

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 909**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10	(2006.01) A61K 31/407	(2006.01)
C07D 487/08	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01)	
C07D 471/08	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 401/12	(2006.01)	
A61K 31/497	(2006.01)	
A61K 31/444	(2006.01)	
A61K 31/438	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2020** **PCT/EP2020/070547**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2021** **WO21013830**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2020** **E 20743687 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024** **EP 4003998**

54 Título: **Derivados de N-metil,N-(6-(metoxi)piridazín-3-il)amina como moduladores de autotaxina (ATX) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o fibróticas de las vías respiratorias**

30 Prioridad:

22.07.2019 EP 19187617

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2024

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KUTTRUFF, CHRISTIAN, ANDREAS;
BRETSCHNEIDER, TOM;
GODBOUT, CÉDRICKX;
KOOLMAN, HANNES, FIEPKO;
MARTYRES, DOMNIC y
ROTH, GERALD, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 977 909 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-metil,N-(6-(metoxi)piridazín-3-il)amina como moduladores de autotaxina (ATX) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o fibróticas de las vías respiratorias

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas piridazinas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su utilización terapéutica, particularmente en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos mediados por la autotaxina.

Antecedentes de la invención

La autotaxina (ATX, ENPP2) es un enzima secretado que es responsable de hidrolizar la lisofosfatidilcolina (LPC, por sus siglas en inglés) en el lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés) mediante su actividad de lisofosfolipasa D. A su vez, el LPA ejerce sus efectos mediante la interacción con seis GPCR (receptores de LPA 1 a 6, LPAR1-6) (Hourben AJ, 2011). La señalización de ATX-LPA se ha implicado en, por ejemplo, la angiogénesis, la inflamación crónica, las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades fibróticas, la progresión del cáncer y las metástasis tumorales. Por ejemplo, el LPA que actúa sobre LPAR1, induce la migración, proliferación y diferenciación de fibroblastos pulmonares; modula la función de barrera epitelial y endotelial, y promueve la apoptosis de células epiteliales pulmonares (Budd, 2013). Se ha mostrado que la inhibición de la ATX, la delección del gen de LPAR1 y los antagonistas selectivos de LPAR1 resultan eficaces en modelos preclínicos de fibrosis del pulmón y la piel (Tager AM, 2008; Swaney J, 2010, Casetelino FV, 2016).

En los pacientes de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), los niveles de LPA en el líquido de lavado broncoalveolar están incrementados (Tager et al., 2008, Nat. Med) y se han detectado concentraciones incrementadas de ATX en el tejido pulmonar fibrótico en el ser humano (Oikonomou et al., 2012, AJRCMB). Los niveles de LPA están elevados en el condensado de aliento exhalado de sujetos con FPI (Montesi et al., 2014_BMCPM) y la LPC está multiplicada por 2 en suero de pacientes de FPI estables (Rindlisbacher et al., 2018, Resp. Res.).

Por lo tanto, los niveles incrementados de ATX, y/o los niveles incrementados de LPA, la expresión alterada del receptor de LPA y las respuestas alteradas a LPA podrían afectar a varias afecciones fisiopatológicas relacionadas con la señalización de ATX-LPA.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) se caracterizan por inflamación y fibrosis del intersticio, el tejido y el espacio entre los alvéolos pulmonares (du Bois, Nat. Rev. Drug Discov. 9:129-140, 2010). Puede producirse una EPI cuando una lesión en los pulmones induce una respuesta de cicatrización anormal. De esta manera, las EPI también incluyen las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (EPIFP), en las que la respuesta a la lesión pulmonar se vuelve progresiva, autosostenida e independiente de la asociación o desencadenante clínico original. Las EPIFP más destacadas son las fibrosis pulmonares idiopáticas (FPI) y la esclerosis sistémica-EPI (ES-EPI). La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica crónica irreversible y en última instancia mortal caracterizada por una fibrosis progresiva en el intersticio del pulmón, que conduce a un volumen pulmonar decreciente y a insuficiencia pulmonar progresiva. La FPI también se caracteriza por un patrón histopatológico específico conocido como neumonía intersticial habitual (NIH) (Raghu et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183: 788-824).

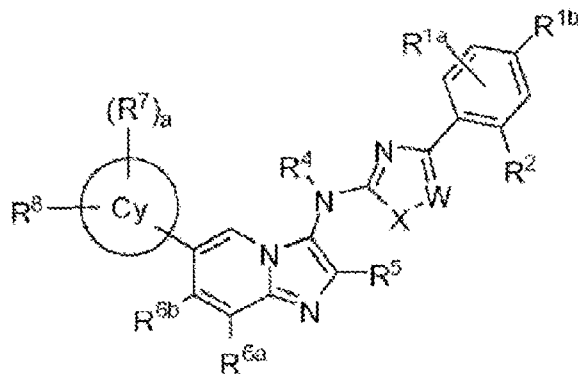
La esclerosis sistémica (ES), también denominada escleroderma, es una enfermedad reumática inmunomediada y de etiología compleja. Es una enfermedad heterogénea multiorgánica caracterizada por fibrosis extensiva, vasculopatía y autoanticuerpos contra diversos antígenos celulares, con alta mortalidad. Es un trastorno raro, una enfermedad huérfana con una elevada necesidad médica no satisfecha. Los signos clínicos tempranos de la ES pueden ser variados. El fenómeno de Raynaud y el reflujo gastroesofágico con frecuencia se presentan en estadios tempranos de la enfermedad (Rongioletti F, et al., J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29: 2399-404). Algunos pacientes se presentan con enfermedad inflamatoria de la piel, dedos hinchados e inflamados, inflamación musculoesquelética o manifestaciones constitucionales, como la fatiga. La deposición excesiva de colágeno en la piel de los pacientes hace que la piel sea gruesa y dura. En algunos pacientes, se observan manifestaciones de tipo orgánico de la enfermedad, como fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal o complicaciones gastrointestinales. Además, una de las manifestaciones más habituales de la afectación inmunitaria es la presencia de niveles anormales de anticuerpos autoinmunitarios en el núcleo de las propias células (anticuerpos antinucleares, AAN) que se observan en prácticamente todos los pacientes de ES (Guiducci S et al., Isr Med Assoc J 2016; 18: 141-43). La EPI y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) son las causas más frecuentes de muerte en pacientes de ES (Tyndall AJ et al. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69: 1809-15).

Los pacientes de ES se clasifican en dos subgrupos principales de enfermedad: esclerosis sistémica cutánea difusa y esclerosis sistémica cutánea limitada (LeRoy EC, et al., J. Rheumatol. 1988; 15:202-5). Tres características clínicas: la fibrosis (cicatrización) excesiva, la vasculopatía y la autoinmunidad, aparentemente subyacen a los procesos que resultan en las diferentes manifestaciones que caracterizan la ES. Actualmente se considera que la ES es una

manifestación de la reparación desregulada o disfuncional del tejido conectivo frente a la lesión (Denton CP et al., Lancet 2017; 390: 1685-99).

Por lo tanto, resulta deseable proporcionar inhibidores potentes de ATX.

Se proporciona una revisión de los inhibidores de ATX de diversas clases estructurales en D. Castagna et al. (J. Med. Chem. 59:5604-5621, 2016). El documento n.º WO2014/139882 da a conocer compuestos que son inhibidores de ATX, que presentan la fórmula estructural generalizada siguiente:



El ejemplo 2 en el mismo se describe adicionalmente en N. Desroy, et al (J. Med. Chem. 2017, 60, 3580-3590 en el ejemplo 11) como el primer inhibidor en su clase de la ATX sometido a evaluación clínica para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. En C. Kuttruff, et al. (ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) se da a conocer el inhibidor de ATX llamado BI-2545 (ejemplo 19), que reduce significativamente los niveles de LPA *in vivo*. El documento n.º WO2013/061297 A1 describe derivados de 6-amino-piridazín-3-il-carboxamida como moduladores de autotaxina para el tratamiento de, p. ej., enfermedades fibróticas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevas piridazinas que son inhibidores inesperadamente potentes de la autotaxina (ensayo A), que se caracterizan además por:

- elevada potencia en sangre completa humana (ensayo B), y
- una reducción significativa de los niveles de concentración plasmática de LPA *in vivo* durante varias horas (ensayo C).

Los compuestos de la presente invención resultan útiles como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones en las que participa la actividad de ATX y/o la señalización de LPA, están implicadas en la etiología o patología de la enfermedad o alternatively están asociadas con por lo menos un síntoma de la enfermedad. La señalización de ATX-LPA se ha implicado en, por ejemplo, la angiogénesis, la inflamación crónica, las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades fibróticas, la progresión del cáncer y las metástasis tumorales.

Los compuestos de la invención son superiores a los dados a conocer en la técnica anterior en términos de la combinación de los parámetros siguientes:

- potencia como inhibidores de ATX,
- potencia como inhibidores de ATX en sangre completa humana,
- reducción de los niveles de concentración plasmática de LPA *in vivo* durante varias horas.

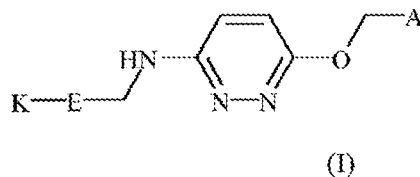
La ATX es una proteína plasmática soluble que es activa en sangre completa heparinizada. Su sustrato, la LPC, es muy abundante; su concentración es del orden micromolar. Por lo tanto, un ensayo de sangre completa a concentraciones de sustrato fisiológicas es un ensayo altamente relevante que es predictivo de la eficacia de los inhibidores de ATX *in vivo*.

La reducción de LPA *in vivo* se determina mediante la medición de la concentración plasmática de LPA tras la administración oral de los compuestos de la presente invención. El LPA es un líquido bioactivo muy potente, que activa eficientemente las rutas corriente abajo mediante los receptores de LPA 1-6 de una manera dependiente de la concentración. El bloqueo pronunciado y sostenido de la formación de LPA mediante inhibición de ATX se evalúa mediante la medición del grado de reducción de LPA 8 horas después de la administración de compuesto. Una reducción elevada del LPA plasmático a las 8 h es, por lo tanto, altamente indicativa de eficacia y duración sostenida de la acción *in vivo*, así como de acoplamiento sostenido con la diana de los receptores de LPA.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los ejemplos 2 y 12 en el documento n.º WO2014/139882 y en el ejemplo 19 en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257, en el aspecto de que contienen un núcleo central de piridazina con sustituyentes en las posiciones 3 y 6. Esta diferencia estructural conduce inesperadamente a una combinación superior de: (i) inhibición de ATX, (ii) inhibición de ATX en sangre completa humana y (iii) niveles de concentración plasmática reducidos de LPA *in vivo* durante varias horas.

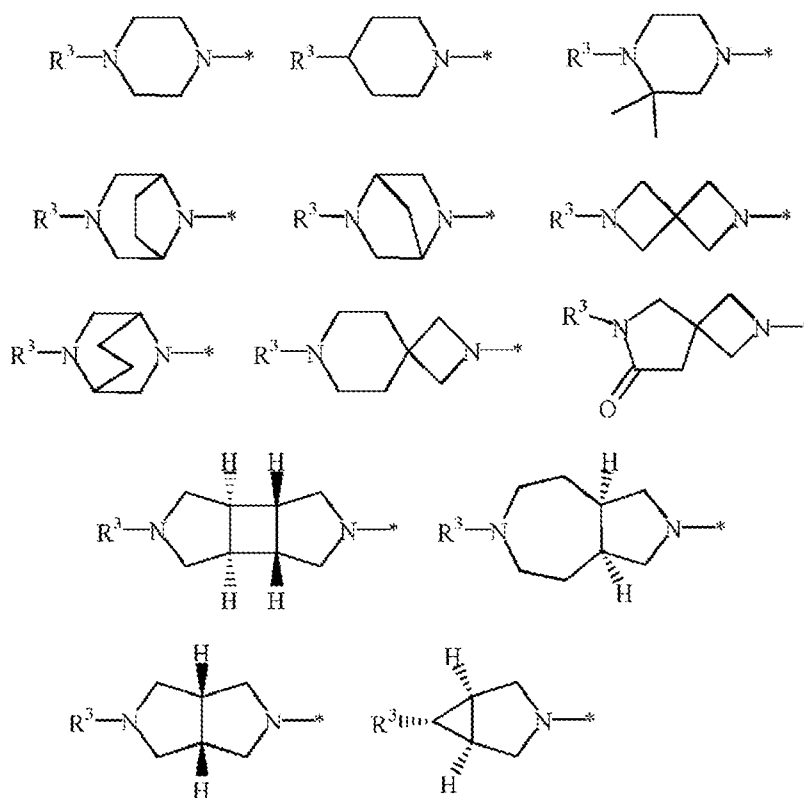
En consecuencia, los compuestos de la presente invención demuestran un acoplamiento *in vivo* con la diana elevado y se prevé que presenten una eficacia más alta en el ser humano.

La presente invención proporciona nuevos compuestos según la fórmula (I):



en la que:

A es piridilo sustituido con uno o dos elementos del grupo que consiste en fluoro y F₁₋₇-fluoro-alquilo C₁₋₃;
E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos elementos del grupo que consiste en fluoro y F₁₋₇-fluoro-alquilo C₁₋₃;
K se selecciona del grupo que consiste en:



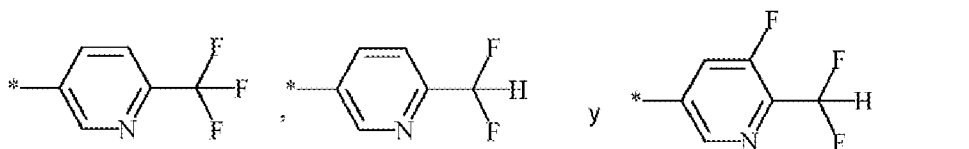
R³ se selecciona del grupo que consiste en R⁴(O)C-, oxetanilo, metilo, R⁵(O)C(CH₃)N- y R⁵(O)CHN-;
R⁴ es metilo,
R⁵ es metilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que A es piridilo sustituido con uno o dos elementos del grupo que consiste en F, F₁₋₃-fluoro-alquilo C₁-; y los sustituyentes E y K se definen tal como en la realización anterior.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que A es piridilo sustituido

con uno o dos elementos del grupo que consiste en F, F₂HC y F₃C; y los sustituyentes E y K se definen tal como en la realización anterior.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo que consiste en:

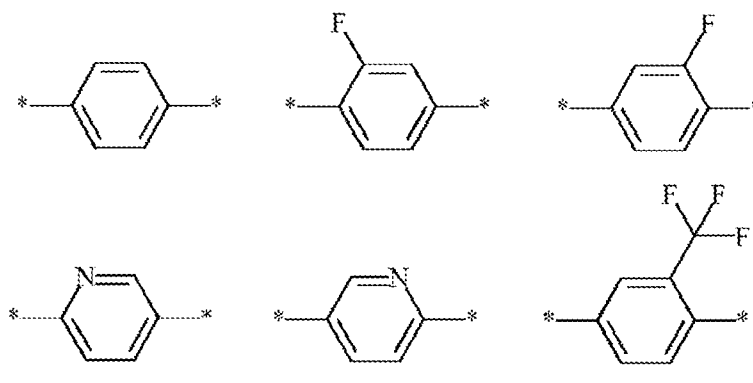


y los sustituyentes E y K se definen tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que E se selecciona del grupo que consisten en fenilo y piridilo sustituidos opcionalmente con uno o dos elementos del grupo que consiste en F, F₂HC y F₃C; y los sustituyentes A y K están definidos tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

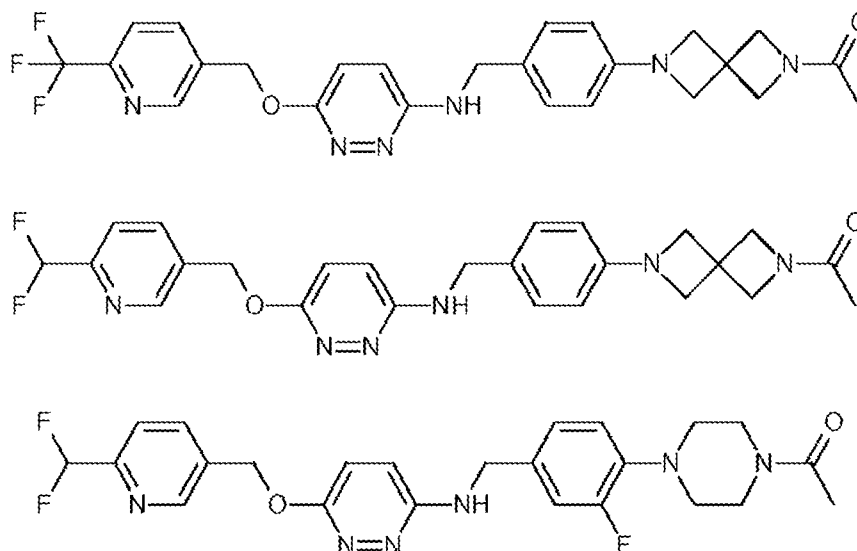
Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo sustituidos opcionalmente con uno o dos elementos del grupo que consiste en F y F₃C; y los sustituyentes A y K están definidos tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

