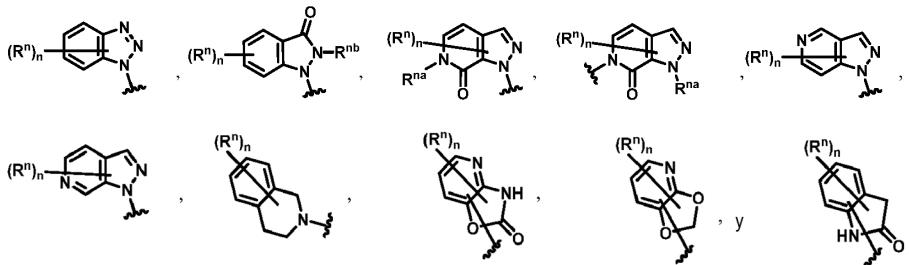
en donde:

35 cada caso de Rⁿ es independientemente hidrógeno, un halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o4}, -SR^{s1}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)R^{c3}, -C(=O)R^{c3}, -C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)R^{c3}, -S(=O)R^{s1}, -S(=O)₂R^{s1}, -S(=O)OR^{o4}, -OS(=O)R^{c3}, -S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)R^{c3}, -S(=O)N(Rⁿ²)₂, -S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)R^{s1}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂R^{s1}, -N(Rⁿ²)C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)OR^{o4}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)N(Rⁿ²)₂ o -OS(=O)N(Rⁿ²)₂; o dos casos de Rⁿ unidos al mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes, considerados junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; en donde:

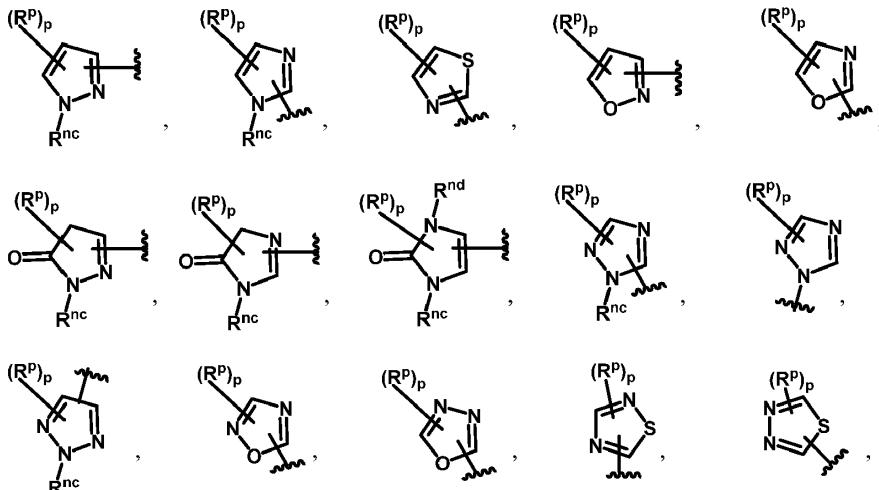
45 cada caso de Rⁿ² es independientemente hidrógeno, un -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

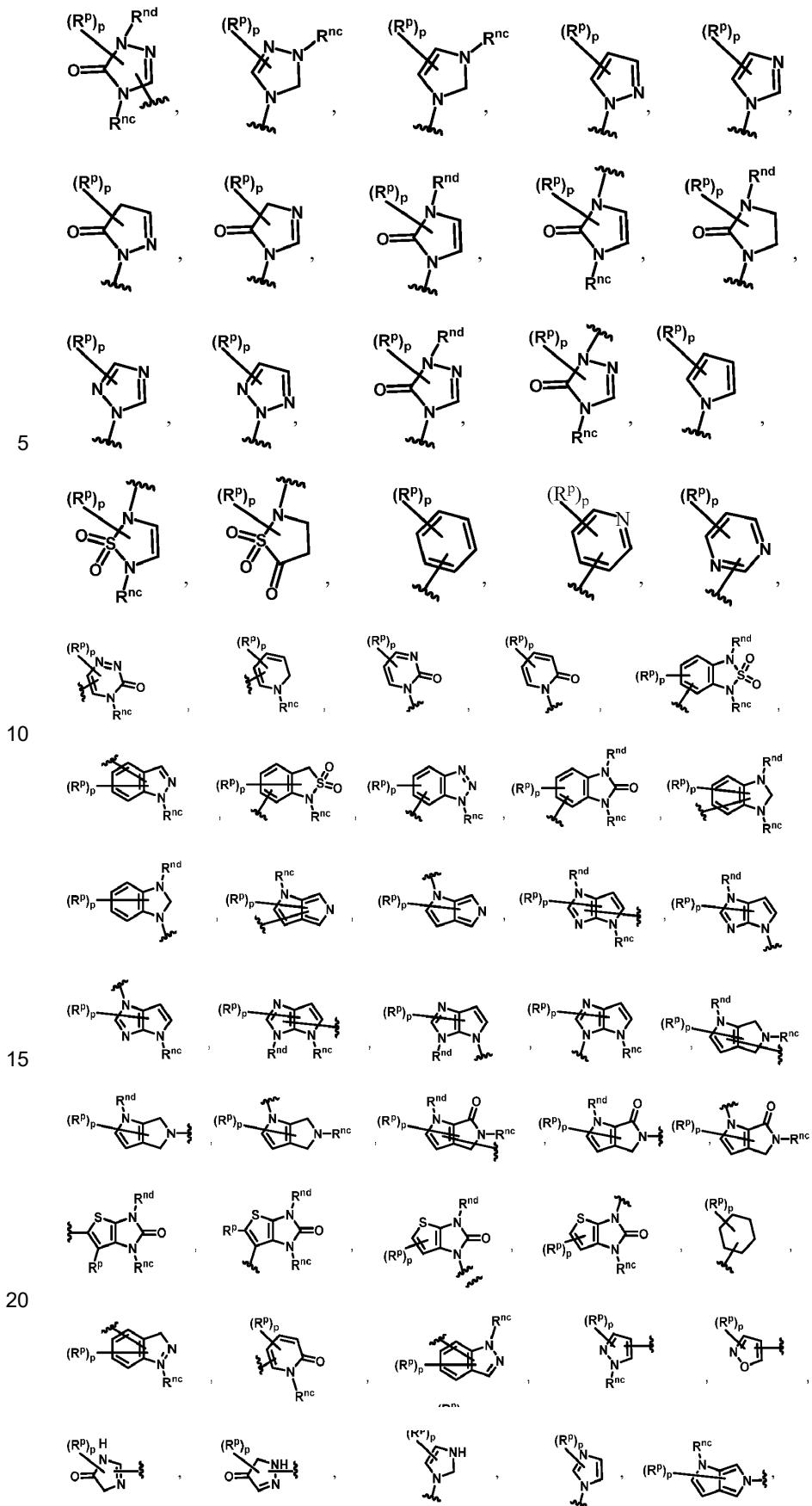
cada caso de R^{o4} es independientemente hidrógeno, un -alquilo C_{1-C6} opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

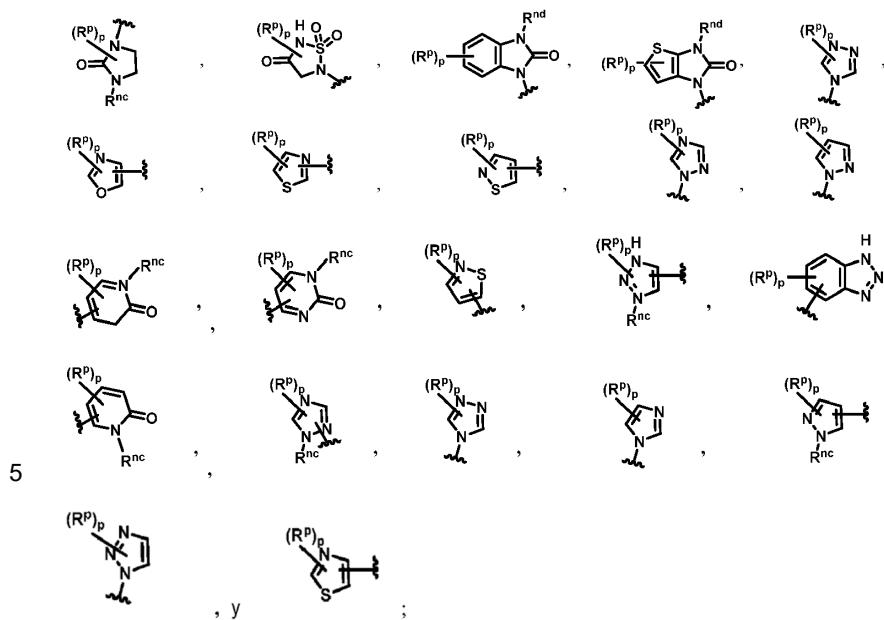
- cada caso de R^{o3} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- cada caso de R^{s1} es independientemente un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo protector de azufre;
- 5 n es 0, 1, 2 o 3, según lo permita la valencia; y
- cada uno de R^{na} , R^{nb} y R^{nd} es independientemente hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno.
- 10 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde Q es de una de las siguientes fórmulas:
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n,
- (Rⁿ)_n



- 5 en donde cada caso de R^n se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o4}, -SR^{s1}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)R^{c3}, -C(=O)R^{c3}, -C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)R^{c3}, -S(=O)R^{s1}, -S(=O)₂R^{s1}, -S(=O)OR^{o4}, -OS(=O)R^{c3}, -S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)₂R^{c3}, -S(=O)N(Rⁿ²)₂, -S(=O)₂N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)R^{s1}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂R^{s1}, -N(Rⁿ²)C(=O)OR^{o4}, -OC(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)C(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)N(Rⁿ²)₂, -N(Rⁿ²)S(=O)OR^{o4}, -N(Rⁿ²)S(=O)₂OR^{o4}, -OS(=O)N(Rⁿ²)₂, -OS(=O)₂N(Rⁿ²)₂, o dos casos de R^n unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
- 15 cada caso de R^{na} y R^{nb} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 20 cada caso de R^{n2} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;
- 25 cada caso de R^{o4} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;
- 30 10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, -alcoxilo C₂-C₆, fenilo, naftalenilo, cicloalquilo C₃-6, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 8 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, fenilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 casos de R^e
- 35 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es de una de las siguientes fórmulas:







en donde cada caso de R^p se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{o6}, -SR^{s2}, -N(Rⁿ³)₂, -C(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)C(=O)R^{c4}, -C(=O)R^{c4}, -C(=O)OR^{o6}, -OC(=O)R^{c4}, -S(=O)R^{s2}, -S(=O)2R^{s2}, -S(=O)OR^{o6}, -OS(=O)R^{c4}, -S(=O)OR^{o6}, -OS(=O)₂R^{c4}, -S(=O)N(Rⁿ³)₂, -S(=O)₂N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)R^{s2}, -N(Rⁿ³)S(=O)2R^{s2}, -N(Rⁿ³)C(=O)OR^{o6}, -OC(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)C(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)2N(Rⁿ³)₂, -N(Rⁿ³)S(=O)OR^{o6}, -N(Rⁿ³)S(=O)2OR^{o6}, -OS(=O)N(Rⁿ³)₂, -OS(=O)₂N(Rⁿ³)₂, o dos casos de R^p unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes, considerados junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 cada caso de R^{n3} , R^{nc} y R^{nd} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

15 cada caso de R^{o6} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno;

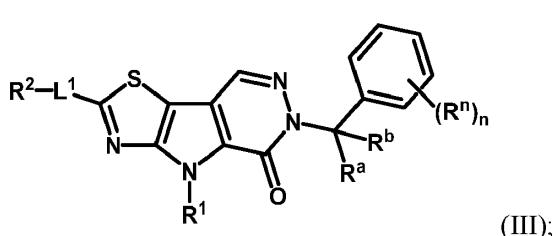
20 cada caso de R^{c4} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

25 cada caso de R^{s2} es independientemente -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de azufre; y

30 p es 0, 1, 2 o 3, según lo permita la valencia; opcionalmente

en donde cada caso de R^p es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -CN-NO₂-N₃, -OR^{o4}, -N(Rⁿ²)₂, -C(=O)N(Rⁿ²)₂, -C(=O)R^{c3} o -C(=O)OR^{o4}.

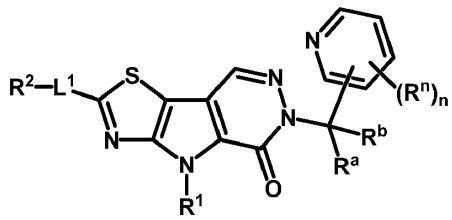
35 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10 u 11, en donde el compuesto es de fórmula (III):



40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; y R^n y n son como se definen en la reivindicación 8 o reivindicación 9.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10 u 11, en donde

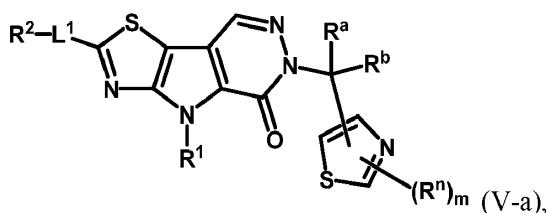
(a) el compuesto es de fórmula (IV):



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; y Rⁿ y n son como se definen en la reivindicación 8 o reivindicación 9;

o

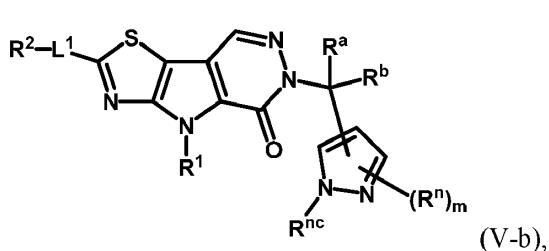
10 (b) el compuesto es de fórmula (V-a):



- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; Rⁿ es como se define en la reivindicación 8 o reivindicación 9; y m es 0, 1 o 2;

o

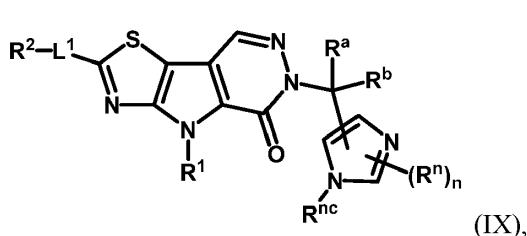
20 (c) el compuesto es de fórmula (V-b):



- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; Rⁿ es como se define en la reivindicación 8 o reivindicación 9; m es 0, 1 o 2; y R^{nc} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

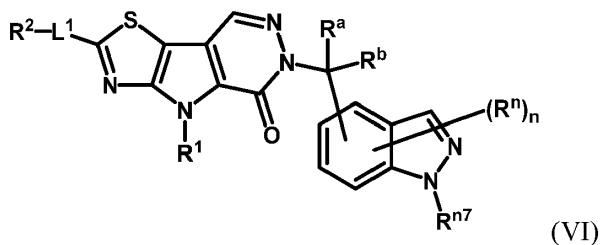
o

30 (d) el compuesto es de fórmula (IX):



- 35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; Rⁿ y n son como se definen en la reivindicación 8 o reivindicación 9; y R^{nc} es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno.