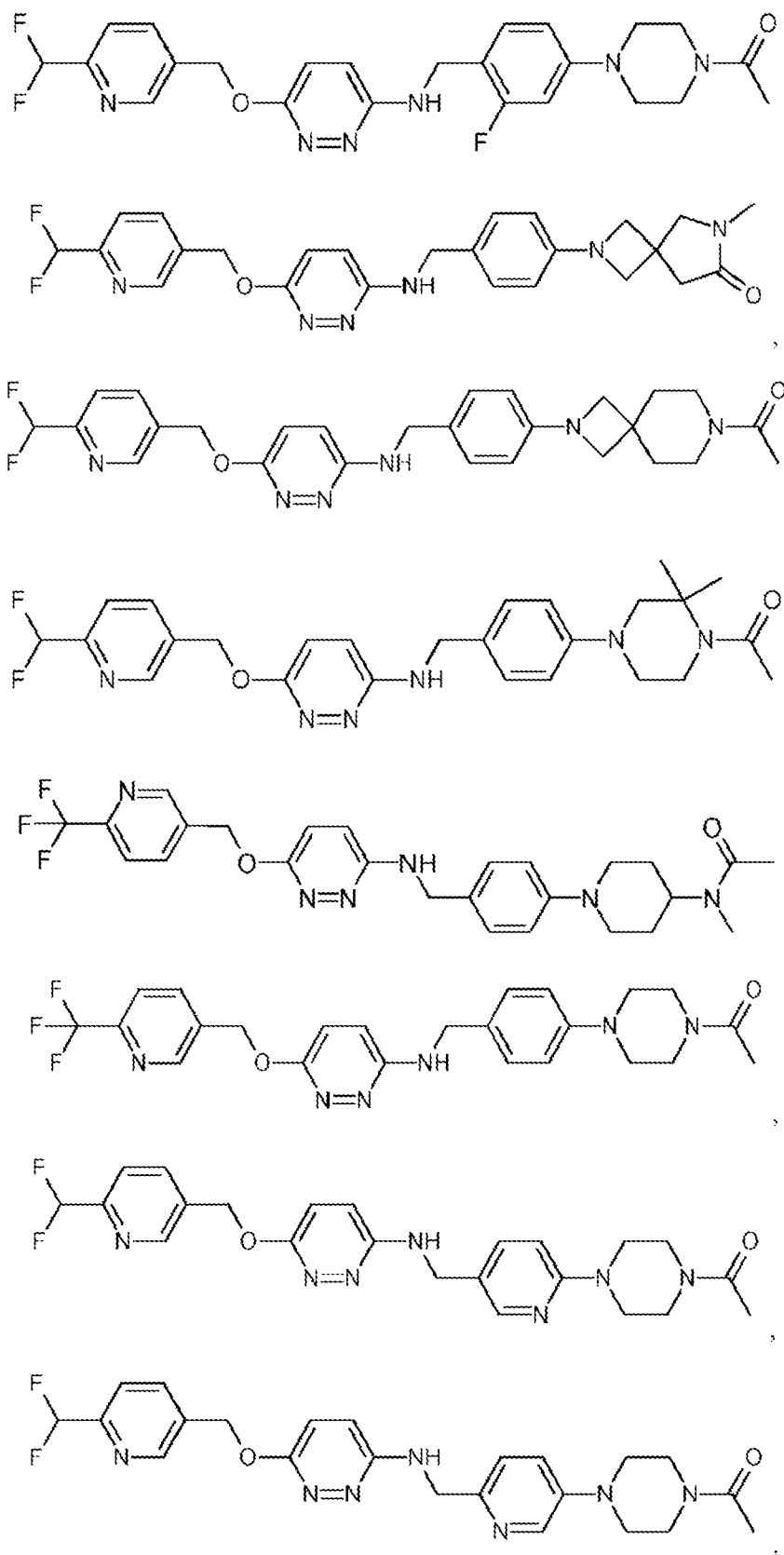
Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que E se selecciona del grupo que consiste en:

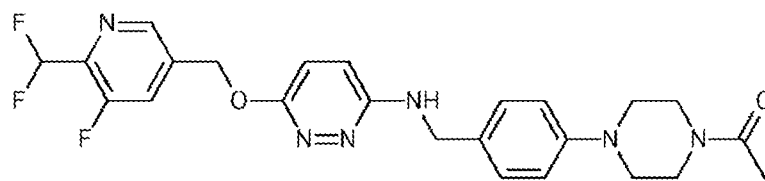
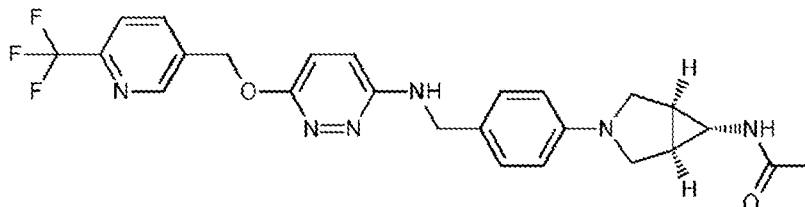
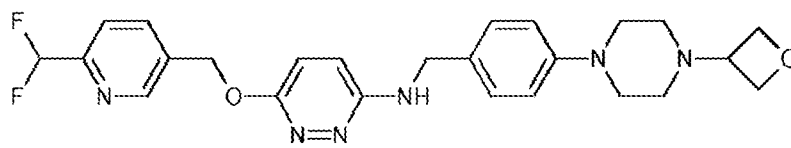
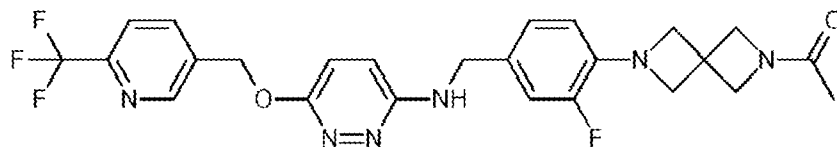
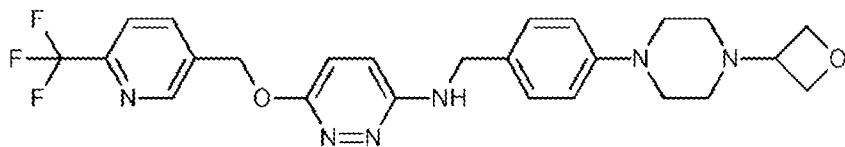
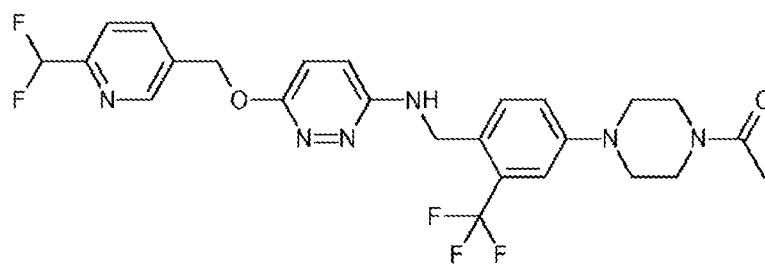
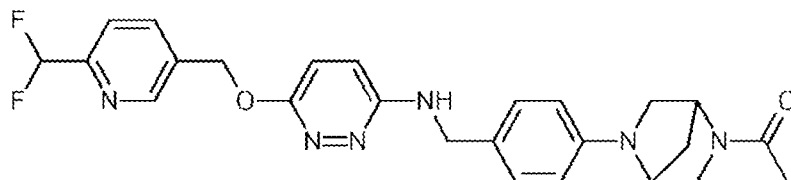
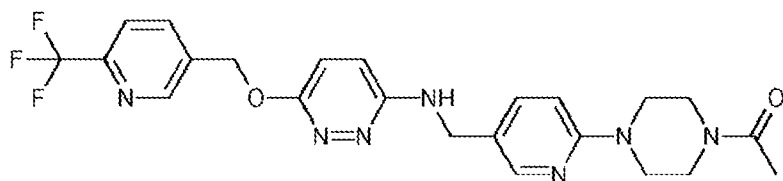


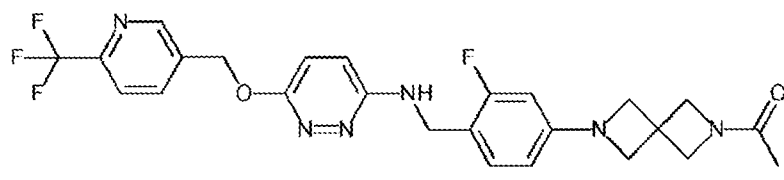
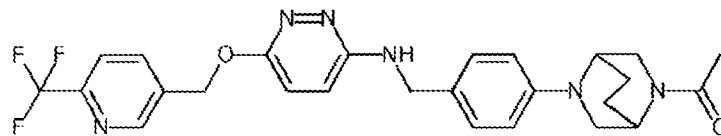
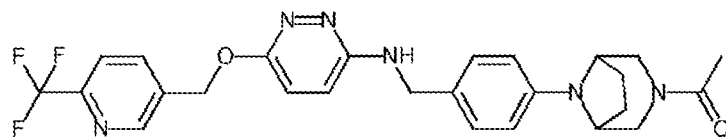
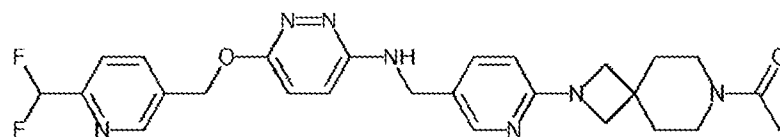
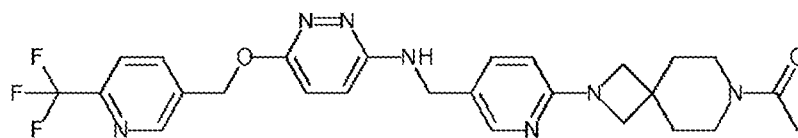
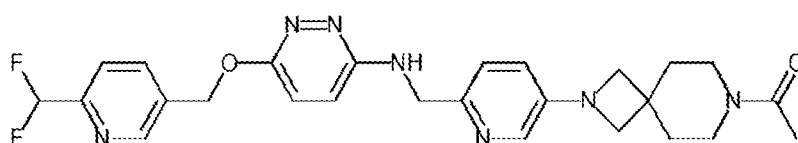
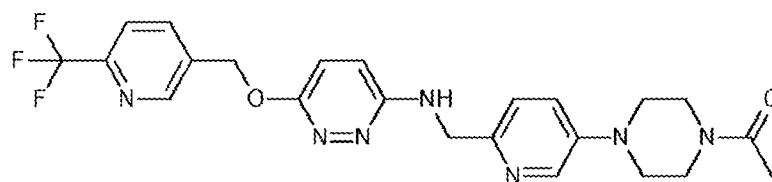
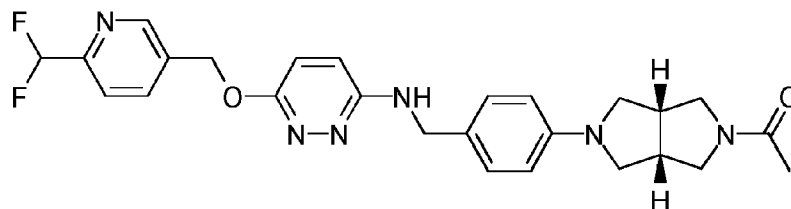
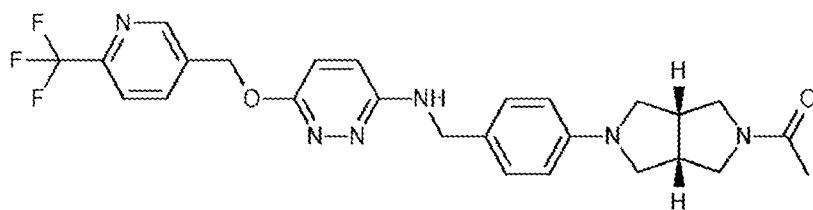
y los sustituyentes A y K están definidos tal como en cualquiera de las realizaciones anteriores.

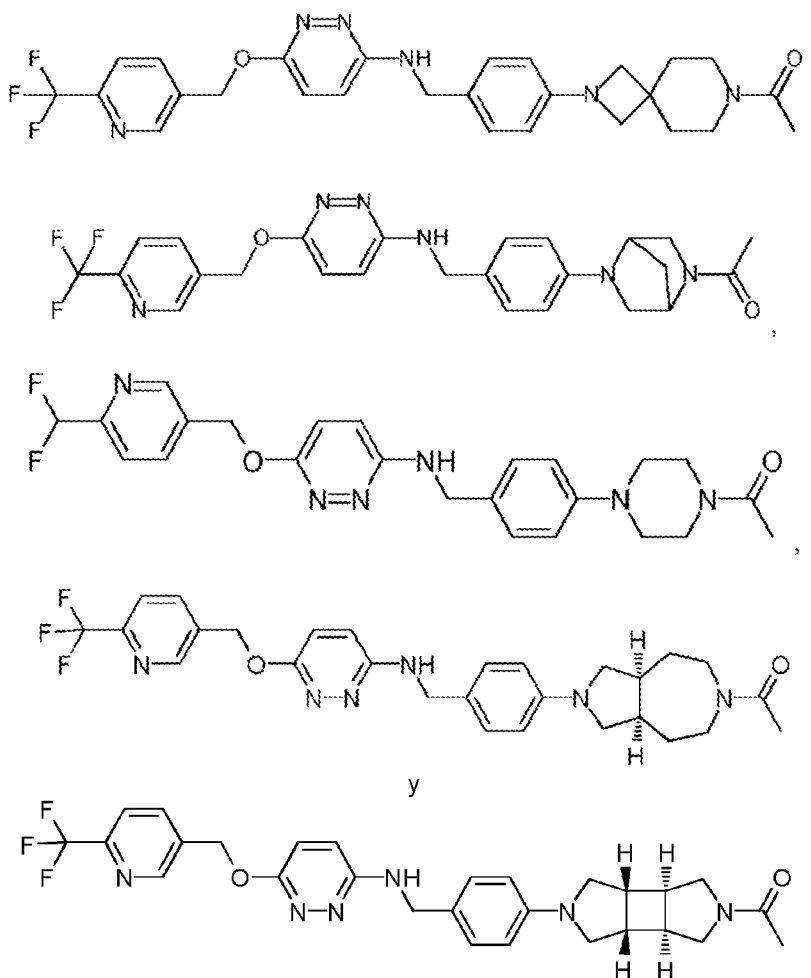
Resulta preferente un compuesto de fórmula (I), según la de la presente invención, seleccionado del grupo que consiste en:











Una realización adicional se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

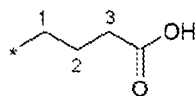
Una realización adicional se refiere a un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la utilización como un medicamento.

Términos y definiciones utilizados

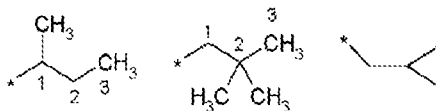
Los términos no definidos específicamente en la presente memoria deben recibir los significados que les daría el experto en la materia a la luz de la exposición y el contexto. Sin embargo, tal como se utiliza en la especificación, a menos que se especifique lo contrario, los términos siguientes presentan el significado indicado y se siguen las convenciones siguientes.

En los grupos, radicales o fracciones definidos posteriormente, el número de átomos de carbono con frecuencia se especifica precediendo al grupo, por ejemplo, «alquilo C₁₋₆» significa un grupo o radical alquilo que presenta entre 1 y 6 átomos de carbono. En general, en grupos como HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, el experto en la materia puede conocer los puntos de unión de radical a la molécula a partir de las valencias libres del grupo mismo. Para grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión de radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilo C₁₋₃" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, estando este último unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente. En el caso de que se ilustre un compuesto de la presente invención en forma de un nombre químico y como una fórmula, en el caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula. Puede utilizarse un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central según está definida. La numeración de los átomos de un sustituyente se inician con el átomo que está más próximo al centro o al grupo al que está unido el sustituyente.

Por ejemplo, la expresión «grupo 3-carboxipropilo» representa el sustituyente siguiente:



en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos «1-metilpropilo-», 2,2-dimetilpropilo-» o «ciclopropilmetilo-» representan los grupos siguientes:



El asterisco puede utilizarse en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central según está definida.

El término «sustituido» tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituyen por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

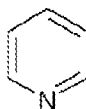
El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero seleccionado de entre 2, 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4 o 6, solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo C₁₋₅ comprende los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

El término "halógeno" denota cloro, bromo, yodo y flúor. El término «halo» añadido a un grupo «alquilo», «alquileo» o «cicloalquilo» (saturado o insaturado) es un grupo alquilo o cicloalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de halógeno seleccionado de entre flúor, cloro y bromo, preferentemente flúor y cloro; resulta particularmente preferente el flúor. Entre los ejemplos se incluyen: H₂FC-, HF₂C- y F₃C-.

El término «fenilo» se refiere al radical del anillo siguiente:



El término «piridinilo» se refiere al radical del anillo siguiente:



El término «piridazina» se refiere al anillo siguiente:



El término «oxetanilo» se refiere al anillo siguiente:



A menos que se indique específicamente, en toda la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado comprenderá tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriormente indicados en donde existen dichos isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos o solvatos libres de una sal del compuesto.

En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos conocidos por el experto en la materia, p. ej., mediante separación de mezclas correspondientes, mediante la utilización de materiales de partida estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva. Es bien conocido de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante la síntesis, p. ej., a partir de materiales de partida ópticamente activos, y/o mediante la utilización de reactivos quirales.

Los compuestos enantioméricamente puros de la presente invención o intermediarios pueden prepararse mediante síntesis asimétrica, por ejemplo mediante preparación y posterior separación de compuestos diastereoméricos apropiados o intermediarios, los cuales pueden separarse mediante métodos conocidos (p. ej., mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o mediante la utilización de reactivos quirales, tal como materiales de partida quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

Además, es conocido por el experto en la materia cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tal como mediante separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes en fases estacionarias quirales, o mediante resolución de una mezcla racémica utilizando un agente de resolución apropiado, p. ej., mediante la formación de sal diastereomérica del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, la posterior resolución de las sales y la liberación del compuesto deseado a partir de la sal; o mediante derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, la posterior separación de diastereómero y la eliminación del grupo auxiliar quiral; o mediante resolución cinética de un racemato (p. ej., mediante resolución enzimática); mediante cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos bajo condiciones adecuadas, o mediante cristalización (fraccionada) a partir de un solvente adecuado en la presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se utiliza en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de administración que resultan, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuadas para la utilización sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer, en los que el compuesto parental forma una sal o un complejo con un ácido o una base. Entre los ejemplos de ácidos que forman una sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto parental que contiene una fracción básica se incluyen ácidos minerales u orgánicos, tales como ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

Entre los ejemplos de cationes y bases que forman una sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto parental que contiene una fracción ácida se incluyen Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-arginina, 2,2'-iminobis-etanol, L-lisina, N-metil-D-glucamina o tris(hidroximetil)-aminometano.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas ácida o básica libre de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de ácidos aparte de los mencionados anteriormente que resultan útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (p. ej., sales trifluoroacetato) también comprenden una parte de la presente invención.

Ensayos biológicos

Se determinó la actividad biológica de los compuestos mediante los métodos siguientes:

Ensayo A: Ensayo bioquímico de ATX

Se suplementó ATX recombinante 5 nM (Cayman Chemicals) con tampón Tris 50 mM (pH 8,0) que contenía KCl 3 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, NaCl 0,14 mM y albúmina de suero bovino al 0,1 %. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se sometieron a ensayo en el intervalo de entre 0,1 nM y 10 μM . Se inició la reacción enzimática (22,5 μl) mediante la adición de 2,5 μl de LPC 18:1 10 μM (Avanti Lipids, Alabaster, AL, EE. UU.). Tras una incubación de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 μl de agua que contenía LPA 20:4 500 nM como patrón interno y 100 μl de 1-butano para extraer el LPA. Seguidamente, se centrifugaron las placas a

4000 rpm, a 4 °C durante 2 min. La fase de butanol superior resultante se utilizó directamente para la inyección en un sistema RapidFire (Agilent).

El automuestreador RapidFire se acopló a una bomba binaria (Agilent 1290) y un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá). Este sistema se dotó de un bucle de 10 µl, un cartucho HILIC DE 5-µL Waters Atlantis (Waters, Elstree, Reino Unido), acetonitrilo al 90 % que contenía acetato amónico 10 mM como eluyente A y acetonitrilo al 40 % que contenía acetato amónico 10 mM como eluyente B. Para más información ver (Bretschneider et al., SLAS Discovery, 2017). 1 La EM se operó en modo negativo con una temperatura de la fuente de 550 °C, gas de cortina=35, gas 1=65 y gas 2=80. Se determinaron las transiciones y parámetros de EM siguientes (PD: potencial de desagrupación y EC: energía de colisión) para los LPA respectivos:

LPA 18:1 en 435,2/152,8, PD=-40, EC=-28 y LPA 20:4 en 457,2/152,8, PD=-100, EC=-27).

Se realizó un seguimiento de la formación de LPA 18:1 y se evaluó como proporción respecto a LPA 20:4.

Tabla 1: Datos biológicos para compuestos para la invención obtenidos en el Ensayo A.

Ejemplo	IC ₅₀ de LPA ATX humana [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ de LPA ATX humana [nM]
1.1	3,4	2.12	3,5
1.2	2,9	2.13	4,0
1.3	1,5	2.14	4,4
1.4	3,3	2.15	2,2
1.5	3,9	2.16	10,4
1.6	6,5	2.17	5,2
1.7	1,6	2.18	9,2
2.1	2,3	2.19	2,4
2.2	3,0	2.20	2,9
2.3	2,2	2.21	2,4
2.4	1,9	2.22	6,2
2.5	2,5	2.23	3,9
2.6	1,8	3	2,9
2.7	1,9	4	8,6
2.8	2,0	5	7,0
2.9	3,7	-	-
2.10	1,8	-	-
2.11	3,8	-	-

Tabla 2: Datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplos 2 y 12 en el documento n.º WO2014/139882) obtenidos en el Ensayo A.

Ejemplo en el documento n.º WO2014/139882	IC ₅₀ de LPA ATX humana [nM]
2	5
12	2

Tabla 3: Datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplo 18 en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) tal como se ha obtenido en el Ensayo A.

Ejemplo en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	IC ₅₀ de LPA ATX humana [nM]
19	2,2

Ensayo B: Ensayo de ATX en sangre completa

Se suplementaron 45 µl de sangre completa humana con 5 µl del compuesto de ensayo, se disolvieron en solución salina tamponada con fosfato (intervalo de concentraciones: 0,12 nM a 100 µM). Dicha mezcla se incubó durante 1 h a 37 °C y se detuvo mediante la adición de 100 µl de tampón de hidrogenofosfato disódico 40 mM que contenía ácido cítrico 30 mM (pH 4) y LPA 17:0 1 µM (patrón interno). Se extrajo el LPA mediante la adición de 500 µl de 1-butanol, seguido de una centrifugación de 10 min a 4000 rpm, a 4 °C. A partir del sobrenadante orgánico resultante se transfirió una alícuota de 200 µl a una placa de 96 pocillos profundos y se transfirió a la medición de EM/EM basada en RapidFire

El automuestreador RapidFire se acopló a una bomba binaria (Agilent 1290) y un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá). Este sistema se dotó de un bucle de 10 µl, un cartucho HILIC de 5 µl Waters Atlantis (Waters, Elstree, Reino Unido), acetonitrilo al 90 % que contenía acetato amónico 10 mM como eluyente A y acetonitrilo al 40 % que contenía acetato amónico 10 mM como eluyente B. Para más información ver (Bretschneider et al., SLAS Discovery, 2017, 22, 425-432). La EM se operó en modo negativo con una temperatura de la fuente de 550 °C, gas de cortina=35, gas 1=65

y gas 2=80. Se determinaron las transiciones y parámetros de EM siguientes (PD: potencial de desagrupación y EC: energía de colisión) para los LPA respectivos: LPA 18:2 en 433,2/152,8, PD=-150, EC=-27 y LPA 17:0 en 423,5/152,8, PD=-100.

Se realizó un seguimiento de la formación de LPA 18:2 y se evaluó como proporción respecto a LPA 17:0.

Tabla 4: Datos biológicos para compuestos para la invención obtenidos en el Ensayo B.

Ejemplo	IC ₅₀ de LPA en sangre completa humana [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ de LPA en sangre completa humana [nM]
1.1	1,7	2.12	4,3
1.2	1,0	2.13	4,1
1.3	1,6	2.14	2,8
1.4	2,8	2.15	9,3
1.5	2,0	2.16	5,1
1.6	8,7	2.17	3,5
1.7	12,4	2.18	4,1
2.1	4,7	2.19	2,0
2.2	4,7	2.20	3,7
2.3	4,4	2.21	1,4
2.4	6,8	2.22	3,9
2.5	4,0	2.23	3,6
2.6	3,2	3	1,9
2.7	7,0	4	7,1
2.8	2,4	5	7,5
2.9	4,1	-	-
2.10	2,2	-	-
2.11	4,0	-	-

Tabla 5: Datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplos 2 y 12 en el documento n.º WO2014/139882) obtenidos en el Ensayo B.

Ejemplo en el documento n.º WO2014/139882	IC ₅₀ de LPA en sangre completa humana [nM]
2	370
12	50

Tabla 6: Datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplo 18 en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) tal como se ha obtenido en el Ensayo B.

Ejemplo en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	IC ₅₀ de LPA en sangre completa humana [nM]
19	29

Ensayo C: *in vivo*

La sustancia de ensayo se solubilizó en natrosol al 0,5 % suplementado con Tween-80 al 0,015 % para la aplicación oral en ratas a una dosis de 5 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre antes de la administración de compuesto y 8 horas después de la aplicación sobre hielo utilizando EDTA como agente de coagulación. Posteriormente, se preparó plasma mediante centrifugación y se almacenó hasta el análisis a -20 °C.

Los LPA de muestras de plasma se extrajeron mediante la utilización del procedimiento descrito por Scherer et al. (Clinical chemistry 2009, 55, 1218-22). Se mezclaron 35 µl de plasma heparinizada con 200 µl de tampón de hidrogenofosfato disódico 40 mM que contenía ácido cítrico 30 mM (pH 4) y LPA 17:0 1 µM (patrón interno). Posteriormente, se añadieron 500 µl de butanol y se sometieron a agitación vigorosa durante 10 min. Se centrifugaron muestras posteriormente a 4000 rpm, a 4 °C durante 10 min. Se transfirieron 500 µl de la fase orgánica superior a una placa de 96 pocillos profundos nueva y se evaporaron con un flujo de nitrógeno suave de 15 psi durante 45 min. El residuo resultante se disolvió en 100 µl de etanol antes del análisis de CL-EM.

Método de CL-EM para el análisis de muestras *in vivo*

Un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá) se dotó de un sistema de CL Agilent 1290 (Agilent, Santa Clara, CA), un automuestreador CTC y una columna de CL Atlantis 50x2,1 mm HILIC de 3 µm (Waters, Elstree, Reino Unido). El eluyente A contenía ácido fórmico al 0,2 % y formato amónico 50 mM en agua, mientras que el eluyente B consistía en ácido fórmico al 0,2 % en acetonitrilo. El gradiente de CL partía de 95 % de solvente B y se reducía en 1,5 min a 75 % y en 0,2 min a 50 % de solvente B, con un incremento adicional del caudal de 500 a 700 µl·min⁻¹. A los 1,8 min,

el solvente B se restableció a 95 % y se mantuvo constante durante 0,7 min para el reequilibrado de la columna. Se realizó un seguimiento de las especies de LPA siguientes (PD: potencial de desagrupación y EC: energía de colisión): LPA 16:0 en 409,2/152,8, PD=-150, EC=-28; LPA 18:0 en 437,3/152,8, PD=-60, EC=-28; LPA 18:1 en 435,2/152,8, PD=-40, EC=-28; LPA 18:2 en 433,2/152,8, PD=-150, EC=-28; LPA 20:4 en 457,2/152,8, PD=-100, EC=-29 y LPA 17:0 en 423,5/152,8, PD=-100, EC=-36. Se calculó el agotamiento de LPA en porcentaje basándose en los niveles basales de LPA antes de la aplicación de compuesto de ensayo. La suma de LPA se refiere a las especies 16:0; 18:0; 18:1; 18:2 y 20:4

Tabla 7: Datos biológicos para compuestos para la invención obtenidos en el Ensayo C.

Ejemplo	Reducción de LPA a las 8 h [%]
1.1	96,5
1.2	96,7
2.2	94,1
2.5	95,9
2.12	94,6
3	99,9

Tabla 8: Datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplos 2 y 12 en el documento n.º WO2014/139882) obtenidos en el Ensayo C.

Ejemplo	Reducción de LPA a las 8 h [%]
2	58,1
12	60,3

Tabla 9: Datos biológicos para compuestos de la técnica anterior (Ejemplo 19 en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) tal como se han obtenido en el Ensayo C.

Ejemplo	Reducción de LPA a las 8 h [%]
19	40,7

Método de tratamiento

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) que resultan útiles en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad y/o afección asociada o modulada por ATX y/o la actividad biológica de LPA, incluyendo, aunque sin limitación, el tratamiento y/o la prevención de afecciones inflamatorias, enfermedades fibróticas, afecciones del sistema respiratorio, afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares y cardiovasculares, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, colestasis y otras formas de prurito crónico, y rechazo agudo y crónico del trasplante de órgano y afecciones del sistema nervioso. Los compuestos de fórmula general (I) resultan útiles para la prevención y/o el tratamiento de afecciones inflamatorias, incluyendo, aunque sin limitación, síndrome de Sjögren, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma crónico; enfermedades fibróticas, incluyendo aunque sin limitación, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), incluyendo las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (EPIFP), tales como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y ES-EPI, fibrosis miocárdica y vascular de la enfermedad pulmonar intersticial familiar, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedad vascular del colágeno, incluyendo la esclerosis sistémica (ES) y la peritonitis encapsulante; afecciones del sistema respiratorio, incluyendo, aunque sin limitación, enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferente etiología, incluyendo la fibrosis inducida farmacológicamente iatrogénica, fibrosis inducida ocupacional y/o medioambiental, enfermedades sistémicas y vasculitis, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad); afecciones renales, incluyendo, aunque sin limitación, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, incluyendo la enfermedad renal de estadio terminal (ERET), esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía de IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas, así como rechazo del trasplante renal agudo y crónico; condiciones hepáticas, incluyendo, aunque sin limitación, cirrosis hepática, congestión hepática, enfermedad hepática colestásica, incluyendo prurito, colangitis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo del trasplante hepático agudo y crónico; afecciones vasculares, incluyendo, aunque sin limitación, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica, así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células mioíntimas hinchadas circundada por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), disfunción endotelial; afecciones cardiovasculares, incluyendo, aunque sin limitación, síndrome coronario agudo, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, ictus y otros daños vasculares; cáncer y metástasis del cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, retinopatía proliferativa y no proliferativa (diabética), degeneración macular asociada a la edad (DMAE) seca y húmeda, edema macular, oclusión arterial/venosa central, lesión traumática, glaucomas; afecciones metabólicas, incluyendo, aunque sin limitación, obesidad, dislipemia y diabetes; afecciones del sistema nervioso, incluyendo, aunque sin limitación, dolor

neuropático, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, neuroinflamación (por ejemplo, astrogliosis), neuropatías periféricas y autonómicas (diabéticas).

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para la utilización como medicamento.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección asociada o modulada por ATX y/o la actividad biológica de LPA.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección asociada o modulada por ATX y/o la actividad biológica de LPA, incluyendo, aunque sin limitación, afecciones inflamatorias, enfermedades fibróticas, afecciones del sistema respiratorio, afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares y cardiovasculares, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, colestasis y otras formas de prurito crónico y rechazo del trasplante de órgano agudo y crónico y afecciones del sistema nervioso.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de afecciones inflamatorias, incluyendo, aunque sin limitación, síndrome de Sjögren, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma crónico; enfermedades fibróticas, incluyendo aunque sin limitación, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), incluyendo las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (EPIFP), tales como la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y ES-EPI, fibrosis miocárdica y vascular de la enfermedad pulmonar intersticial familiar, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedad vascular del colágeno, incluyendo la esclerosis sistémica (ES) y la peritonitis encapsulante; afecciones del sistema respiratorio, incluyendo, aunque sin limitación, enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferente etiología, incluyendo la fibrosis inducida farmacológicamente iatrogénica, fibrosis inducida ocupacional y/o medioambiental, enfermedades sistémicas y vasculitis, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad); afecciones renales, incluyendo, aunque sin limitación, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, incluyendo la enfermedad renal de estadio terminal (ERET), esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía de IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas, así como rechazo del trasplante renal agudo y crónico; condiciones hepáticas, incluyendo, aunque sin limitación, cirrosis hepática, congestión hepática, enfermedad hepática colestásica, incluyendo prurito, colangitis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo del trasplante hepático agudo y crónico; afecciones vasculares, incluyendo, aunque sin limitación, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica, así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células mioíntimas hinchadas circundada por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), disfunción endotelial; afecciones cardiovasculares, incluyendo, aunque sin limitación, síndrome coronario agudo, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, ictus y otros daños vasculares; cáncer y metástasis del cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, retinopatía proliferativa y no proliferativa (diabética), degeneración macular asociada a la edad (DMAE) seca y húmeda, edema macular, oclusión arterial/venosa central, lesión traumática, glaucomas; afecciones metabólicas, incluyendo, aunque sin limitación, obesidad, dislipemia y diabetes; afecciones del sistema nervioso, incluyendo, aunque sin limitación, dolor neuropático, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, neuroinflamación (por ejemplo, astrogliosis), neuropatías periféricas y autonómicas (diabéticas).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) para la utilización en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula general (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones anteriormente mencionados.

En un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y afecciones anteriormente mencionados, en el que el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) en un ser humano.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula (I) resultarán evidentes para el experto ordinario en la materia y entre ellas se incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobres, inyectables, inhalables y polvos, etc.

Pueden obtenerse comprimidos adecuados, por ejemplo, mediante la mezcla de uno o más compuestos según la fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, portadores, desintegrantes, adyuvantes, surfactantes, ligantes y/o lubricantes.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos según la presente invención pueden combinarse con otras opciones de tratamiento que es conocido que se utilizan en la técnica, de manera que por lo menos dos compuestos activos en cantidades eficaces se utilizan para tratar una indicación para la que la presente invención resulta útil simultáneamente. Aunque la terapia de combinación preferentemente incluye la administración de dos compuestos activos en el paciente simultáneamente, no resulta necesario que los compuestos se administren en el paciente simultáneamente, aunque estarán presentes en el paciente simultáneamente cantidades eficaces de los compuestos individuales. Los compuestos según la presente invención pueden administrarse con una o más parejas de combinación, tal como se indica de otro modo en la presente memoria.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones anteriores, caracterizados porque el compuesto de fórmula (I) se administra además del tratamiento con una o más moléculas antiinflamatorias de la lista que consiste en moduladores de IL6, moduladores anti-IL6R y moduladores de JAKi de IL13-IL-4. Según otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se administra además del tratamiento con una o más moléculas antifibróticas de la lista que consiste en agonistas de CB2, moduladores de TGF, moduladores de FGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de PDGFR, moduladores de FGF, moduladores de integrina $\alpha\beta6$, anticuerpos anti-CTGF, inhibidores de ROCK2, rhPTX-2 (pentaxina-2), inhibidores de JNK1, inhibidores de LOXL2, inhibidores de galectina-3, inhibidores de MK2, inhibidores de la ruta de Wnt, inhibidores de TGFR, moduladores de PDE4, inhibidores de TRPA1 y moduladores de microARN.

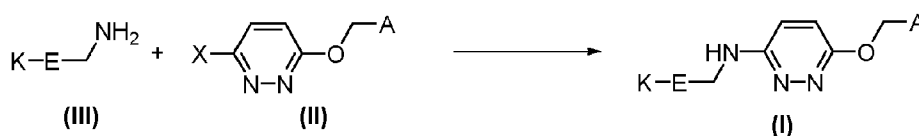
Según otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se administra además de nintedanib.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se administra además de pirfenidona.

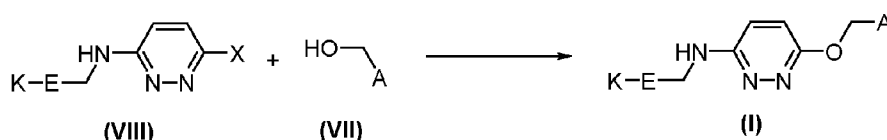
PREPARACIÓN

Los compuestos según la presente invención pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis que son conocidos por el experto en la materia y se describen en la literatura de la síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen análogamente a los métodos de preparación explicados más completamente después en la presente memoria, en particular tal como se describe en la sección experimental.

Los procedimientos generales para preparar los compuestos según la invención resultarán evidentes para el experto en la materia estudiando los esquemas siguientes. Pueden prepararse materiales de partida mediante métodos que se describen en la literatura o en la presente memoria, o pueden prepararse de una manera análoga o similar. Cualesquiera grupos funcionales en los materiales de partida o compuestos intermedios pueden protegerse utilizando grupos protectores convencionales. Dichos grupos protectores pueden cortarse nuevamente en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción utilizando métodos que resultarán familiares al experto en la materia.



Pueden prepararse compuestos de fórmula general (I) mediante reacciones de Buchwald mediadas por paladio o reacciones de Ullmann mediadas por cobre de halogenuros o triflatos (II) de piridazinilo con aminas (III), en donde X es un grupo saliente que, por ejemplo, denota Cl, Br, I o OTf (triflato).



Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse alternativamente mediante reacciones de Buchwald mediadas por paladio o reacciones de Ullmann mediadas por cobre de halogenuros o triflatos (VIII) de piridazinilo con alcoholes (VII), en donde X es un grupo saliente que, por ejemplo, denota Cl, Br, I o OTf (triflato).

Ejemplos

Parte experimental

Los Ejemplos a continuación pretenden ser ilustrativos de la presente invención sin ser restrictivos de la misma. Las

expresiones «temperatura ambiente» y «temperatura ambiental» se utilizan intercambiamente y designan una temperatura de aproximadamente 20 °C.