14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 9-11, en donde el compuesto es de fórmula (VI):

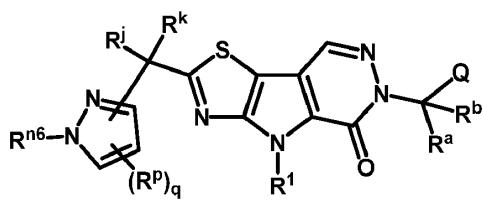


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; R^n y n son como se definen en la reivindicación 8 o reivindicación 9; y R^{n7} es hidrógeno, -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

10

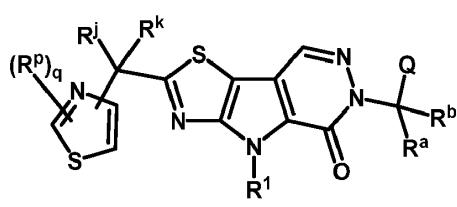
(a) el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



15. o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; R^j y R^k son como se definen en la reivindicación 7; R^p es como se define en la reivindicación 11; y q es 0, 1, 2 o 3;

o

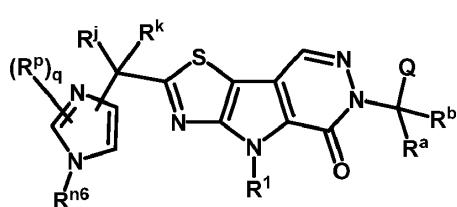
20. (b) el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



25. o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; R^j y R^k son como se definen en la reivindicación 7; R^p es como se define en la reivindicación 11; y q es 0, 1, 2 o 3;

o

30. (c) el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:

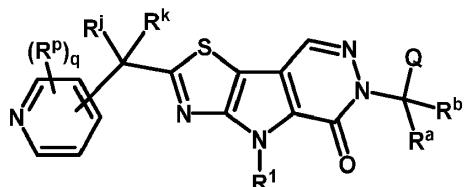


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; R^j y R^k son como se definen en la reivindicación 7; R^p es como se define en la reivindicación 11; q es 0, 1, 2 o 3; y R^{n6} es

hidrógeno, un -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un grupo protector de nitrógeno;

o

- 5 (d) el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:

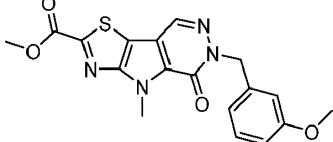
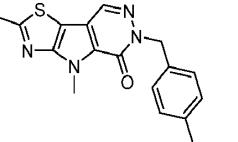
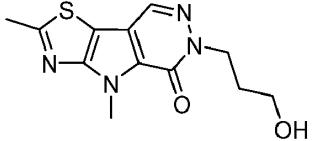
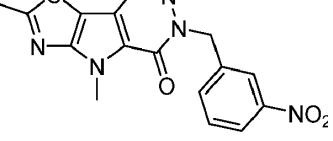
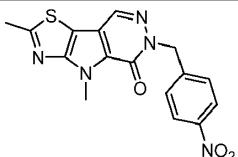
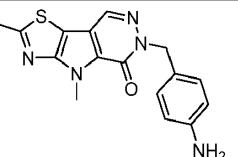
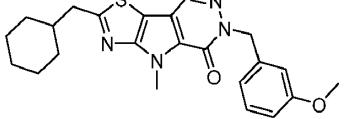
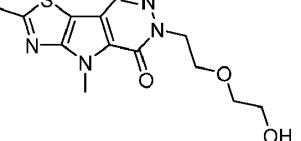
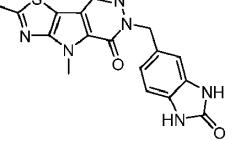
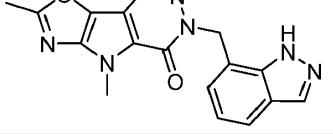
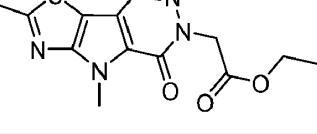
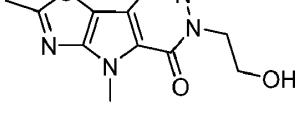
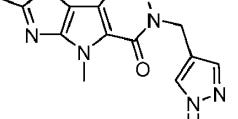
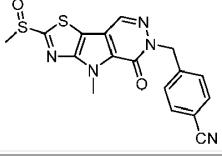
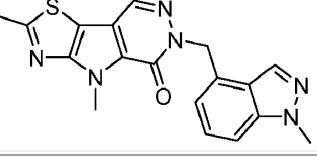
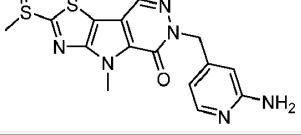
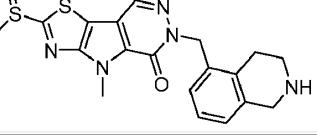
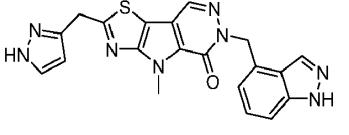
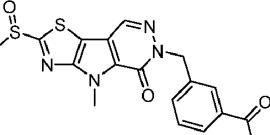


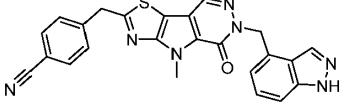
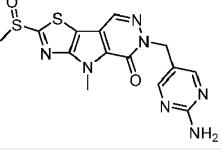
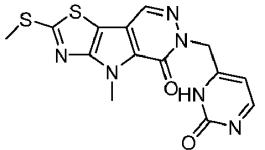
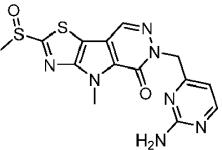
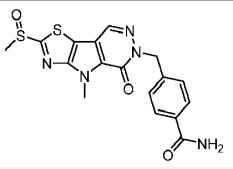
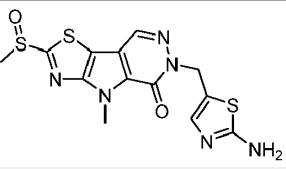
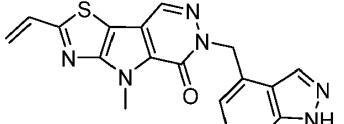
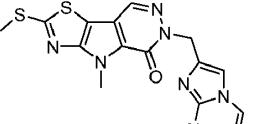
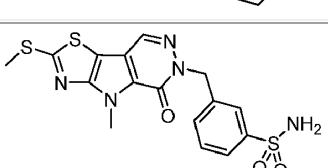
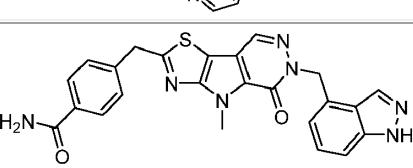
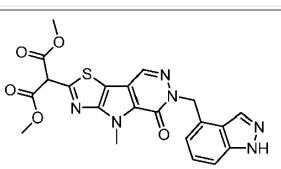
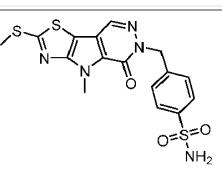
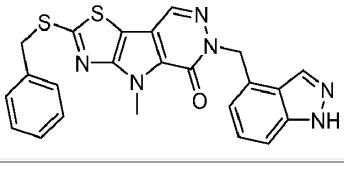
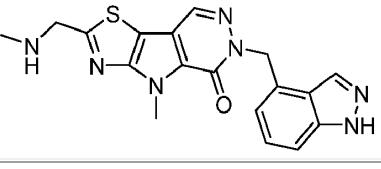
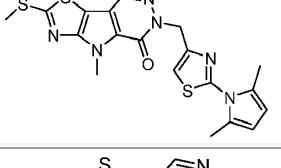
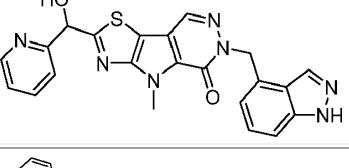
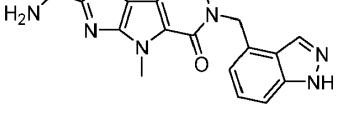
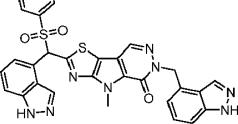
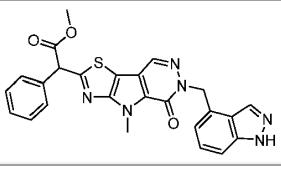
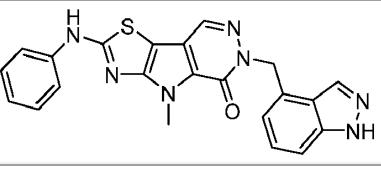
(V')

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^a y R^b son como se definen en la reivindicación 6; R^j y R^k son como se definen en la reivindicación 7; R^p es como se define en la reivindicación 11; y q es 0, 1, 2 o 3.

16. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
11		12	

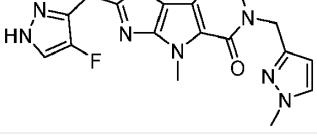
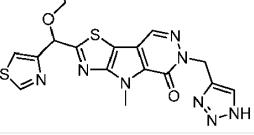
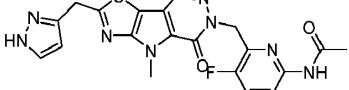
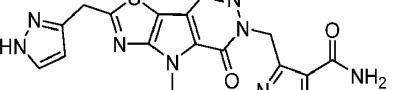
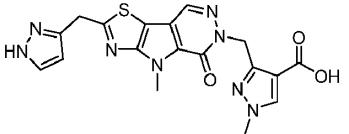
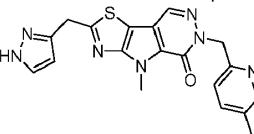
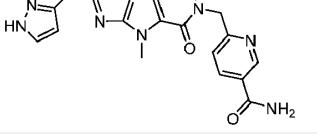
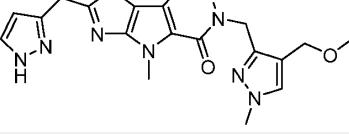
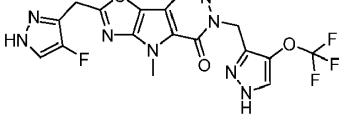
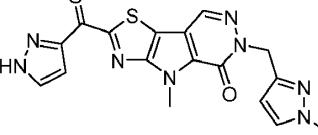
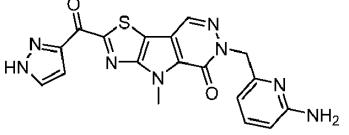
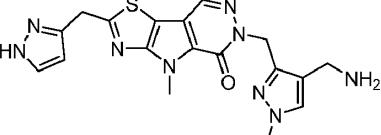
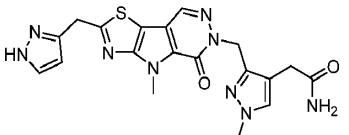
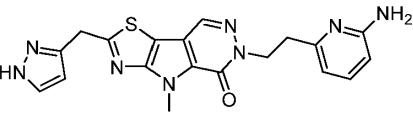
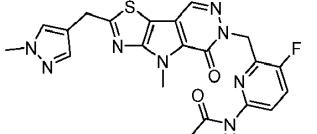
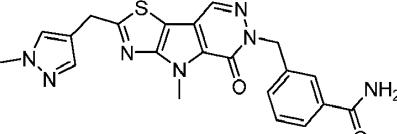
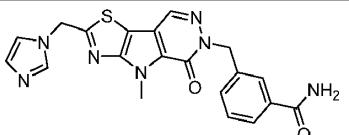
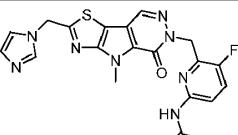
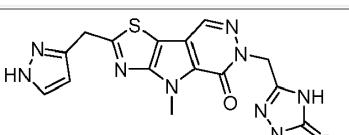
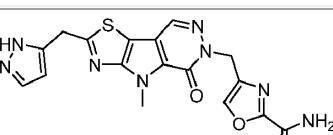
N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

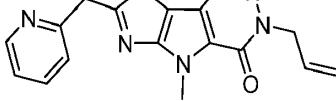
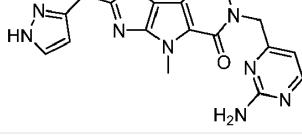
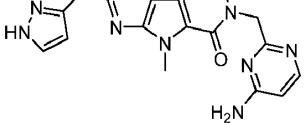
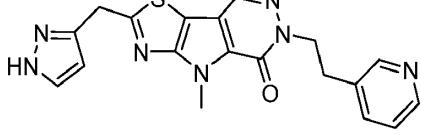
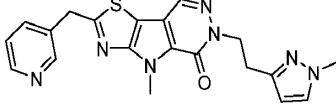
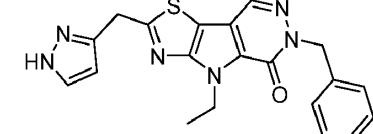
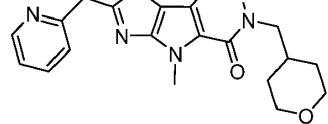
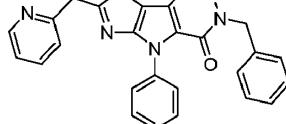
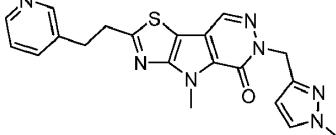
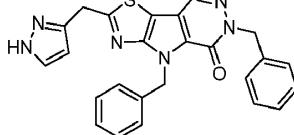
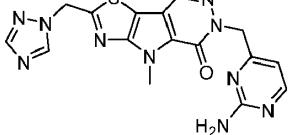
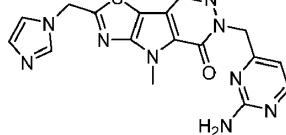
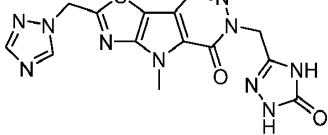
N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

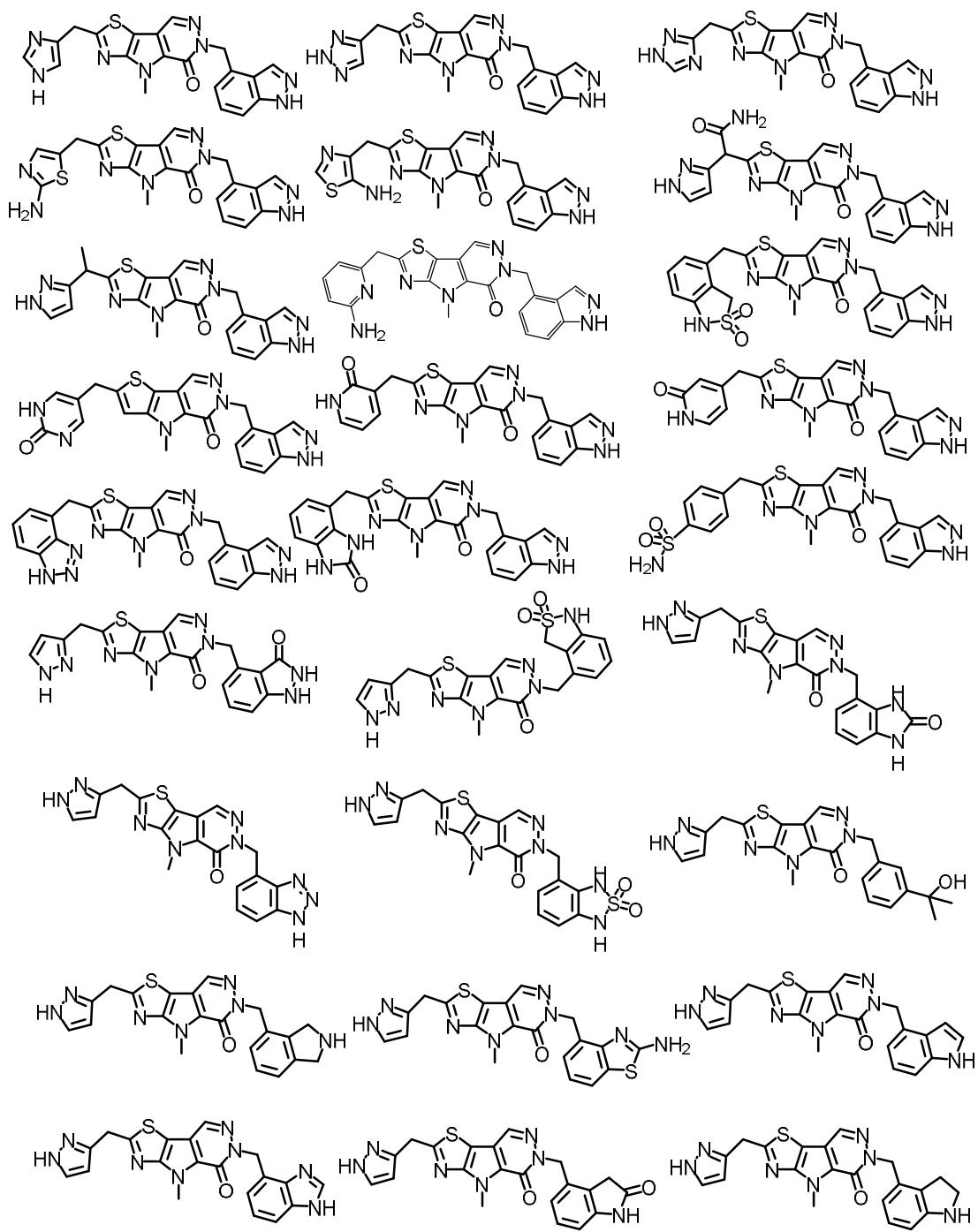
N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