Abreviaturas:

9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonano
aq.	acuoso
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
Brett Phos	2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo
Brett Phos Pd G3	metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II)
°C	grados centígrados
CDI	carbonyldiimidazol
CO	monóxido de carbono
conc.	concentrado
CPHOS Pd G3	metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(<i>N,N</i> -dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
CuI	yoduro de cobre (I)
Cy	ciclohexano
d	día
DCM	diclorometano
DIPE	éter diisopropílico
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EE	acetato de etilo
EM-IEP:	espectrometría de masas-ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej.	ejemplo
eq.	equivalente
g	gramo
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3	metanosulfonato de {(R)-1-[(Sp)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilid- <i>tert</i> -butilfosfina}[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KH ₂ PO ₄	dihidrogenofosfato potásico
KHSO ₄	hidrogenosulfato potásico
LiBH ₄	borohidruro de litio
L	litro
L-Selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
M	peso molar / g/mol
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
mg	miligramo
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto
ml	mililitro
mmol	milimol
N	1 mol/l
NaB(OAc) ₃ H	triacetoxiborohidruro sódico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOAc	acetato sódico

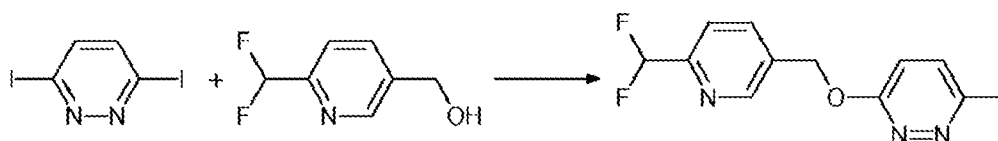
NaOH	hidróxido sódico
NaOtAm	terc-pentaóxido sódico
NaOtBu	terc-butóxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NEt ₃	triethylamina
NH ₄ Cl	cloruro amónico
NH ₄ OH	hidróxido amónico
NMP	N-metil-2-pirrolidona
n.º	número
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidén-acetona)dipaladio(0)
Pd/C	paladio sobre carbón activado
psi	libras por pulgada cuadrada
PTK	cartucho de transferencia de fase
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C)
Rt	tiempo de retención
paladaciclo RUPHOS	aducto de éter cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-metil-t-butílico
sat.	saturado
CFS	cromatografía de fluidos supercríticos
tBME	éter <i>terc</i> -butilmetílico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
% en vol.	porcentaje en volumen
XANTPHOS	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPHOS Pd G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)
X-Phos	(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo)

Preparación de compuestos de partida

Ejemplo I

Ejemplo I.1

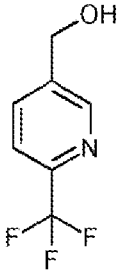
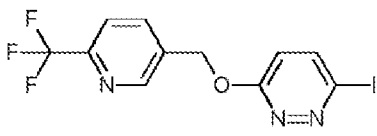
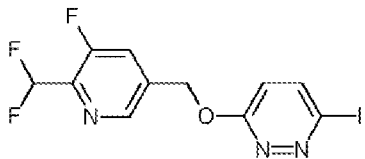
3-[[6-(Difluorometil)piridin-3-il]metoxi]-6-yodopiridazina



Se enfriaron a 0 °C 17,70 g (53,33 mmoles) de 3,6-diiodopiridazina (n.º CAS 20698-04-8) y 8,50 g (53,41 mmoles) de [6-(difluorometil)piridin-3-il]metanol (n.º CAS 946578-33-2) en 25 ml de THF y se añadieron 2,33 g (53,33 mmoles) de hidruro sódico (pureza: 55 %). La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (400 ml). Se filtró el precipitado, se lavó con agua y tBME y se secó a 50 °C al vacío durante la noche, proporcionando 17,50 g del producto.

C₁₁H₈F₂IN₃O (M=363,1 g/mol)
ESI-EM: 364 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,90 min (método A)

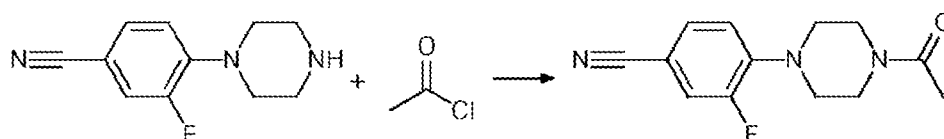
Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo I.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]
I.2			1,1 eq. NaH; 0 °C a TA	382/383/ 384 [M+H] ⁺	0,99 (B)
I.3	XII		1,0 eq. NaH; 0 °C a TA	382/383 [M+H] ⁺	1,00 (B)

Ejemplo II

Ejemplo II.1

4-(4-Acetilpiperazín-1-il)-3-fluorobenzonitrilo



A una solución de 0,40 g (1,95 mmoles) de 3-fluoro-4-piperazín-1-il-benzonitrilo (CAS n.º 182181-38-0) y 0,60 ml (4,30 mmoles) de trietilamina en 7 ml de DCM se añadieron 0,14 ml (1,95 mmoles) de cloruro de acetilo y la mezcla se sometió a agitación a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 0,09 ml (1,25 mmoles) de trietilamina y se sometió a agitación a TA durante 2 h. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con PTK y el solvente se evaporó bajo presión reducida, proporcionando 0,5 g del producto en bruto, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

C₁₃H₁₄FN₃O

ESI-EM:

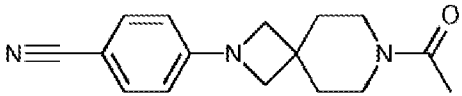
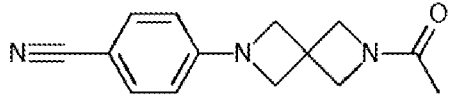
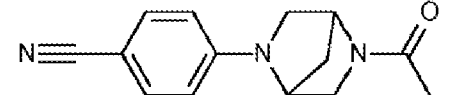
R_t (HPLC):

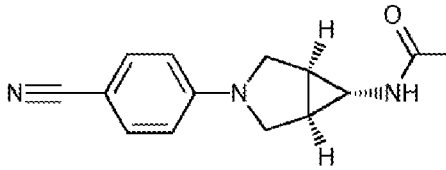
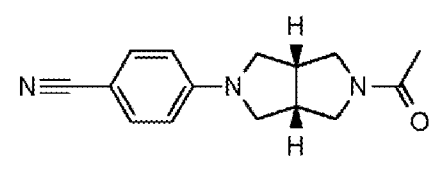
(M=247,3 g/mol)

248 [M+H]⁺

0,82 min (método B)

Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo II.1) descrito anteriormente:

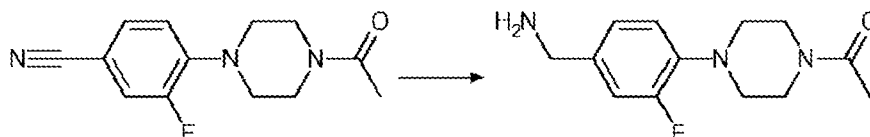
Ej.	Material(es) de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]
II.2	VI.1		3 eq NEt ₃ ; 1 h	270 [M+H] ⁺	0,87 (B)
II.3	VII.1		3 eq NEt ₃ ; 1 h; tratam. con sol. sat. de KHSO ₄ / NaHCO ₃	242 [M+H] ⁺	0,81 (B)
II.4	VI.2		3 eq NEt ₃ ; 1 h; lavado con solución de KH ₂ PO ₄	242 [M+H] ⁺	0,78 (B)

II.5	VI.4		3 eq NEt ₃ ; TA; 5,5 h	242 [M+H] ⁺	0,84 (E)
II.6	VI.5		3 eq DIPEA; 1,5 eq. cloruro de acetilo; 3 h; TA; tratamiento con sol. sat. de NaHCO ₃ / KHSO ₄ 1 M; purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gradiente DCM/MeOH= 100:1 a 90:10)	256 [M+H] ⁺	0,86 (B)

Ejemplo III

Ejemplo III. 1

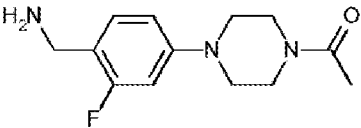
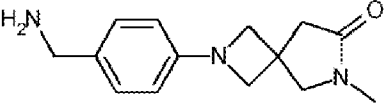
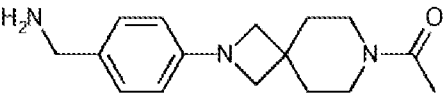
1-{4-[4-(Aminometil)-2-fluorofenil]piperazín-1-il}etán-1-ona

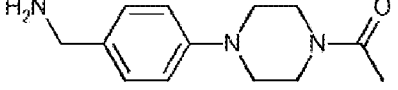
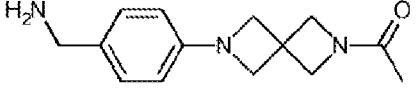
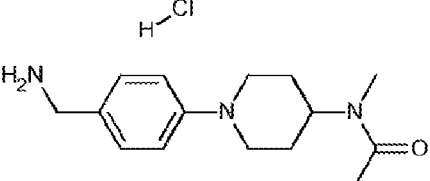
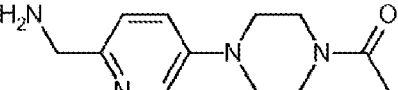
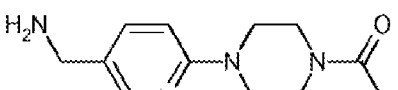
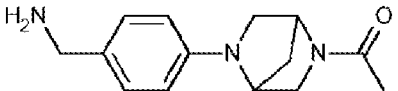
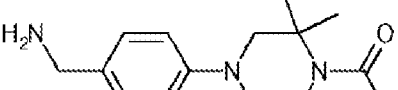


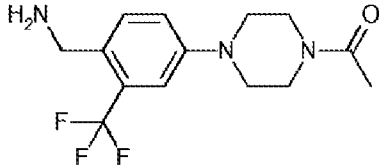
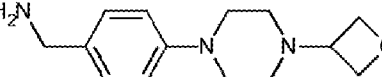
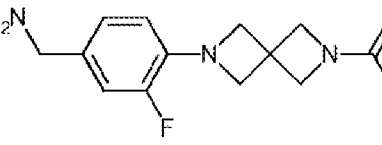
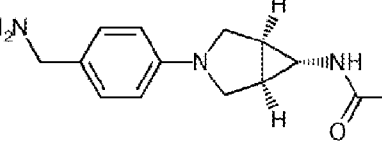
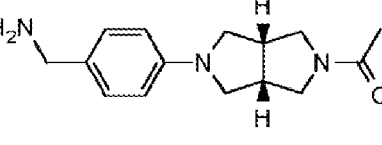
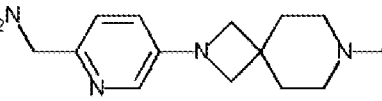
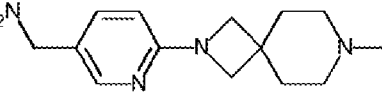
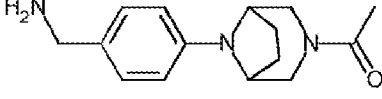
Una mezcla de 550 mg (2,22 mmoles) de 4-(4-Acetilpiperazín-1-il)-3-fluorobenzonitrilo (Ejemplo II. 1), 55,0 mg de níquel de Raney y 15 ml de amoníaco 7 N en MeOH se sometió a agitación bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante la noche, se filtró y se redujo al vacío, proporcionando 0,51 g del producto.

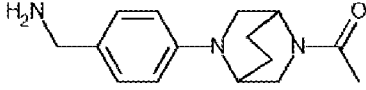
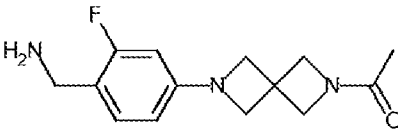
C₁₃H₁₈FN₃O (M=251,3 g/mol)
ESI-EM: 252 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,68 min (método A)

Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo III.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]
III.2	IV.1			252 [M+H] ⁺	0,69 (A)
III.3	V.1		3 h	229 [M+H- NH ₃] ⁺	0,65 (A)
III.4	II.2		3 h	257 [M+H- NH ₃] ⁺	0,72 (A)

III.5			40 °C; 48 h	217 [M+H- NH ₃] ⁺	0,45 (E)
III.6	II.3		3,5 h	283 [M+H- NH ₃] ⁺	0,56 (B)
III.7	V.4		producto precipi- tado con HCl en 1,4-dio- xano	262 [M+H] ⁺	0,69 (A)
III.8	IX.1		40 °C; purificado mediante HPLC	218 [M+H- NH ₃] ⁺	0,61 (A)
III.9	IX.2		40 °C; purificado mediante HPLC	218 [M+H- NH ₃] ⁺	0,63 (A)
III.10	II.4		TA; 20 h	229 [M- NH ₃] ⁺	0,58 (B)
III.11	X			262 [M+H] ⁺	0,67 (B)

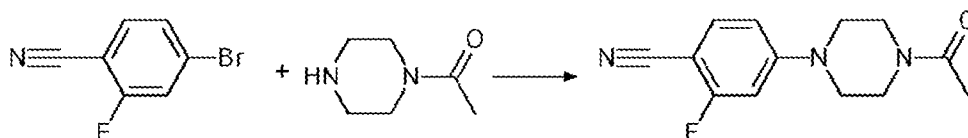
III.12	IV.2		1 d	302 [M+H] ⁺	0,68 (B)
III.13	V.7			248 [M+H] ⁺	0,21 (B)
III.14	V.8			247 [M+H- NH ₃] ⁺	0,68 (A)
III.15	II.5			229 [M+H- NH ₃] ⁺	0,58 (E)
III.16	II.6		50 mg de catalizador; 20 ml de NH ₃ 7 M/ MeOH; purificado mediante HPLC	260 [M+H- NH ₃] ⁺	0,67 (B)
III.17	X.3			275 [M+H] ⁺	0,63 (A)
III.18	X.4			275 [M+H] ⁺	0,66 (A)
III.19	X.5			260 [M+H] ⁺	0,71 (A)

III.20	X.6		260 [M+H] ⁺	0,72 (A)
III.21	X.8		264 [M+H] ⁺	0,70 (A)

Ejemplo IV

Ejemplo IV.1

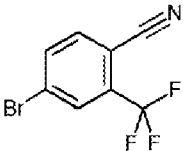
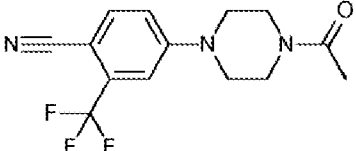
4-(4-Acetilpiperazín-1-il)-2-fluorobenzonitrilo



Una mezcla de 0,50 g (2,50 mmoles) de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (CAS n.º 105942-08-3), 0,32 g (2,50 mmoles) de 1-(piperazín-1-il)etán-1-ona (CAS n.º 13889-98-0), 1,63 g (5,00 mmoles) de carbonato de cesio y 0,05 g (0,06 mmoles) de XPhos Pd G3 (CAS n.º 1445085-55-1) en 2 ml de 1,4-dioxano se sometieron a agitación a 80 °C durante la noche. Se diluyó con agua. El sólido restante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo una atmósfera de aire, proporcionando 0,57 g del producto.

C₁₃H₁₄FN₃O (M=247,3 g/mol)
ESI-EM: 248 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,79 min (método A)

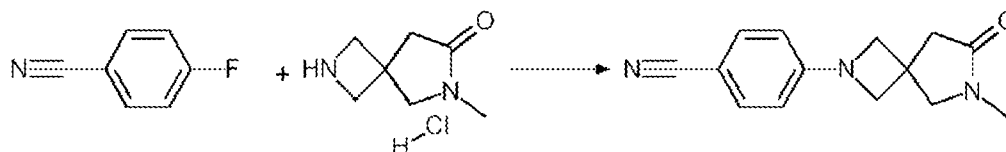
Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo IV.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]
IV.2			3 h; tratam.: extracción con DCM; purific. mediante cristaliza- ción con DIPE	298 [M+H] +	0,88 (B)

Ejemplo V

Ejemplo V.1

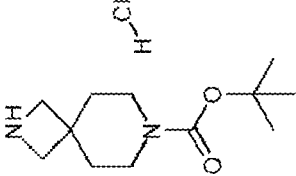
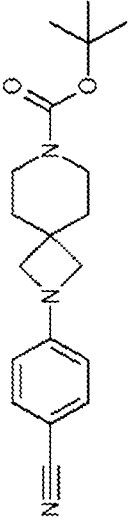
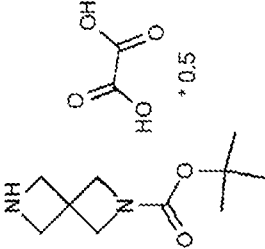
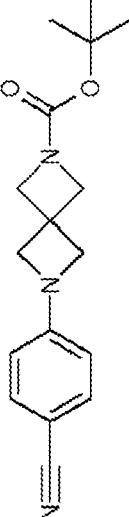
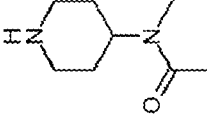
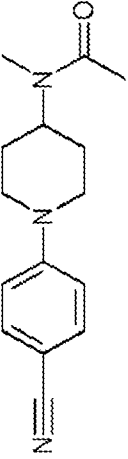
4-{6-Metil-7-oxo-2,6-diazaspiro[3.4]octán-2-il}benzonitrilo



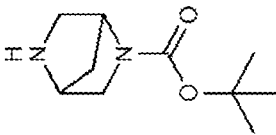
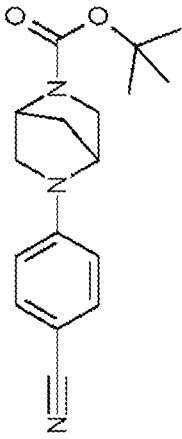
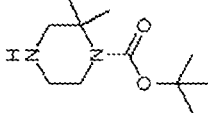
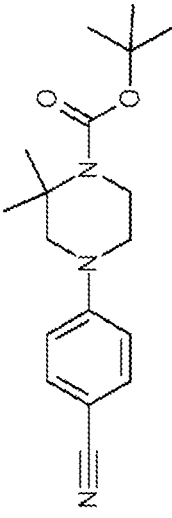
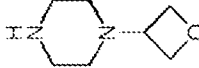
Se trataron 222 mg (1,81 mmoles) de 4-fluorobenzonitrilo (CAS n.º 1194-02-1) y 320 mg (1,81 mmoles) de hidrocloreto de 6-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octán-7-ona (CAS n.º 2097951-61-4) diluidos con 1,6 ml de DMSO, con 790 mg (5,62 mmoles) de K₂CO₃ y se sometieron a agitación a 120 °C durante 3 h y a TA durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C, rindiendo 340 mg del producto.

C₁₄H₁₅N₃O (M=241,3 g/mol)
ESI-EM: 242 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,79 min (método B)

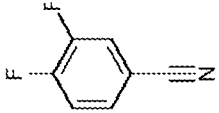
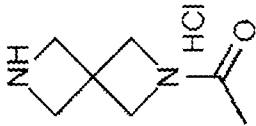
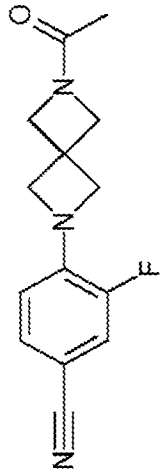
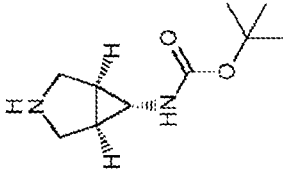
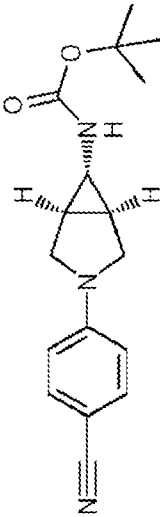
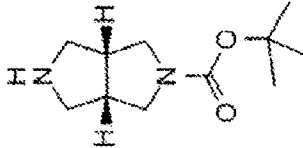
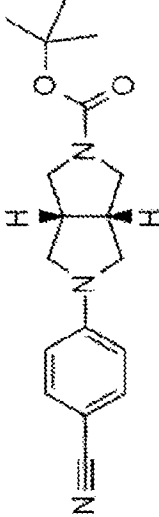
Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo V.1) descrito anteriormente:

Ej.	Materiales de partida	Estructura
V.2		
V.3		
V.4		

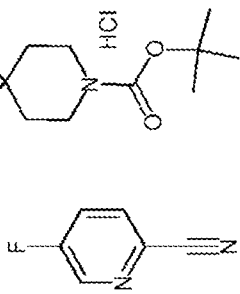
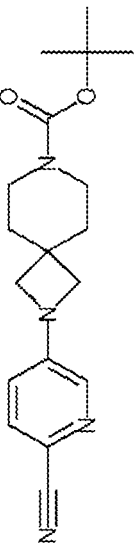
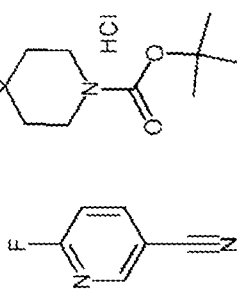
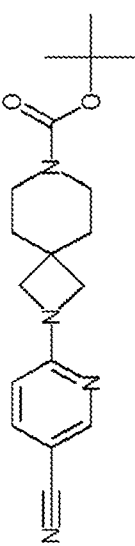
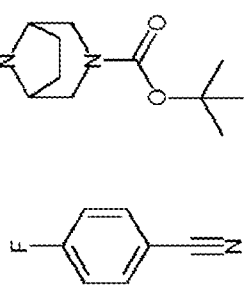
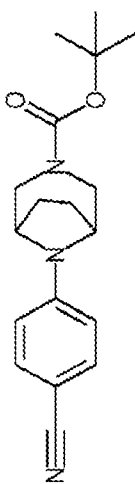
(continuación)

Ej.	Materiales de partida	Estructura
V.5		
V.6		
V.7		

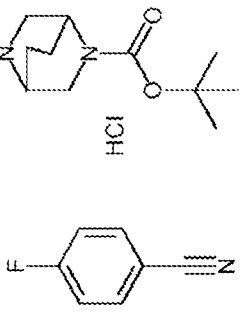
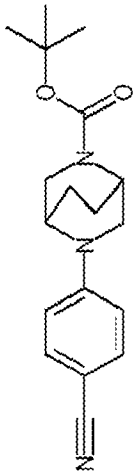
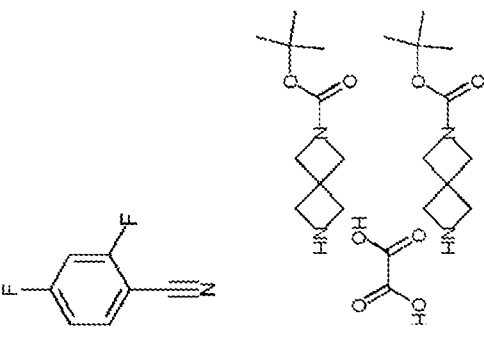
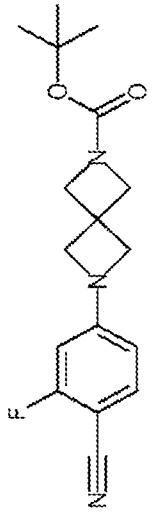
(continuación)

Ej.	Materiales de partida	Estructura
 V.8		
V.9		
V.10		

(continuación)

Ej.	Materiales de partida	Estructura
V.11		
V.12		
V.13		

(continuación)

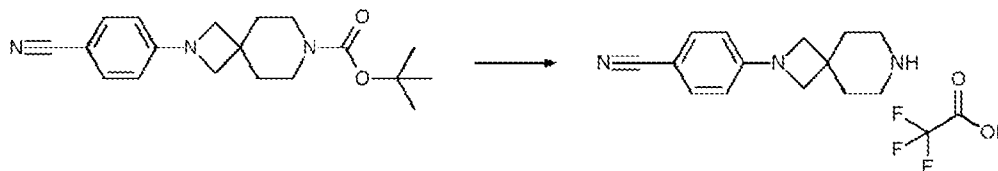
Ej.	Materiales de partida	Estructura
V.14		
V.15		

Ej.	Condiciones de reacción	EM-IEP:	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
V.2	3,1 eq. de K ₂ CO ₃ , 2 h	328 [M+H] ⁺	1,11 (B)
V.3	2,1 eq. de K ₂ CO ₃ , 2 h	300 [M+H] ⁺	1,06 (B)
V.4	1,5 eq. de K ₂ CO ₃ ; 2,5 h; tratamiento final: extracción con EtOAc	258 [M+H] ⁺	0,87 (B)
V.5	1,65 eq. de fluoruro; durante la noche	300 [M+H] ⁺	1,04 (B)
V.6	2,1 eq. de K ₂ CO ₃ ; durante la noche; tratamiento final: extracción con EtOAc	316 [M+H] ⁺	0,88 (A)
V.7	80 °C; extracción con agua/EtOAc; purificado mediante HPLC	244 [M+H] ⁺	0,62 min (B)
V.8	ACN; 50 °C; 1,5 h; tratamiento final: filtración y concentración	260 [M+H] ⁺	0,87 (B)
V.9	1,5 eq. de K ₂ CO ₃	300 [M+H] ⁺	1,02 (B)
V.10	2,1 eq. de K ₂ CO ₃	314 [M+H] ⁺	1,12 (B)
V.11	DIPEA; 50 °C; 1,5 h	329 [M+H] ⁺	1,04 (B)
V.12	DIPEA; 60 °C; 1,5 h	329 [M+H] ⁺	1,02 (B)
V.13	3 eq. de K ₃ PO ₄ ; NMP; 110 °C; 8 h; tratamiento final: extracción con agua/EE, purificación mediante HPLC	314 [M+H] ⁺	1,08 (B)
V.14	3 eq. de K ₃ PO ₄ ; NMP; 110 °C; 8 h; tratamiento final: extracción con agua/EE, purificación mediante HPLC	314 [M+H] ⁺	1,07 (B)
V.15	3 eq. de K ₂ CO ₃ ; tratamiento final: filtración, concentración y extracción con DCM	260 [M+H] ⁺	1,06 (A)

Ejemplo VI

Ejemplo VI. 1

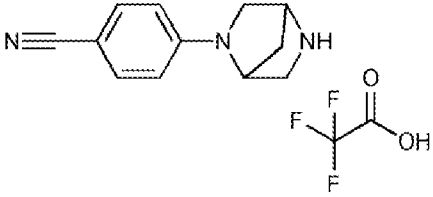
4-{2,7-Diazaspiro[3.5]nonán-2-il}benzonitrilo; ácido trifluoroacético

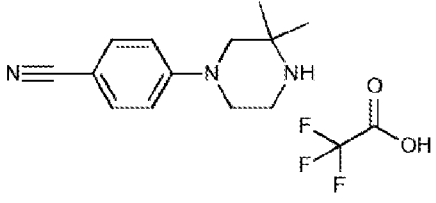
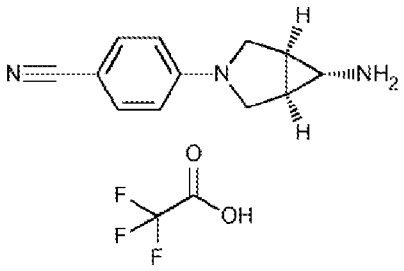
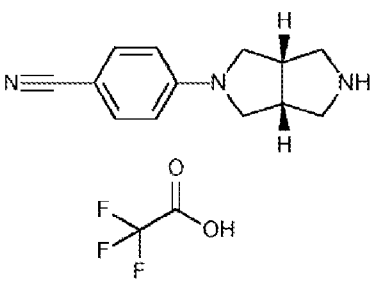
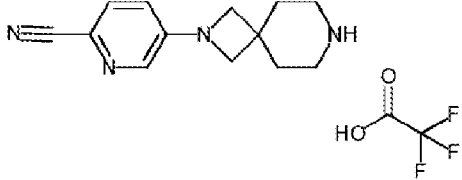
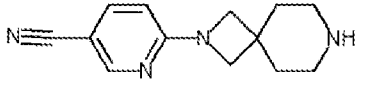


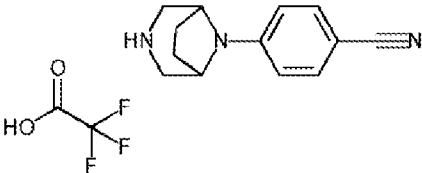
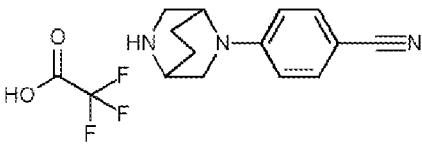
Se diluyeron 255 mg (0,78 mmoles) de 2-(4-cianofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-7-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo V.2) con 5 ml de DCM y se añadieron 300 µl (3,89 mmoles) de TFA. La mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 2 h y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 0,26 g del producto.

C₁₄H₁₇N₃·C₂HF₃O₂ (M=341,3 g/mol)
 ESI-EM: 228 [M+H]⁺
 R_t (HPLC): 0,69 min (método B)

Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo VI.1) descrito anteriormente:

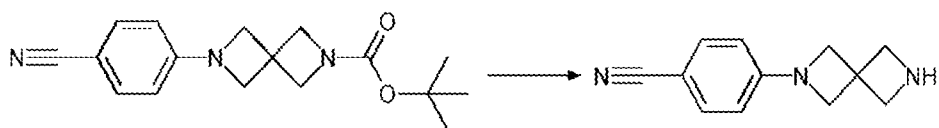
Ej.	Material de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]
VI.2	V.5		4 eq TFA	200 [M+H] ⁺	0,62 (B)

VI.3	V.6		8 eq TFA; durante la noche	216 [M+H] ⁺	0,84 (A)
VI.4	V.9		durante la noche	200 [M+H] ⁺	0,78 (A)
VI.5	V.10		sometido a agitación 1,5 h	214 [M+H] ⁺	0,70 (B)
VI.6	V.11		4h	229 [M+H] ⁺	0,75 (A)
VI.7	V.12		tratam.; adición de NaOH 4 M; extracción con DCM; secado con	229 [M+H] ⁺	0,71 (A)

			MgSO ₄ ; filtrado; evapo- ración		
VI.8	V.13		durante la noche	214 [M+H] ⁺	0,81 (A)
VI.9	V.14		durante la noche	214 [M+H] ⁺	0,80 (A)

Ejemplo VII

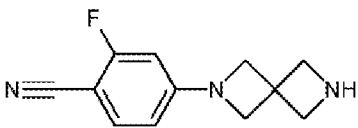
Ejemplo VII. 1

4-{2,6-Diazaspiro[3.3]heptán-2-il}benzonitrilo

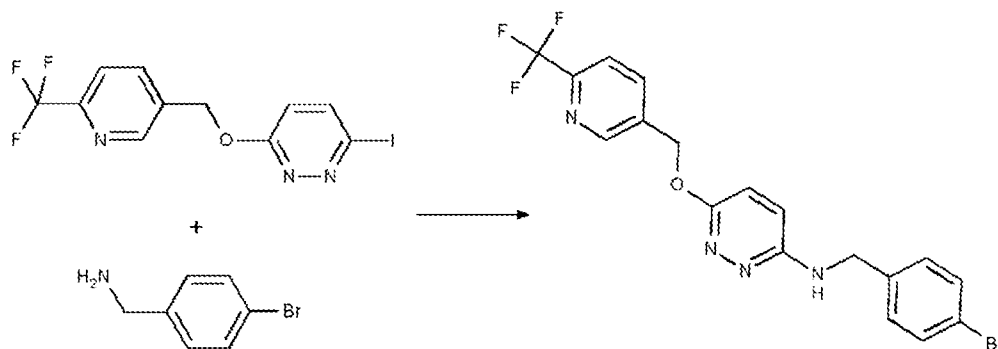
Una solución de 0,90 g (3,01 mmoles) de 6-(4-cianofenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo V.3) en 8 ml de ACN se trató con 1,14 g (6,01 mmoles) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y se sometió a agitación a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con solución sat. de NaHCO₃. Las capas orgánicas agrupadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 0,6 g del producto.

C₁₂H₁₃N₃ (M=199,3 g/mol)
ESI-EM: 200 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,62 min (método B)

Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo VII.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]
VII.2	V.15			218 [M+H] ⁺	0,83 (A)

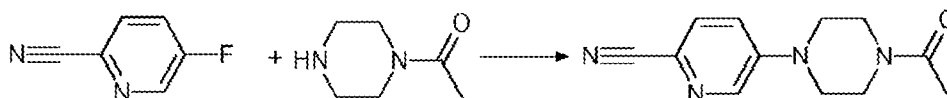
Ejemplo VIII

N-[(4-Bromofenil)metil]-6-[[6-(trifluorometil)piridín-3-il]metoxi]piridazín-3-amina

Se sometieron a agitación 1000 mg (2,62 mmoles) de 3-yodo-6-[[6-(trifluorometil)piridín-3-il]metoxi]piridazina (Ejemplo I.2), 586 mg (3,15 mmoles) de 4-bromobencilamina, 50 mg (0,26 mmoles) de yoduro de cobre, 88 mg (0,52 mmoles) de 2-(2-metil-1-oxopropil)ciclohexanona y 2,56 g (7,87 mmoles) de carbonato de cesio en 10 ml de DMF a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC, proporcionando 850 mg del producto.

C₁₈H₁₄BrF₃N₄O (M=439,2 g/mol)
ESI-EM: 439/441 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 1,08 min (método A)

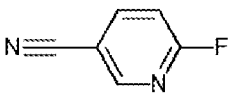
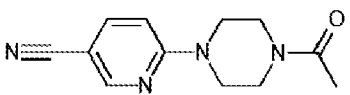
Ejemplo IX

Ejemplo IX.15-(4-Acetilpiperazín-1-il)piridín-2-carbonitrilo

Una mezcla de 250 mg (2,05 mmoles) de 5-fluoropiridín-2-carbonitrilo (CAS n.º 327056-62-2), 310 mg (2,46 mmoles) de 1-acetilpiperazina (CAS n.º 13889-98-0) y 700 µl (4,10 mmoles) de DIPEA en 3 ml de DMSO se sometió a agitación a 80 °C durante 45 min y se desactivó con solución semiconc. de NaCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas agrupadas se secaron mediante PTK y se concentraron al vacío, proporcionando 0,57 g del producto.

C₁₂H₁₄N₄O (M=230,3 g/mol)
ESI-EM: 231 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,67 min (método A)

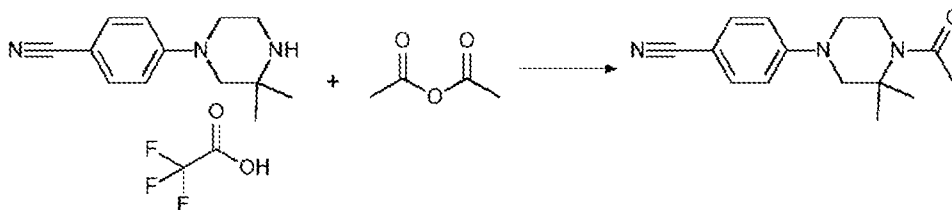
Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo IX.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material(es) de partida	Estructura	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método [min]
IX.2			231 [M+H] ⁺	0,72 (A)

Ejemplo X

Ejemplo X.1

4-(4-Acetil-3,3-dimetilpiperazín-1-il)benzonitrilo

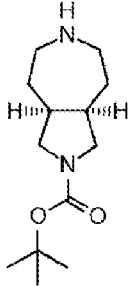
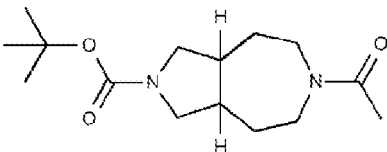
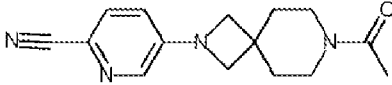
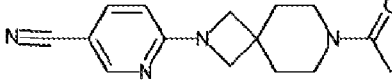
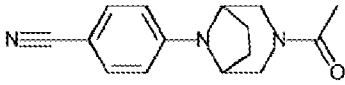


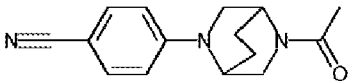
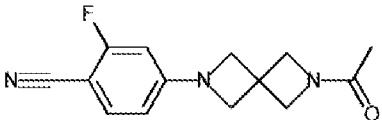
Se disolvieron 800 mg (1,21 mmoles) de ácido 4-(3,3-dimetilpiperazín-1-il)benzonitrilo-trifluoroacético (Ejemplo VI.3) en 3 ml de piridina y se añadieron 2,00 ml (21,2 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se introdujo en sol. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: DCM/MeOH=98:2 a 9:1), obteniendo el producto.