N.º de Comp.	Compuesto	N.º de Comp.	Compuesto
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145			



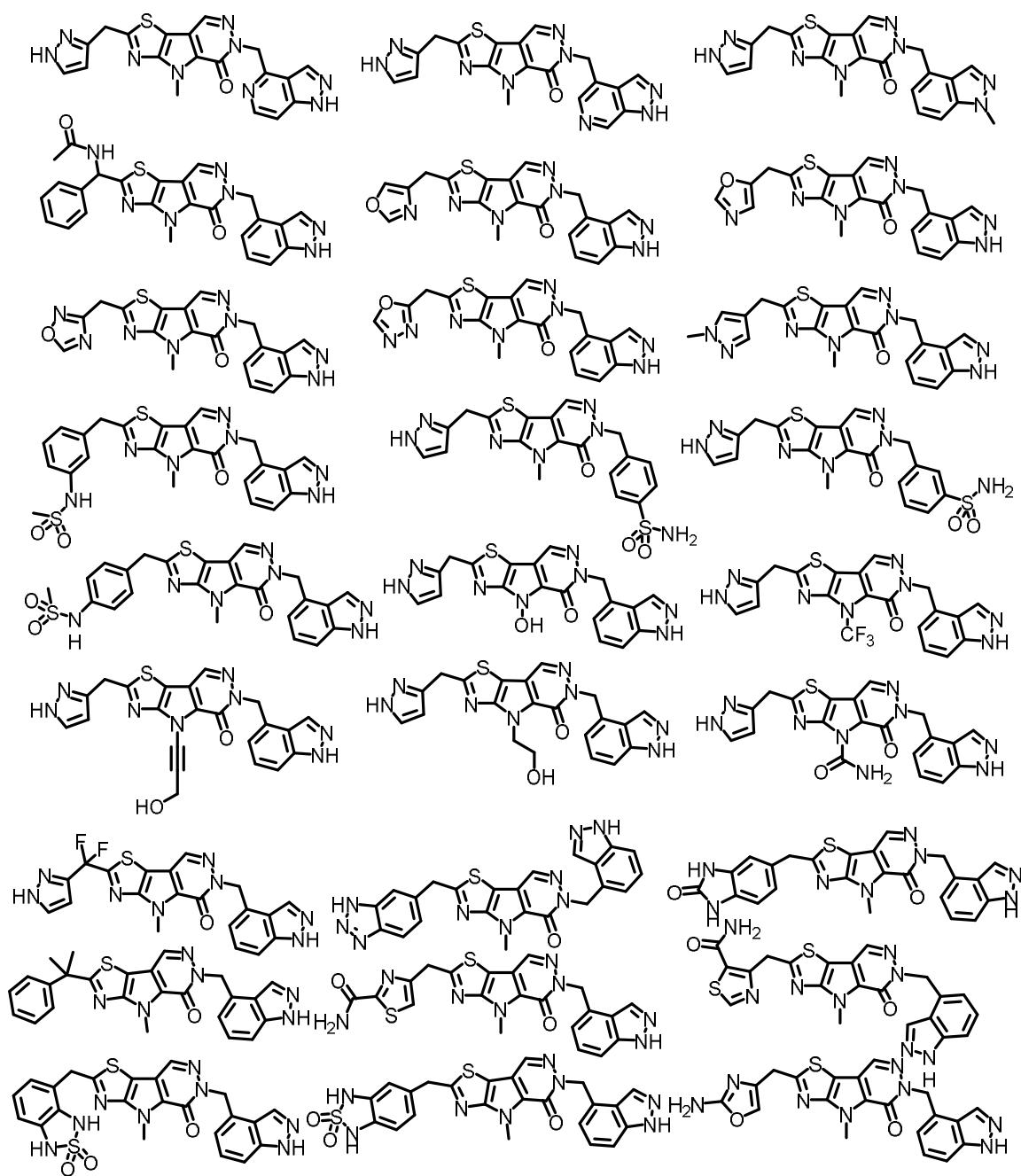


FIGURA 1B

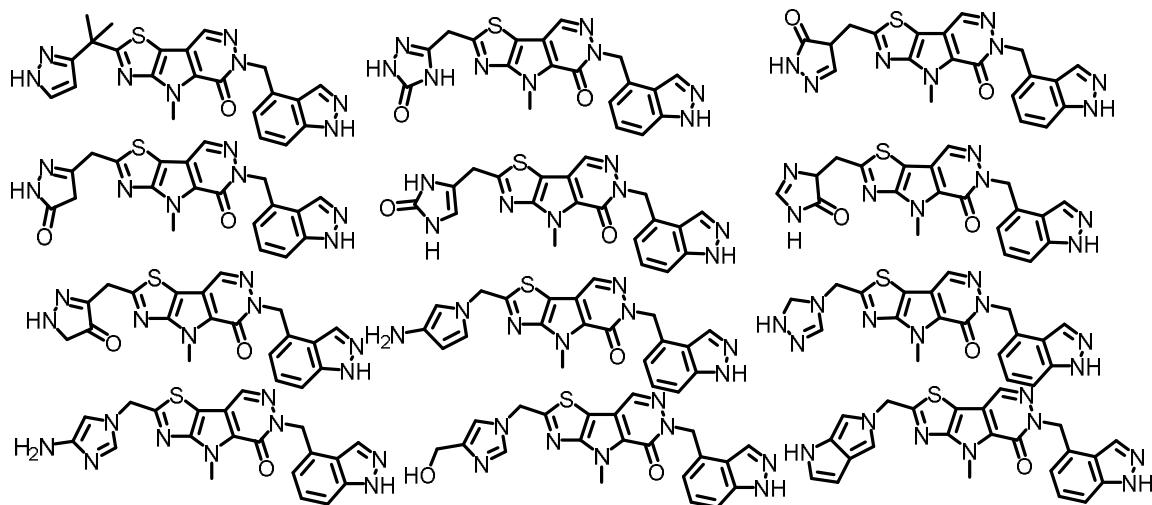


FIGURA 1C

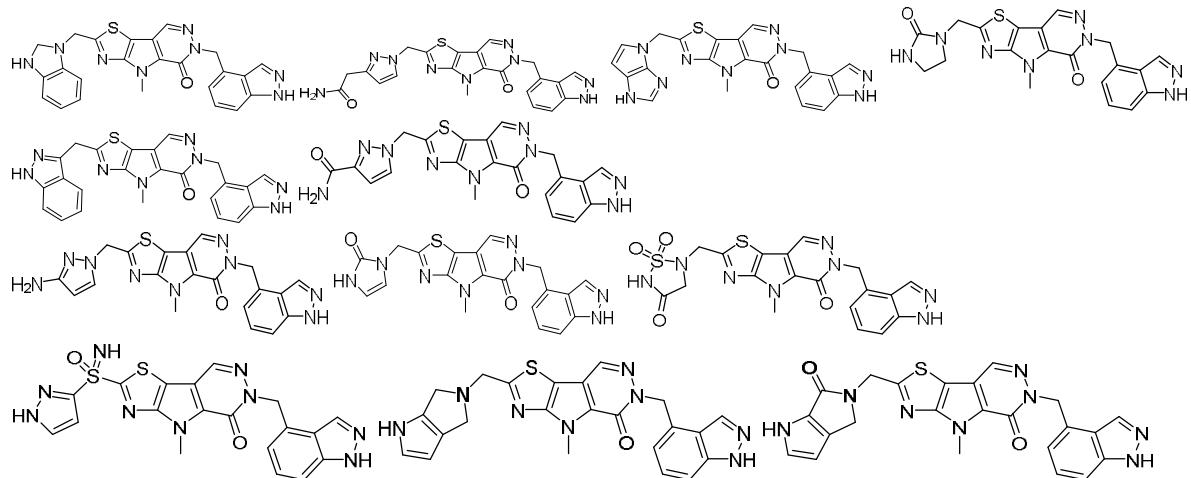


FIGURA 2A

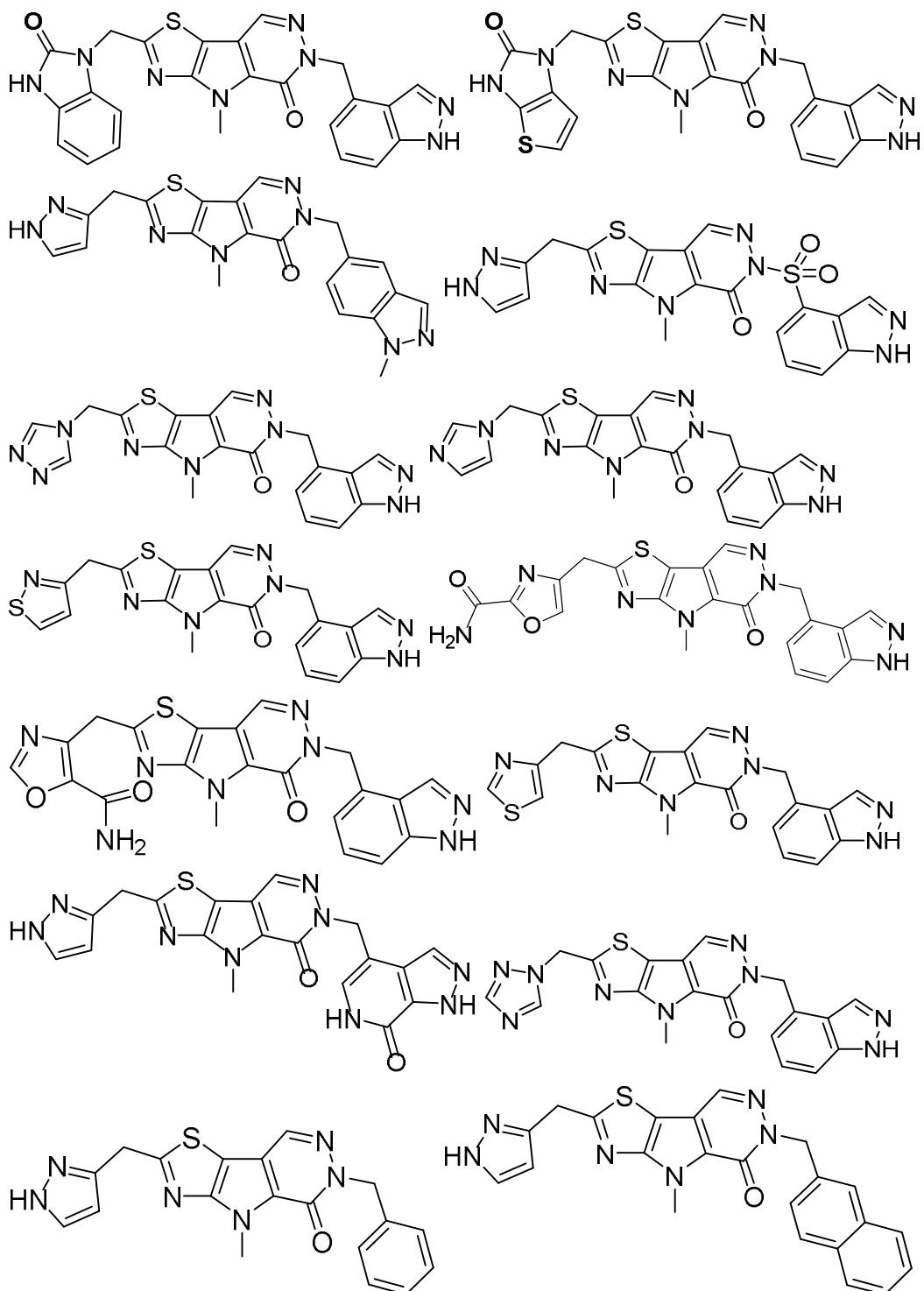


FIGURA 2B

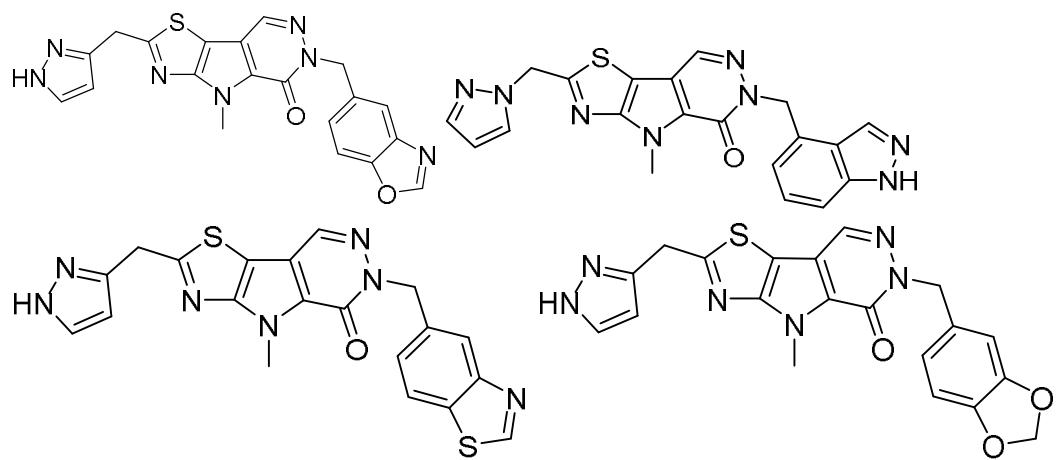


FIGURA 2C