C₁₅H₁₉N₃O (M=257,3 g/mol)
ESI-EM: 258 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,85 min (método A)

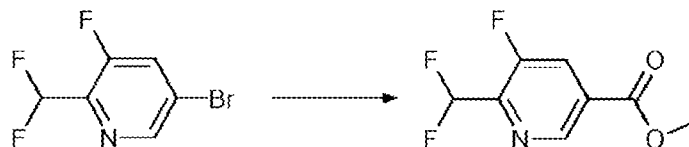
Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo X.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material(es) de partida	Estructura	Condiciones de reacción	EM-IEP	HPLC tiempo de retención (método) [min]

X.2			1,1 eq. de anhídrido acético; DCM	283 [M+H] ⁺	0,74 (A)
X.3	VI.6		2,7 eq. de anhídrido acético; TA; durante la noche; evaporación	271 [M+H] ⁺	0,76 (A)
X.4	VI.7		1,8 eq. de anhídrido acético; TA; durante la noche; evaporación	271 [M+H] ⁺	0,91 (A)
X.5	VI.8		1,2 eq. de anhídrido acético; 3 eq. de TEA; DCM; TA; durante la noche; tratam.: extracción con agua, ácido cítrico 1 M y amoníaco	256 [M+H] ⁺	0,81 (A)

			evapora- ción		
X.6	VI.9		1,1 eq. de anhídrido acético; 3 eq. de TEA; DCM; TA; durante la noche; tratam.: extracción con agua, ácido cítrico 1 M y amoníaco diluido; evapora- ción	256 [M+H] ⁺	0,80 (A)
X.8	VII.2		1,1 eq. de anhídrido acético; DCM; 3,5 h; TA; tratam.: purifica- ción mediante HPLC	260 [M+H] ⁺	0,96 (B)

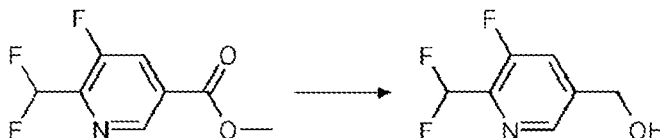
Ejemplo XI

5 6-(Difluorometil)-5-fluoropiridín-3-carboxilato de metilo

Se trataron 800 mg (3,54 mmoles) de 5-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina [preparados a partir de 5-bromo-3-fluoropiridín-2-carboxaldehído disponible comercialmente (1 eq.), CAS n.º 669066-93-7, mediante reacción con desoxoflúor (2 eq.) en DCM durante la noche] en 40 ml de MeOH con 154,8 mg (0,28 mmoles) de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 63,5 mg (0,28 mmoles) de acetato de paladio (II) y 1,5 ml (10,79 mmoles) de TEA. La mezcla de reacción se sometió a agitación bajo atmósfera de monóxido de carbono (5 bar) a 50 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío, proporcionando el producto. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente: Cy/EE=100:0 a 60:40), proporcionando 460 mg del producto.

$C_8H_6F_3NO_2$	(M=205,1 g/mol)
ESI-EM:	206 [M+H] ⁺
R _t (HPLC):	0,88 min (método B)

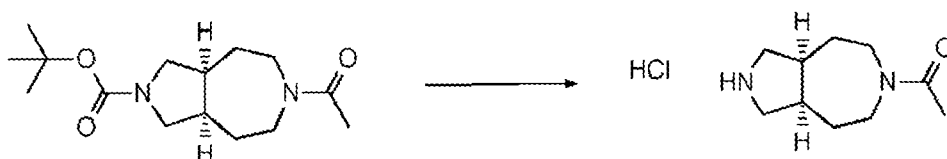
Ejemplo XII

[6-(Difluorometil)-5-fluoropiridín-3-il]metanol

Se trataron 98 mg (4,49 mmoles) de borohidruro de litio en 10 ml de THF con 460 mg (2,42 mmoles) de 6-(difluorometil)-5-fluoropiridín-3-carboxilato de metilo (Ejemplo XI) disueltos en 10 ml de THF bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 0,2 ml de MeOH y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M y tras la producción de gas, se evaporó el THF. Se basificó el residuo con NaOH 4 M y la solución acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó al vacío, proporcionando el producto. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente: Cy/EE=80:20 a 20:80), proporcionando 290 mg del producto.

$C_7H_6F_3NO$	(M=177,1 g/mol)
ESI-EM:	178 [M+H] ⁺
R _t (HPLC):	0,64 min (método B)

Ejemplo XIII

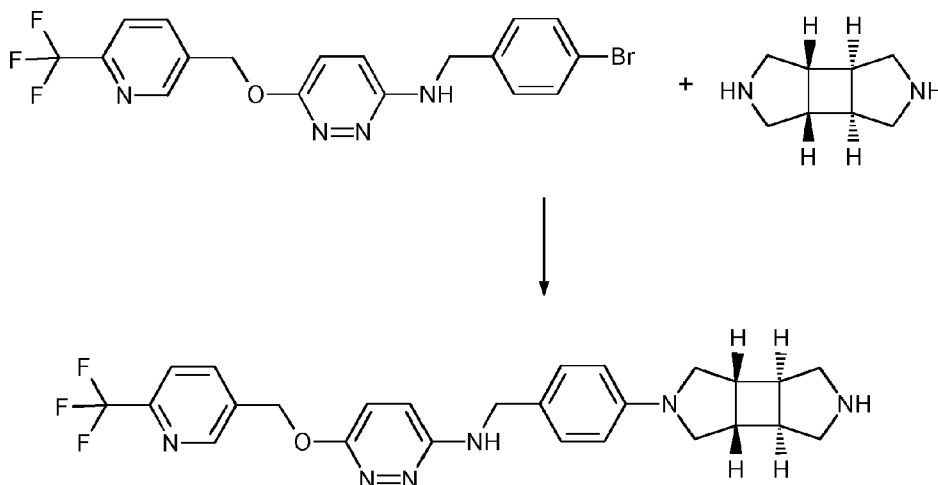
Hidrocloruro de 1-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepín-6-il]etán-1-ona

Se diluyeron 2,64 g (9,3 mmoles) de (3aR,8aS)-6-acetil-decahidropirrol[3,4-d]azepine-2-carboxylate de terc-butilo (Ejemplo X.2) con 30 ml de 1,4-dioxano, se añadieron 9,3 ml (37,4 mmoles) de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se sometió a agitación a TA durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió 1 eq. de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano y se sometió a agitación a TA durante la noche. Se evaporó la mezcla al vacío, se trató el residuo con éter dietílico y se filtró el precipitado. La torta de filtración se diluyó con MeOH y se evaporó, proporcionando el producto.

$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$	(M=182,3 g/mol)
ESI-EM:	183 [M+H] ⁺
R _t (HPLC):	0,50 min (método A)

Ejemplo XIV

N-(4-((3aR,3bS,6aR,6bS)-Octahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol-2(1H)-il)benzo-6-((6-(trifluorometil)piridín-3-il)metoxi)piridazín-3-amina



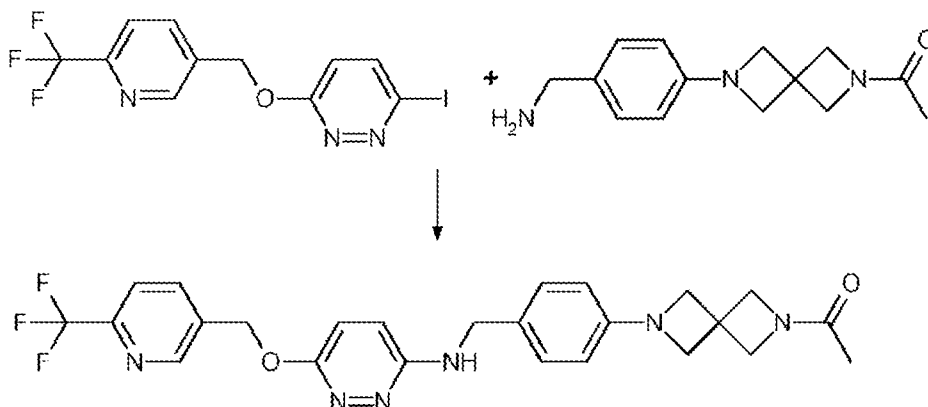
Se disolvieron 59,7 mg (0,27 mmoles) de (3aR,3bR,6aS,6bS)-decahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol, 120,0 mg (0,27 mmoles) de N-[(4-bromofenil)metil]-6-[[6-(trifluorometil)piridín-3-il]metoxi]piridazín-3-amina (Ejemplo VIII), 3,07 mg (0,01 mmoles) de acetato de paladio (II), 6,5 mg (0,01 mmoles) de X-phos y 89,0 mg (0,27 mmoles) de carbonato de cesio en 2,00 ml de tolueno y 0,50 ml de terc-butanol bajo una atmósfera de argón. La solución se desgasificó unas cuantas veces. La solución de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EE. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró sobre carbón y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC, proporcionando 15 mg del producto.

C₂₈H₃₁F₃N₆O₂ (M=496,5 g/mol)
ESI-EM: 497 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,98 min (método A)

Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1.1

1-(6-(4-(((6-((6-(Trifluorometil)piridín-3-il)metoxi)piridazín-3-il)amino)metil)fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)etán-1-ona



A una solución de 163 mg (0,43 mmoles) de 3-iodo-6-((6-(trifluorometil)piridín-3-il)metoxi)piridazina (Ejemplo I.2) y 150 mg (0,43 mmoles) de 1-(6-(4-(aminometil)fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptán-2-il)etán-1-ona (Ejemplo III.6) en 2 ml de dimetilacetamida se añadieron 418 mg (1,28 mmoles) de carbonato de cesio, 8,1 mg (0,04 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 14,4 mg (0,09 mmoles) de 2-(2-metil-1-oxopropil)ciclohexanona y la mezcla se sometió a agitación a 50 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC, proporcionando 43 mg del producto deseado.

C₂₅H₂₅F₃N₆O₂ (M=498,5 g/mol)
ESI-EM: 499 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,93 min (método A)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, $J=1,52$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=1,39, 8,11$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,49$ Hz, 2H), 6,89-7,03 (m, 2H), 6,84 (t, $J=5,64$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J=8,49$ Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,33 (d, $J=5,58$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 1,74 (s, 3H)

Se prepararon los compuestos siguientes de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 1.1) descrito anteriormente:

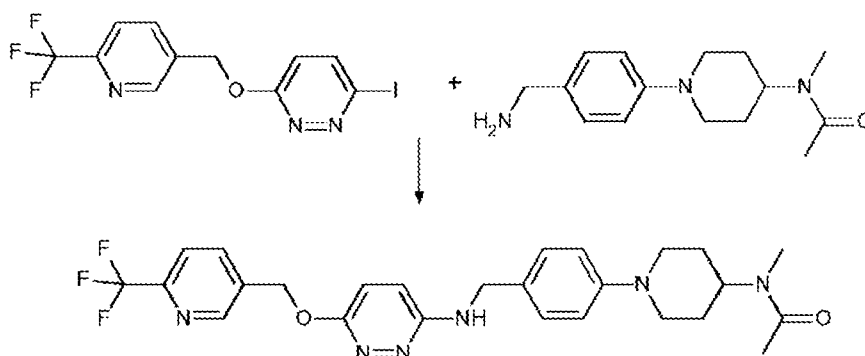
Ej.	Materiales de partida		Estructura
1.2	I.1	III.6	
1.3	I.1	III.1	
1.4	I.1	III.2	
1.5	I.1	III.3	
1.6	I.1	III.4	
1.7	I.1	III.1 1	

Ej.	Condiciones de reacción	EM-IEP:	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
1.2	directamente purificado mediante HPLC	481 [M+H] ⁺	0,89 (A)
1.3	directamente purificado mediante HPLC	487 [M+H] ⁺	0,69 (C)
1.4	directamente purificado mediante HPLC	487 [M+H] ⁺	0,70 (C)
1.5	1,1 eq. amina bencílica; 40 °C	481 [M+H] ⁺	0,66 (D)
1.6	1,1 eq. amina bencílica; 40 °C	509 [M+H] ⁺	0,72 (D)
1.7	directamente purificado mediante HPLC	497 [M+H] ⁺	0,77 (C)

Ej.	Datos de RMN- ¹ H
1.2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,71, 8,05 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,36 Hz, 2H), 6,95 (q, J=9,42 Hz, 3H), 6,77-6,86 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,36 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,58 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 1,74 (s, 3H)
1.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,90, 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,86 Hz, 1H), 6,94-7,20 (m, 7H), 5,44 (s, 2H), 4,42 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,55-3,63 (m, 4H), 2,88-3,00 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)
1.4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,52, 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,24 (t, J=8,74 Hz, 1H), 6,91-7,02 (m, 3H), 6,87 (t, J=5,58 Hz, 1H), 6,71-6,83 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,40 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,55 (br s, 4H), 3,06-3,20 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)
1.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,27, 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,24 Hz, 2H), 6,95 (q, J=9,42 Hz, 3H), 6,79-6,86 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,24 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,57 (s, 2H)
1.6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,01-8,09 (m, 1H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,24 Hz, 2H), 6,90-7,10 (m, 3H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,38 (d, J=8,36 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,50-3,59 (m, 4H), 3,40 (td, J=5,53, 14,04 Hz, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,58-1,80 (m, 4H)
1.7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,96, 8,05 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,90-7,11 (m, 3H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,69 (d, J=8,74 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,72 (t, J=5,64 Hz, 2H), 3,33-3,36 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,38 (s, 6H)

Ejemplo 2.1

5 N-Metil-N-[1-(4-[[6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]piridazín-3-il]amino]metil]fenil)piperidin-4-il]acetamida

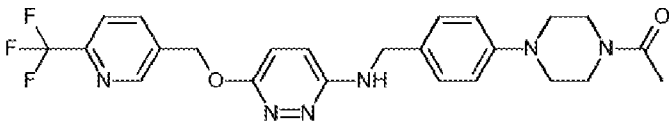
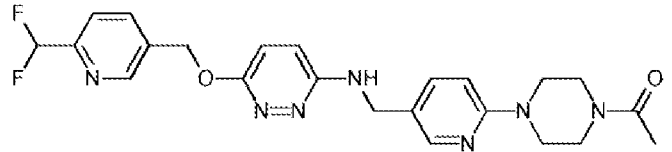
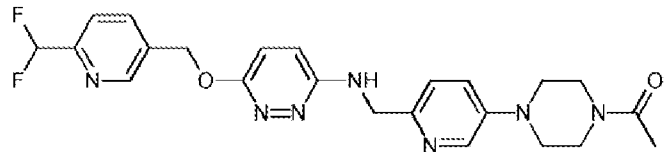
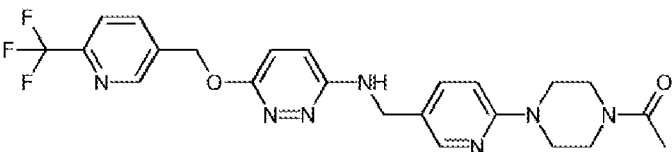
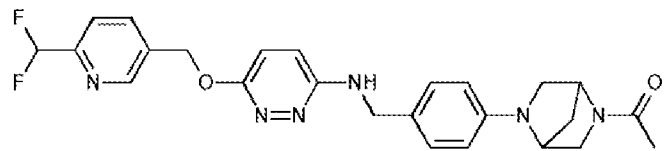
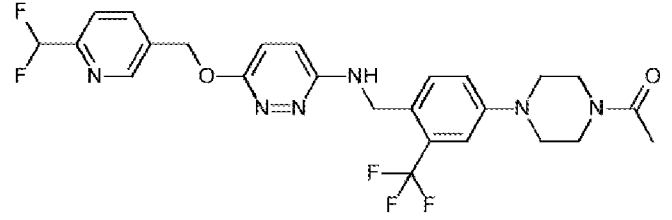


Una mezcla de 50,0 mg (0,13 mmoles) de 3-iodo-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]piridazina (Ejemplo I.2), 45,20 mg (0,14 mmoles) de 1-[4-[4-(1-aminociclopropil)fenil]-piperazín-1-il]etán-1-ona (Ejemplo III.7), 6,2 mg (32,8 μmoles) de yoduro de cobre, 13,2 mg (0,07 mmoles) de ácido [(2,6-difluorofenil)carbamoil]fórmico (CAS n.º 1018295-42-5) y 85,5 mg (0,39 mmoles) de fosfato potásico en 2 ml de DMSO se sometió a agitación a 80 °C durante 1,5 h y posteriormente a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC, proporcionando 54 mg del producto.