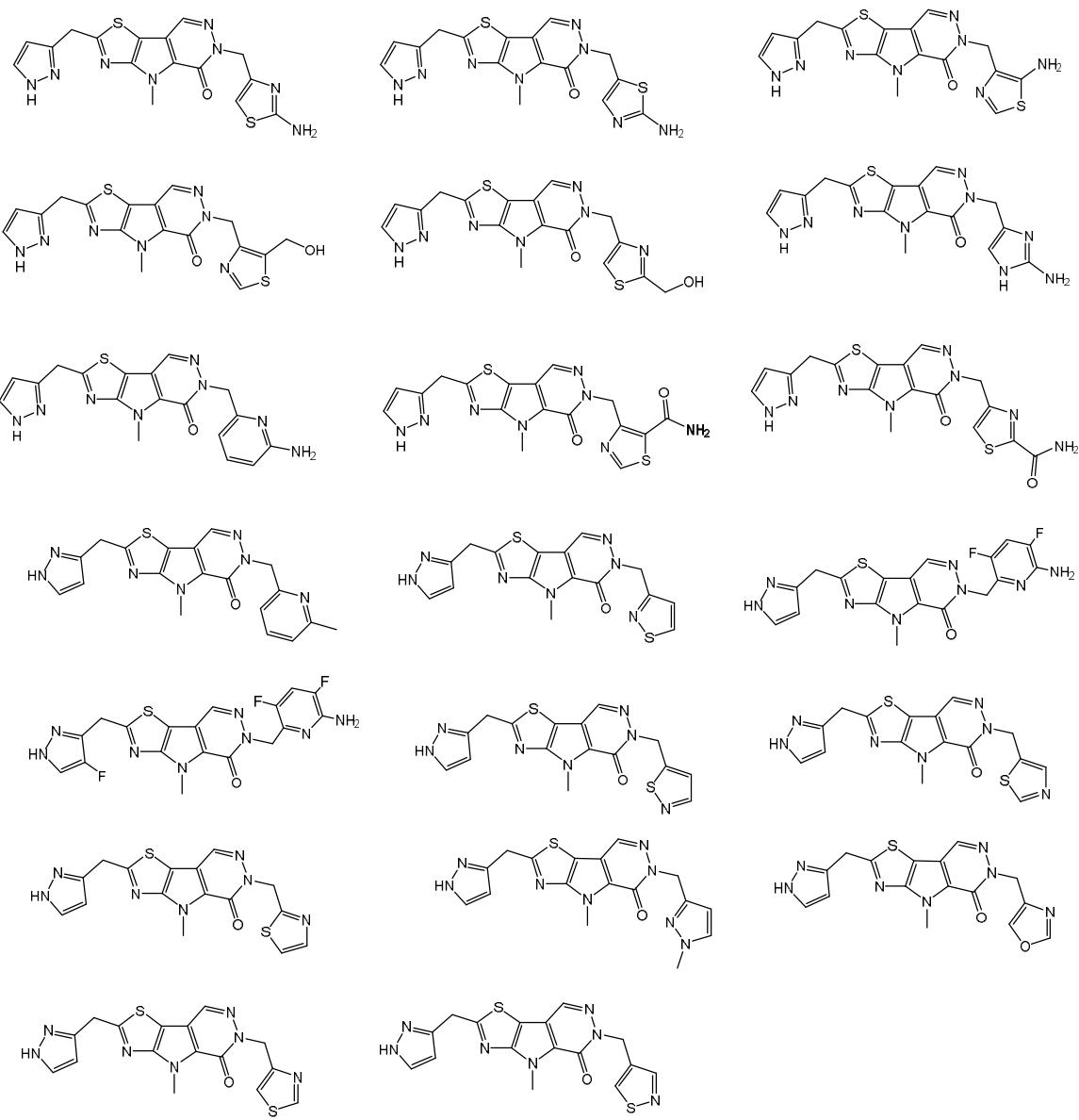
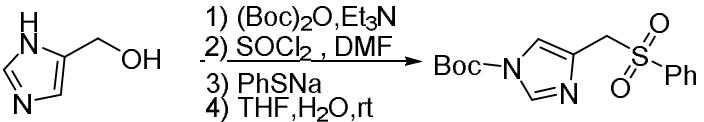
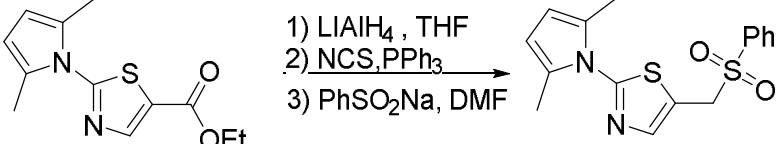
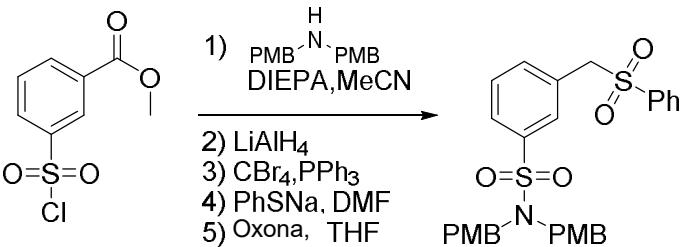
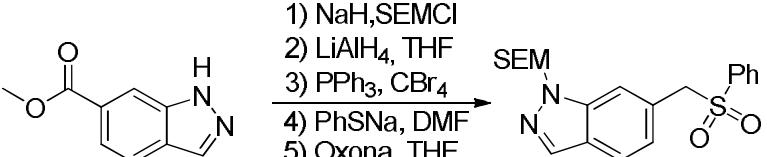
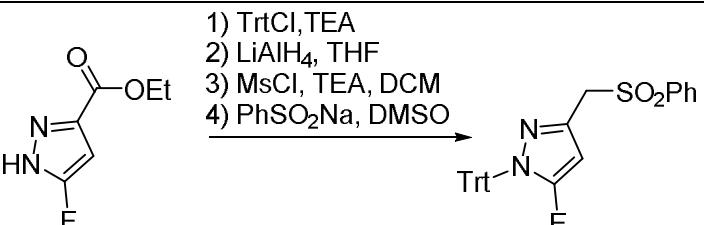
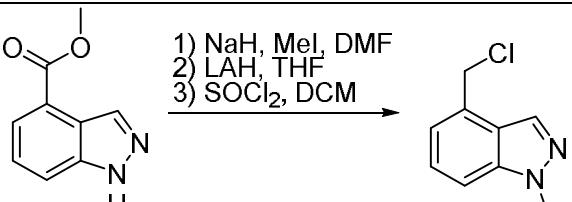
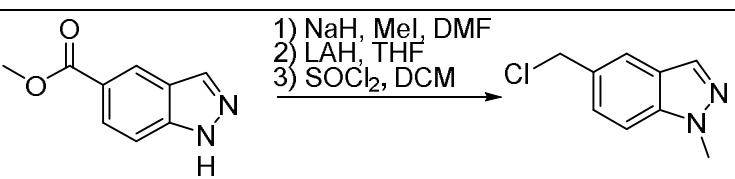
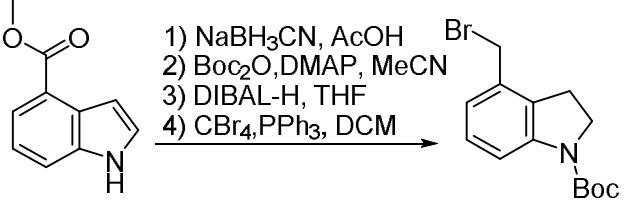
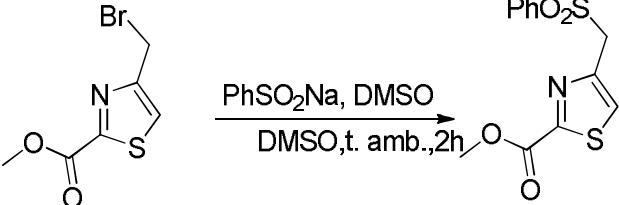
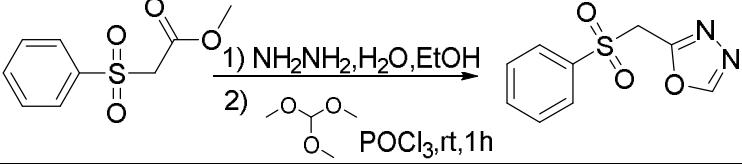
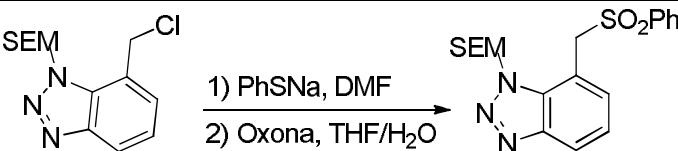
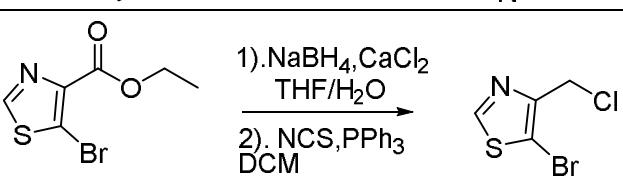
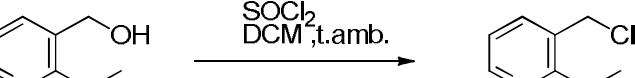
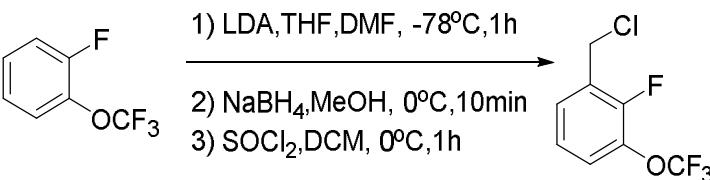
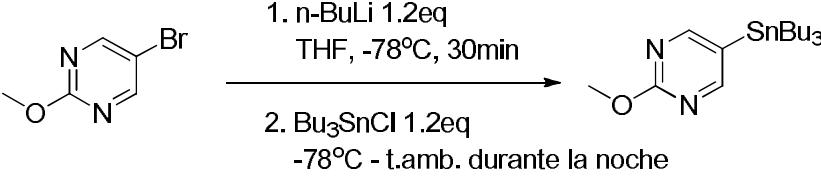
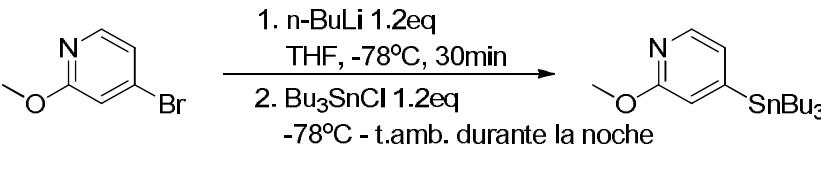
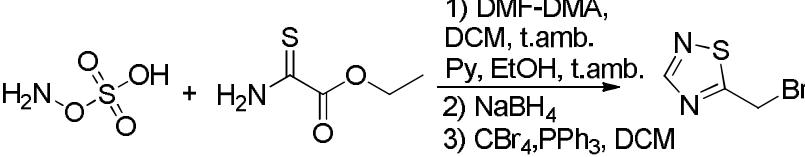
**FIGURA 3**