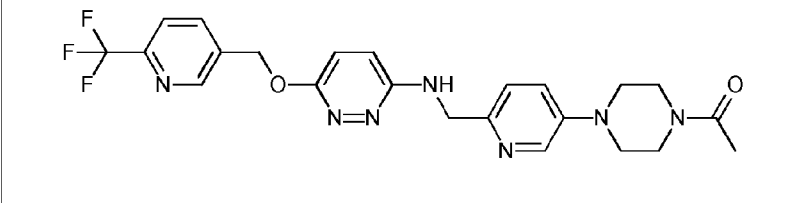
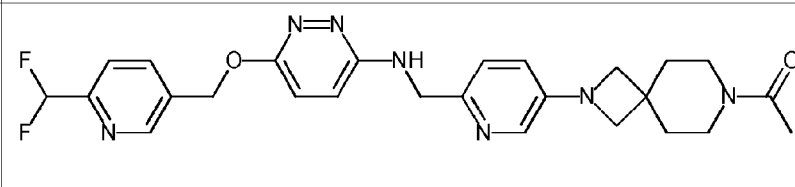
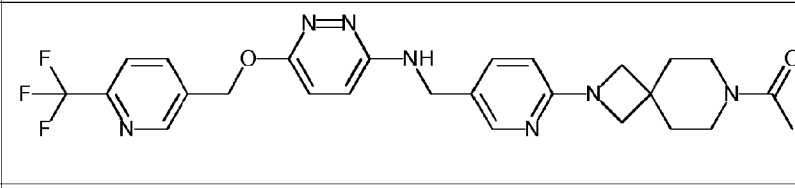
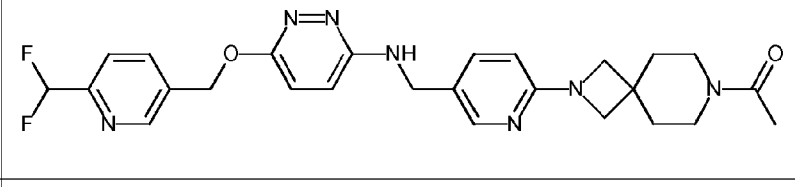
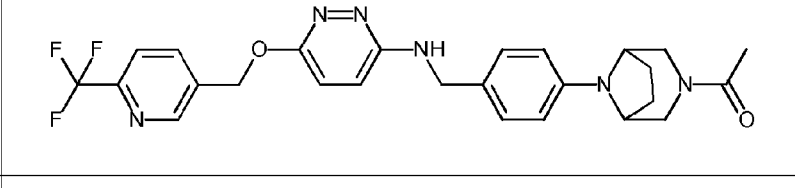
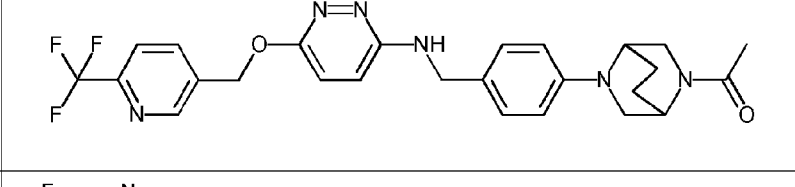
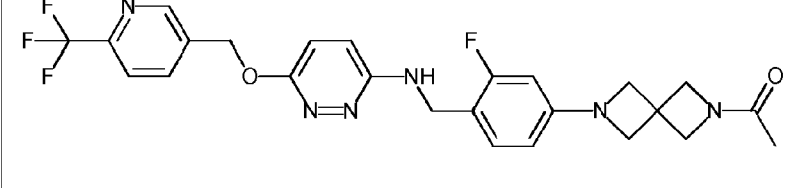
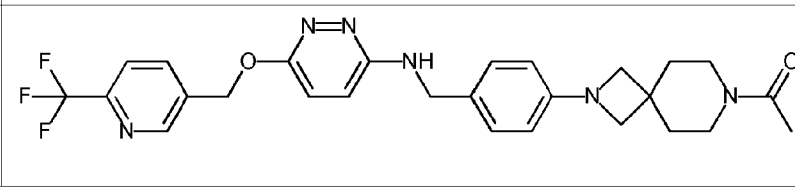
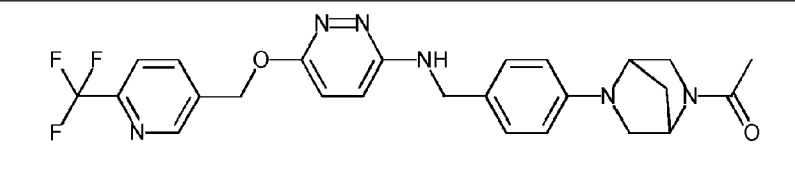
C₂₆H₂₉F₃N₆O₂ (M=514,5 g/mol)
ESI-EM: 515 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,60 min (método C)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J=1,14 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=1,39, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,24 Hz, 2H), 6,84-7,05 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,29-4,46 (m, 3H), 3,64-3,82 (m, 3H), 2,59-2,87 (m, 5H), 1,94-2,11 (m, 3H), 1,45-1,92 (m, 4H)

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo 2.1) descrito anteriormente:

Ej.	Materiales de partida		Estructura
2.2	I.2	III. 5	
2.3	I.1	III. 9	
2.4	I.1	III. 8	
2.5	I.2	III. 9	
2.6	I.1	III. 10	
2.7	I.1	III. 12	

2.8	I.2	III. 13	
2.9	I.2	III. 14	
2.10	I.1	III. 13	
2.11	I.2	III. 15	
2.12	I.3	III. 5	
2.13	I.2	III. 16	
2.14	I.1	III. 16	

2.15	I.2	III. 8	
2.16	I.1	III. 17	
2.17	I.2	III. 18	
2.18	I.1	III. 18	
2.19	I.2	III. 19	
2.20	I.2	III. 20	
2.21	I.2	III. 21	
2.22	I.2	III. 4	
2.23	I.2	III. 10	

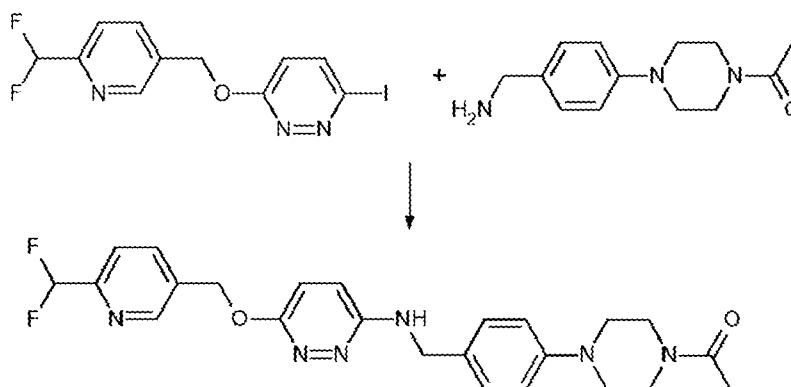
Ej.	Condiciones de reacción	EM-IEP:	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
2.2	1,1 eq. de amina bencílica; 0,25 eq. de Cul; 0,5 eq. de ligando; 120 °C; 3 h	487 [M+H] ⁺	0,79 (B)
2.3	1 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina; 100 °C; 2,5 h	470 [M+H] ⁺	0,85 (A)
2.4	1 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina; 80 °C; 1,5 h	470 [M+H] ⁺	0,82 (A)
2.5	1 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina; 80 °C, 1,5 h; 100 °C, 1 h	488 [M+H] ⁺	0,90 (A)
2.6	1 eq. de yoduro; 1,14 eq. de amina; 80 °C; purificados directamente mediante HPLC	481 [M+H] ⁺	0,66 (D)
2.7	1 eq. de yoduro; 1,5 eq. de amina; durante la noche; purificados directamente mediante HPLC	537 [M+H] ⁺	0,84 (B)
2.8	1,0 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina bencílica; 0,5 eq. de Cul; 0,5 eq. de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	501 [M+H] ⁺	0,74 (D)
2.9	1,0 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina bencílica; 0,5 eq. de Cul; 0,5 eq. de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	517 [M+H] ⁺	0,92 (A)
2.10	1 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina bencílica; 0,5 eq. de Cul; 0,5 eq. de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	483 [M+H] ⁺	0,67 (D)
2.11	0,25 eq. de Cul; 0,5 eq. de ligando; 50 °C; durante la noche; purificados directamente mediante HPLC	499 [M+H] ⁺	0,75 (D)
2.12	0,2 eq. de Cul; 3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 70 °C; 3 h; purificados directamente mediante HPLC	487 [M+H] ⁺	0,69 (D)
2.13	0,2 eq. de Cul; 3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 70 °C durante la noche; purificados directamente mediante HPLC	513 [M+H] ⁺	0,77 (C)
2.14	0,2 eq. de Cul; 3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 70 °C durante la noche; purificados directamente mediante HPLC	495 [M+H] ⁺	0,70 (C)
2.15	1 eq. de yoduro; 1,1 eq. de amina; 80 °C; 30 min	488 [M+H] ⁺	0,88 (A)
2.16	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 80 °C; 45 min; 110 °C; 10 min; extracción con EE; purificación mediante HPLC	510 [M+H] ⁺	0,62 (D)
2.17	3 eq. de Cul; 0,4 eq. de ligando; 70 °C; durante la noche; purificados directamente mediante HPLC	528 [M+H] ⁺	0,68 (D)
2.18	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 70 °C; durante la noche; a TA durante el fin de semana; purificados directamente mediante HPLC	510 [M+H] ⁺	0,62 (D)
2.19	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 80 °C; durante la noche; tratamiento final: dilución con sol. sat.	513 [M+H] ⁺	0,96 (A)
	NH ₄ Cl/NH ₃ ; el precipitado se filtró y purificó directamente purificado mediante HPLC		
2.20	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 80 °C; durante la noche; tratamiento final: dilución con sol. sat.	513 [M+H] ⁺	0,96 (A)
	NH ₄ Cl/NH ₃ ; el precipitado se filtró y purificó directamente purificado mediante HPLC		
2.21	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 80 °C; durante la noche; tratamiento final: dilución con sol. sat.	517 [M+H] ⁺	0,96 (A)
	NH ₄ Cl/NH ₃ ; extracción con EE; purificado mediante HPLC		
2.22	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 70 °C; 2 h; TA durante la noche;	527 [M+H] ⁺	0,79 (C)
2.23	3 eq. de base; 0,4 eq. de ligando; 80 °C; durante la noche; tratamiento final: dilución con sol. sat.	499 [M+H] ⁺	0,93 (A)
	NH ₄ Cl/NH ₃ ; extracción con EE; purificado mediante HPLC		

ES 2 977 909 T3

Ej.	Datos de RMN- ¹ H
2.2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,14 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,39, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,85-7,04 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,37 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,48-3,64 (m, 4H), 2,98-3,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)
2.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,15 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,90, 8,11 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,41, 8,74 Hz, 1H), 6,75-7,02 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,48-3,57 (m, 6H), 3,38-3,47 (m, 2H), 2,03 (s, 3H)
2.4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,24 (br d, J=1,77 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,96, 8,05 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,85, 8,68 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,62 Hz, 1H), 6,90-7,12 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,48 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,57 (br d, J=3,80 Hz, 4H), 3,05-3,22 (m, 4H), 2,04 (s, 3H)
2.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,08-8,17 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,41, 8,74 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,74 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,35-3,60 (m, 8H), 2,03 (s, 3H)
2.6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,41, 8,62 Hz, 2H), 6,88-7,02 (m, 3H), 6,74-6,86 (m, 1H), 6,57 (d, J=7,86 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,43-4,79 (m, 2H), 4,33 (t, J=5,51 Hz, 2H), 3,44-3,66 (m, 2H), 2,85-3,28 (m, 2H), 1,70-2,06 (m, 5H)
2.7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,96, 8,05 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 4,56 (br d, J=5,32 Hz, 2H), 3,57 (br d, J=3,55 Hz, 4H), 3,11-3,26 (m, 4H), 2,04 (s, 3H)
2.8	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,01 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=1,46, 8,05 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,92-7,03 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 4,51-4,61 (m, 2H), 4,46 (t, J=6,02 Hz, 2H), 4,36 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,44 (quin, J=6,27 Hz, 1H), 3,07-3,17 (m, 4H), 2,36-2,44 (m, 4H)
2.9	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,39, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 6,91-7,05 (m, 5H), 6,50 (dd, J=8,49, 9,38 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 (d, J=5,70 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,98 (d, J=1,65 Hz, 6H), 1,74 (s, 3H)
2.10	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,90, 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,83-7,11 (m, 6H), 5,44 (s, 2H), 4,52-4,59 (m, 2H), 4,46 (t, J=6,08 Hz, 2H), 4,36 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 3,04-3,18 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 4H)
2.11	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,13 (dd, J=1,33, 8,05 Hz, 1H), 7,99 (d, J=3,93 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,49 Hz, 2H), 6,89-7,02 (m, 2H), 6,81 (t, J=5,58 Hz, 1H), 6,50 (d, J=8,62 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,32 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,52 (d, J=9,38 Hz, 2H), 3,14 (br d, J=8,62 Hz, 2H), 2,42 (td, J=2,11, 3,77 Hz, 1H), 1,70-1,80 (m, 5H)
2.12	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J=11,03 Hz, 1H), 7,10-7,29 (m, 3H), 6,95-7,04 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,37 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,51-3,60 (m, 4H), 2,98-3,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)
2.13	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,46, 8,05 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,89-7,03 (m, 2H), 6,81 (t, J=5,64 Hz, 1H), 6,50 (d, J=8,62 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,33 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,73 (dd, J=7,67, 10,58 Hz, 1H), 3,57 (dd, J=7,73, 12,17 Hz, 1H), 3,33-3,48 (m, 3H), 3,19-3,26 (m, 1H), 2,90-3,18 (m, 4H), 1,93 (s, 3H)
2.14	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,90, 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,49 Hz, 2H), 6,89-7,11 (m, 3H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,50 (d, J=8,62 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,73 (dd, J=7,60, 10,65 Hz, 1H), 3,57 (dd, J=7,73, 12,17 Hz, 1H), 3,32-3,48 (m, 3H), 3,22 (dd, J=4,69, 12,17 Hz, 1H), 2,90-3,19 (m, 4H), 1,93 (s, 3H)
2.15	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,66 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,52, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,92, 8,62 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,62 Hz, 1H), 6,98-7,08 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,48 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,57 (br d, J=3,55 Hz, 4H), 3,06-3,24 (m, 4H), 2,04 (s, 3H)
2.16	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,98, 2,03 Hz, 1H), 7,75 (d, J=2,79 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,36 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (d, J=4,31 Hz, 2H), 6,92-6,98 (m, 2H), 6,71-6,89 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,44 (d, J=5,83 Hz, 2H), 3,62 (d, J=1,77 Hz, 4H), 2,67 (t, J=1,84 Hz, 1 H), 2,33 (t, J=1,84 Hz, 1 H), 2,00 (s, 3 H), 1,70-1,83 (m, 2 H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,24 (s, 1H)
2.17	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=8,05, 1,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,90 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,28 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,28 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1 H), 6,34 (d, J=8,49 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,31 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,66 (d, J=1,27 Hz, 4H), 3,40 (dt, J=14,54, 5,66 Hz, 4H), 2,07 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,26 (s, 1H)
2.18	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,76 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 1 H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,49, 2,41 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,90-7,01 (m, 1 H), 6,87 (t, J=5,64 Hz, 1H), 6,82 (s, 1 H), 6,34 (d, J=8,36 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,32 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,66 (d, J=1,27 Hz, 4H), 3,40 (dt, J=14,76, 5,54 Hz, 4H), 2,5 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,71-1,77 (m, 2 H), 1,61-1,68 (m, 2H)

2.19	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=8,05, 1,46 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,98 (q, J=9,38 Hz, 2H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,35 (d, J=5,58 Hz, 2H), 4,27 (br d, J=5,20 Hz, 2H), 3,80-3,97 (m, 1H), 3,39 (br d, J=11,79 Hz, 2H), 2,84 (br d, J=12,80 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 1H)
2.20	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=8,05, 1,46 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,74 Hz, 2H), 6,90-7,02 (m, 2H), 6,82 (br d, J=3,55 Hz, 1H), 6,54-6,70 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,32 (d, J=5,58 Hz, 2H), 4,05-4,23 (m, 2H), 3,57 - 3,71 (m, 1H), 3,52 (br d, J=10,14 Hz, 1H), 3,42 (br s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,67-1,86 (m, 1H)
2.21	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=8,11, 1,52 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,43 Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 2H), 6,83 (t, J=5,58 Hz, 1H), 6,12-6,37 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,37 (d, J=5,45 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 1,74 (s, 3H)
2.22	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,84 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=1,52, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,49 Hz, 2H), 6,90-7,05 (m, 2H), 6,83 (t, J=5,70 Hz, 1H), 6,38 (d, J=8,49 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,33 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,51-3,59 (m, 4H), 3,37-3,45 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,60-1,78 (m, 4H)
2.23	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,62, 2,66 Hz, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, J=5,45 Hz, 1H), 6,92 (d, J=5,45 Hz, 1H), 6,77 - 6,89 (m, 1H), 6,56 (d, J=7,98 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,58 (br d, J=8,74 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (t, J=5,51 Hz, 2H), 3,58 (dd, J=9,00, 1,77 Hz, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,34 (d, J=9,89 Hz, 1H), 2,91 (d, J=8,87 Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H)

Ejemplo 3

1-[4-(4-[[[6-(6-(Difluorometil)piridín-3-il]metoxi]piridazín-3-il)amino]metil]-fenil]piperazín-1-il]etán-1-ona

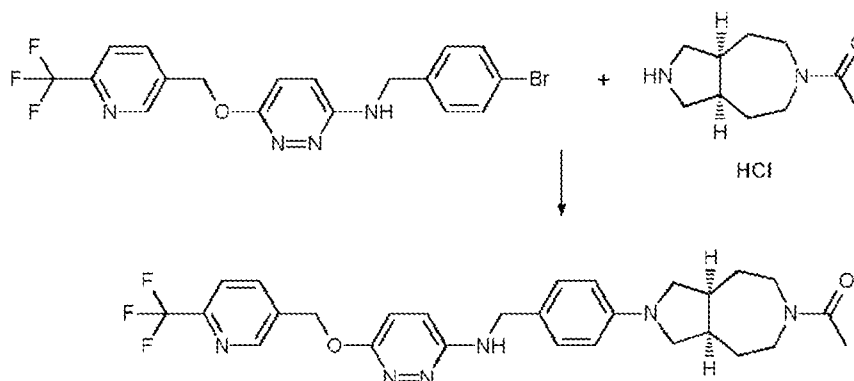
Una mezcla de 80,0 mg (0,22 mmoles) de 3-[[6-(difluorometil)piridín-3-il]metoxi]-6-iodo-piridazina (Eke, `ñp I.1), 61,7 mg (0,26 mmoles) de 1-[4-(4-aminometil)fenil]piperazín-1-il]etán-1-ona (Ejemplo III.5), 260 µl (0,66 mmoles) de terc-pentóxido sódico (2,5 mol/l en metil-THF) y 2,0 mg (2,20 µmoles) JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3 (MDL n.º MFCD27978424) en 0,4 ml de alcohol terc-amílico se sometió a agitación a 35 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con ACN y DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC prep., rindiendo 12 mg del producto

C₂₄H₂₆F₂N₆O₂ (M=468,5 g/mol)
ESI-EM: 469 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,88 min (método A)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,90, 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,97-7,12 (m, 1H), 6,83-6,97 (m, 5H), 5,44 (s, 2H), 4,37 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)

Ejemplo 4

1-[(3aR,8aS)-2-(4-[[[6-(6-(trifluorometil)piridín-3-il]metoxi]piridazín-3-il)amino]metil]-fenil)-decahidropirroló[3,4-d]azepín-6-il]etán-1-ona



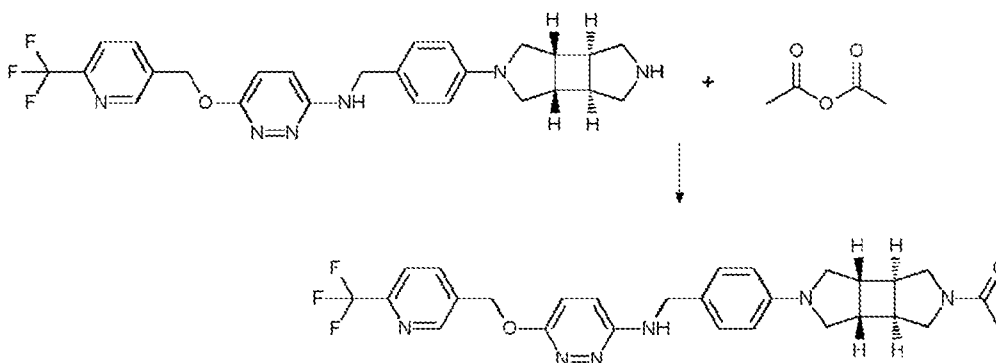
Se disolvieron 59,7 mg (0,27 mmoles) de hidroclicuro de 1-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepín-6-il]etan-1-ona (Ejemplo XIII), 100,0 mg (0,23 mmoles) de N-[(4-bromofenil)metil]-6-[[6-(trifluorometil)piridín-3-il]metoxi]piridazín-3-amina (Ejemplo VIII), 17,7 mg (0,02 mmoles) de precatalizador Ruphos de 2ª generación y 48,1 mg (0,50 mmoles) de terc-butoxido sódico en 1,00 ml de metil-THF bajo atmósfera de argón. La solución se desgasificó unas cuantas veces. La solución de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante 2 h. A continuación, se añadieron 481 mg (0,50 mmoles) adicionales de terc-butoxido sódico y la solución de reacción se sometió a agitación a 100 °C durante la noche. La solución de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC, proporcionando 14 mg del producto.