FIGURA 4

Comps. en los Ejemplos	Síntesis de los intermediarios
E2-14	<p>Reaction scheme for E2-14:</p> <p>Starting material: 4-bromoacetophenone</p> <p>Reagents: 1) DIBAL-H, 2) THP, pTsOH·H₂O, 3) Zn, BrCH₂CH₂Br, TBSCl</p> <p>Product: 4-(2-hydroxyethyl)-2-methoxyphenylzinc bromide</p>
E2-19	<p>Reaction scheme for E2-19:</p> <p>Starting material: 4-hydroxyacetophenone</p> <p>Reagents: 1) 1H-imidazol, TBSCl, 2) NaBH₄, MeOH, 3) CBr₄, PPh₃, DCM, 4) Br-(CH₂)₂-Br, Zn, THF, TMSCl</p> <p>Product: 4-(2-bromoethyl)-2-methoxyphenylzinc bromide</p>
E2-21	<p>Reaction scheme for E2-21:</p> <p>Starting material: N-(4-aminophenyl)acetamide</p> <p>Reagents: 1) (Boc)₂O, Et₃N, DCM, 2) NaHMDS, THF, 0°C, 3) LiAlH₄, THF, 0°C, 4) CBr₄, PPh₃, DCM, 5) Br-(CH₂)₂-Br, Zn, TMSCl, THF, 65°C</p> <p>Product: N-(4-(2-bromoethyl)phenyl)Boc-aminoethane</p>
E4-7	<p>Reaction scheme for E4-7:</p> <p>Starting material: 2-(4-aminophenyl)-4-methylthiazole</p> <p>Reagents: 1) (Boc)₂O, TEA, DMAP, THF, 2) NBS, AIBN, CCl₄</p> <p>Product: 2-(4-(2-bromoethyl)-4-methylthiazol-2-yl)-N,N-dibocaniline</p>
E4-15	<p>Reaction scheme for E4-15:</p> <p>Starting material: A complex heterocyclic compound with a thiomethyl group and a phenylacetyl side chain</p> <p>Reagents: NaBH₄, THF</p> <p>Product: A reduced product where the phenylacetyl group is converted to a hydroxyl group</p>
E4-16	<p>Reaction scheme for E4-16:</p> <p>Starting material: A complex heterocyclic compound with a thiomethyl group</p> <p>Reagents: 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethane (SEM)</p> <p>Product: A substituted product where the thiomethyl group is replaced by a 2-(4-methoxyphenyl)ethyl group</p>
E7-6	<p>Reaction scheme for E7-6:</p> <p>Starting material: 2-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid</p> <p>Reagents: 1) MeOH, SOCl₂, 2) DIBAL-H, THF, -60 °C, 3) SOCl₂, DCM, DCM, DMF (cat), 0 °C</p> <p>Product: 2-chloro-4-oxo-4,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid</p>
E7-7	<p>Reaction scheme for E7-7:</p> <p>Starting material: 2-nitro-4-(2-nitrobenzyl)-4-oxo-4,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid</p> <p>Reagents: 1) Pd, H₂, MeOH, 2) LiAlH₄, THF, 3) TBSCl, Imidazol, 4) (NH₂)₂SO₂, 5) Cs₂CO₃, PMBCl, DMF, 70°C</p> <p>Product: 2-(2-chlorobutyl)-4-oxo-4,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid</p> <p>Final step: 1) TBAF, 2) SOCl₂</p> <p>Final Product: 2-chloro-4-oxo-4,5-dihydrothiophene-3-carboxylic acid</p>

E7-10	
E7-12	
E7-14	
E7-15	
E7-17	
E7-18	
E7-20	
E7-22	
E7-23	

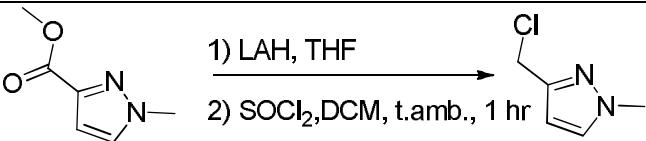
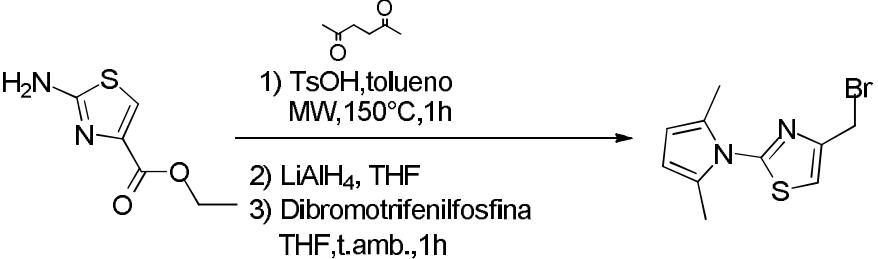
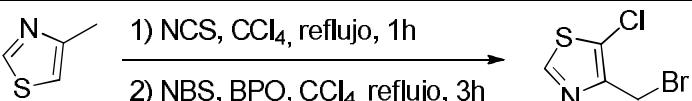
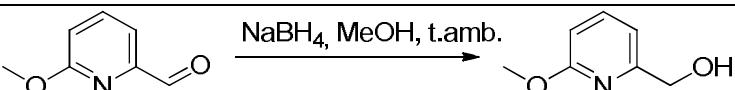
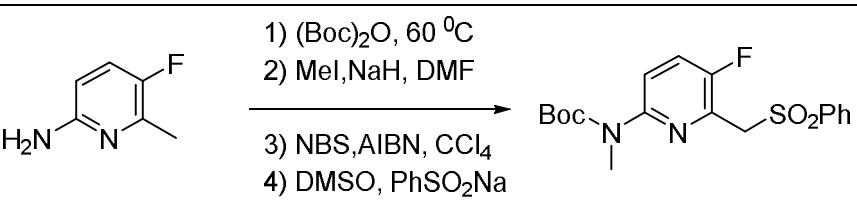
E8-13 E8-14	
E8-15	
E8-17	
E8-18	
E8-20	
E8-21	
E8-22	
E8-24	
E8-26	

E8-27	
E8-31	
E8-34	
E8-35	<p>(i) </p> <p>(ii) </p>
E8-38	
E9-9	
E9-14 E9-28	
E7-39	

E7-40	
E7-41	
E7-42	
E7-44	
E7-47	
E7-49	
E7-51	
E7-53	
E7-54	

E7-55	
E7-56	
E7-57	
E7-59	
E7-60	
E7-61	
E7-62	
E7-73	
E7-75	

E7-78	
E7-87	
E7-88	
E8-16	
E8-70	
E8-77	
E8-82	
E8-86, E8-87, E8-96, E8-97	
E8-86, E8-87, E8-91, E8-99	

E8-89	
E8-90	
E8-91 E8-92	
E8-95	
E8-111	
E8-112	