$C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$ (M=540,6 g/mol)
EM-IEP: 541 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,81 min (método F)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,46, 8,05 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,49 Hz, 2H), 6,90-7,05 (m, 2H), 6,79 (t, J=5,64 Hz, 1H), 6,47 (d, J=8,62 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,31 (d, J=5,58 Hz, 2H), 3,57-3,80 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,93 (td, J=6,23, 9,35 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,53-1,89 (m, 4H)

Ejemplo 5

1-((3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(4-(((6-(Trifluorometil)piridín-3-il)metoxi)piridazín-3-il)amino)metil)fenil)octahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol-2(1H)-il)etan-1-ona



Se disolvieron 15 mg (0,03 mmoles) de N-4-((3aR,3bS,6aR,6bS)-octahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol-2(1H)-il)benzyl)-6-((6-(trifluorometil)piridín-3-il)metoxi)piridazín-3-amina (Ejemplo XIV) en 0,5 ml de DCM y se añadieron 2,86 µl (0,03 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 1 h a TA. La solución de reacción se diluyó con 0,5 ml de MeOH y se purificó mediante HPLC, proporcionando 7 mg del producto.

$C_{28}H_{29}F_3N_6O_2$ (M=538,564 g/mol)
ESI-EM: 539 [M+H]⁺
R_t (HPLC): 0,99 min (método A)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,89 (d, J=1,14 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=1,52, 8,11 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,50 Hz, 1H), 7,41 (d, J=9,38 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,49 Hz, 2H), 6,65 (d, J=8,62 Hz, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,79 (d, J=12,17 Hz, 1H), 3,66 (d, J=11,15 Hz, 1H), 3,54 (dd, J=1,90, 9,89 Hz, 2H), 3,35 (br dd, J=6,78, 11,22 Hz, 2H), 3,06 (dd, J=6,84, 12,29 Hz, 1H), 2,82 (br dd, J=6,97, 9,51 Hz, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,44-2,49 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 3H)

Métodos de HPLC analíticos

Método A

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. NH ₄ OH al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3
1,40	0	100	3
Columna analítica: XBridge C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de la columna: 60 °C			

Método B

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0
Columna analítica: Stable Bond (Agilent) 1,8 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de la columna: 60 °C			

Método C

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. NH ₄ OH al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5
Columna analítica: XBridge (Waters) C18 3,0 x 30 mm 2,5 µm; temperatura de la columna: 60 °C			

Método D

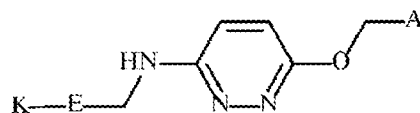
tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. NH ₄ OH al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5
Columna analítica: XBridge C18 3,0 x 30 mm 2,5 µm (Waters); temperatura de la columna: 60 °C			

Método E

tiempo (min)	% en vol. de agua (incl. TFA al 0,1 %)	% en vol. de ACN	Caudal [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

REIVINDICACIONES

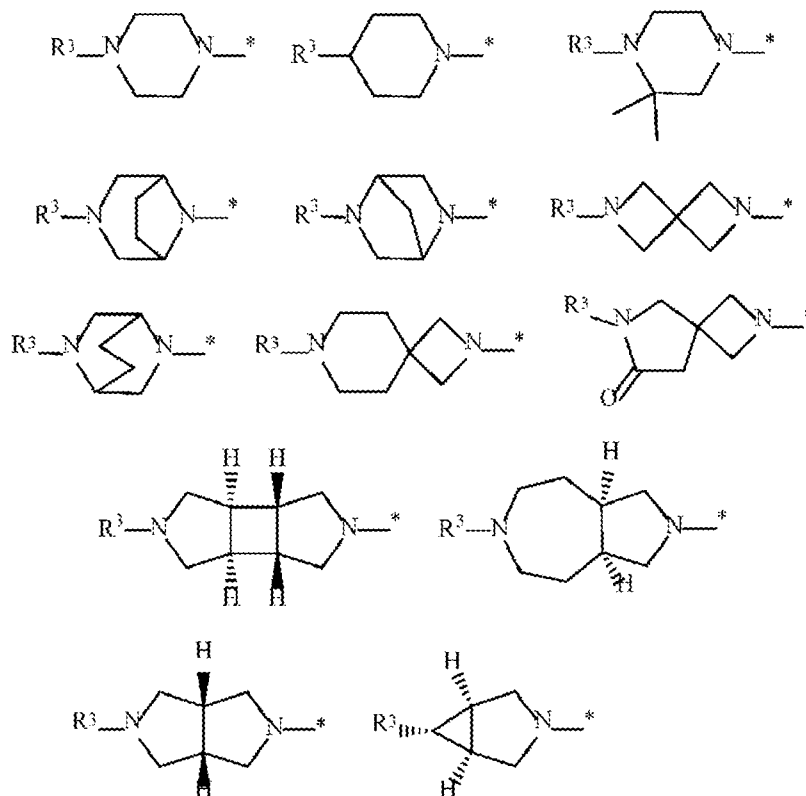
1. Compuesto según la fórmula (I):



(I)

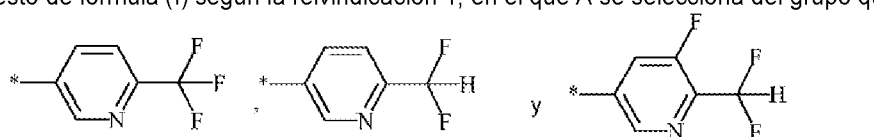
en la que:

A es piridilo sustituido con uno o dos elementos del grupo que consiste en fluoro y F₁₋₇-fluoro-alquilo C₁₋₃;
E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos
elementos del grupo que consiste en fluoro y F₁₋₇-fluoro-alquilo C₁₋₃;
K se selecciona del grupo que consiste en:



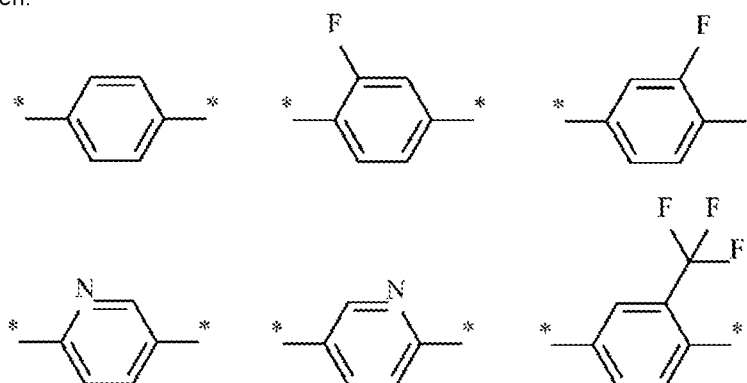
R³ se selecciona del grupo que consiste en R⁴(O)C-, oxetanilo, metilo, R⁵(O)C(CH₃)N- y R⁵(O)CHN-;
R⁴ es metilo,
R⁵ es metilo.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que A es piridilo sustituido con uno o dos elementos del grupo que consiste en F, F₁₋₃-fluoro-alquilo C₁₋₃.
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que A se selecciona del grupo que consiste en:

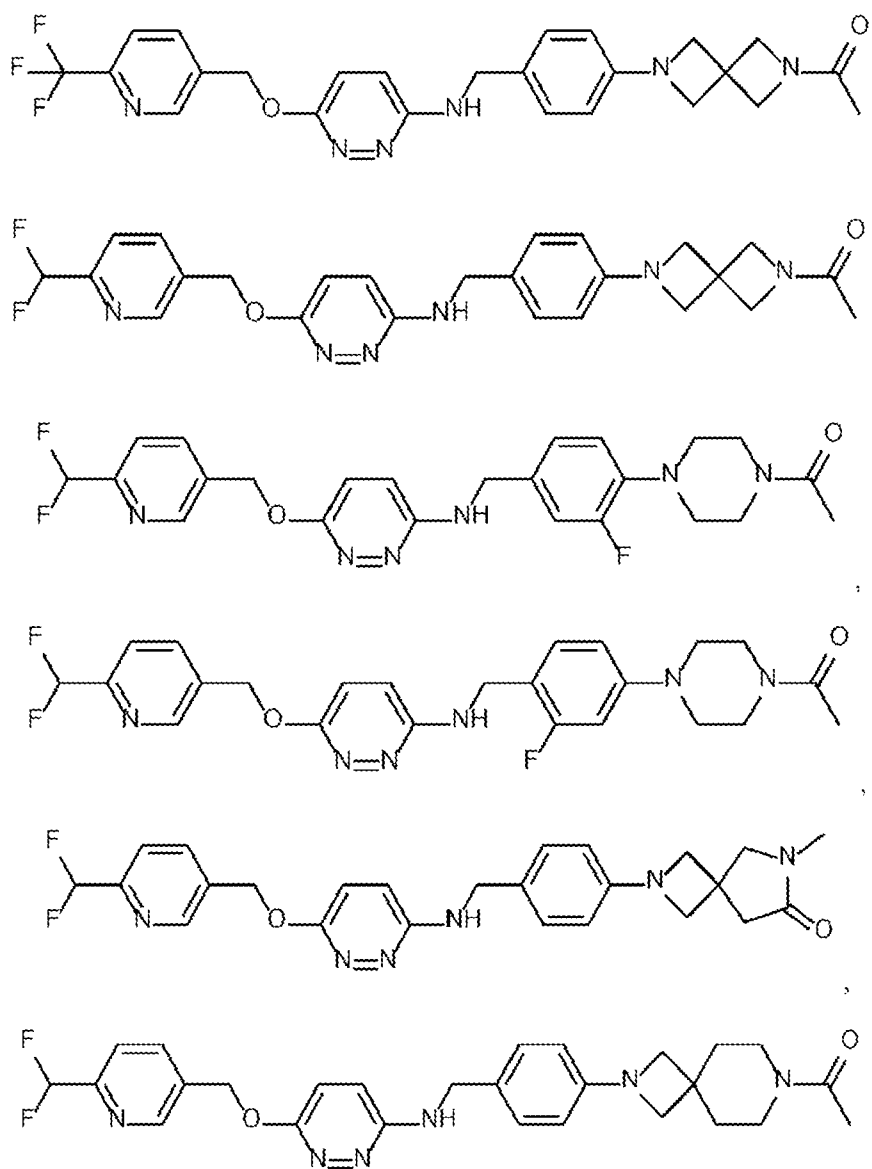


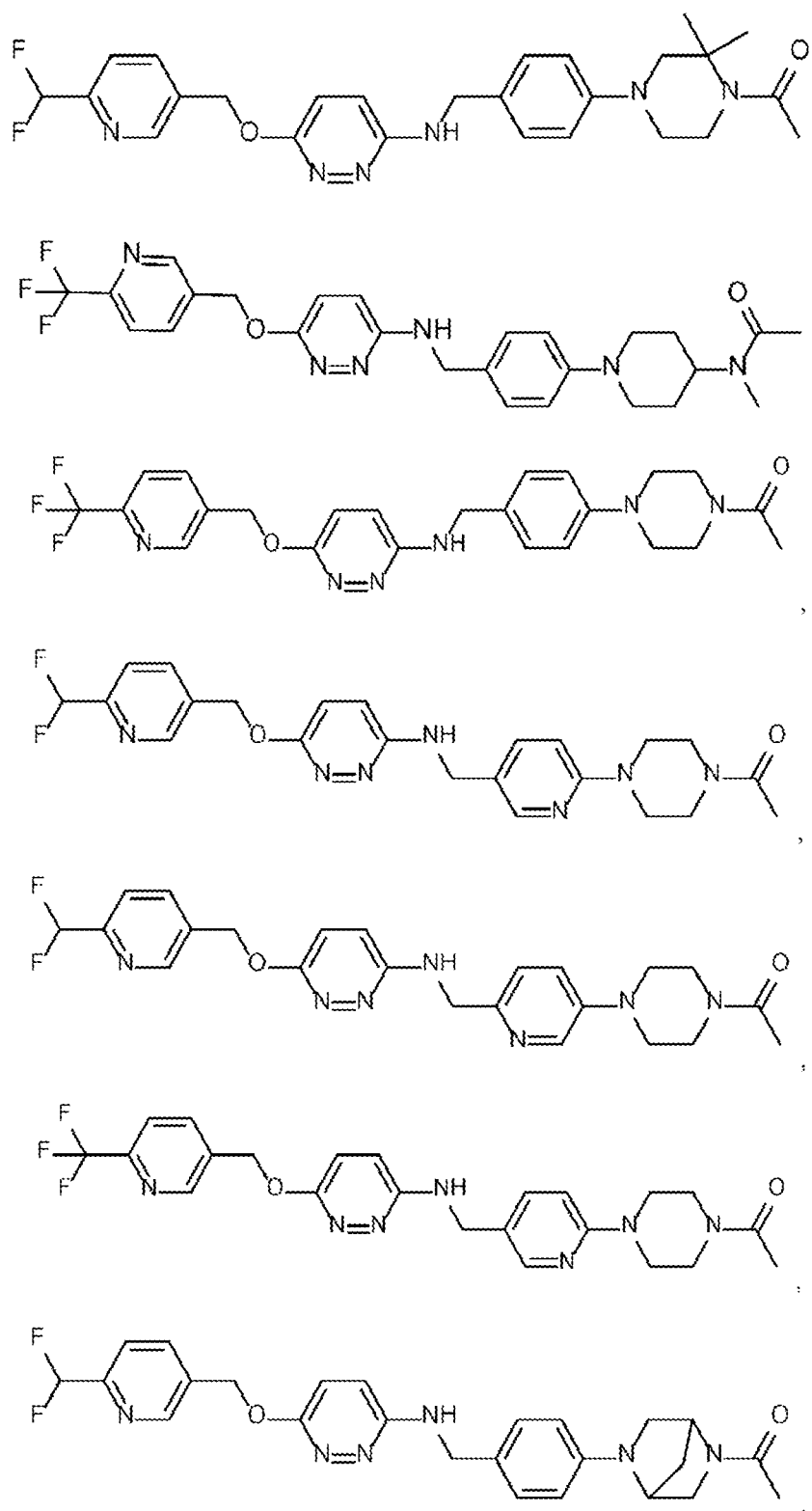
4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo sustituidos opcionalmente con uno o dos elementos del grupo que consiste en F, F₂HC y F₃C.

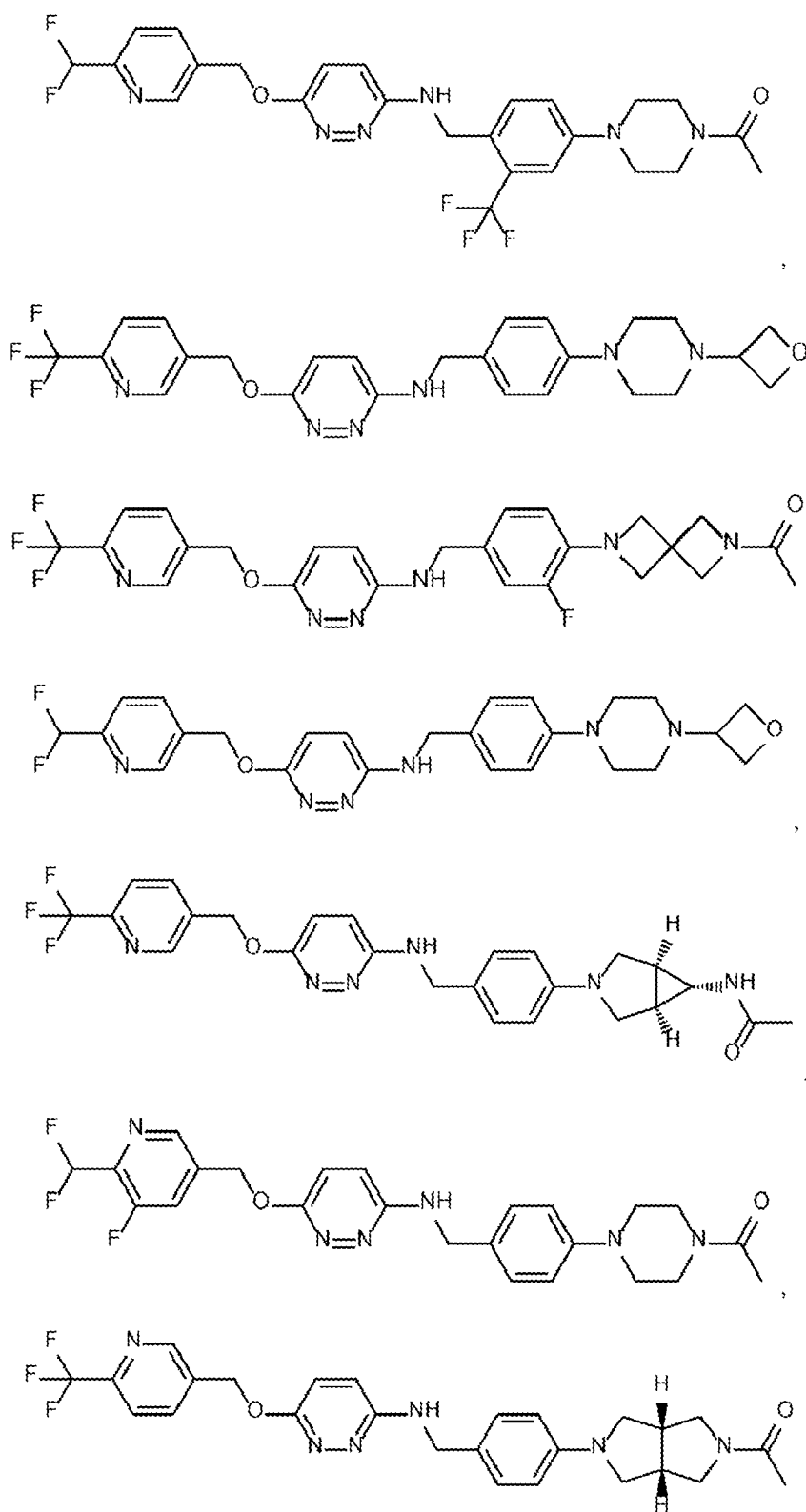
5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que E se selecciona del grupo que consiste en:

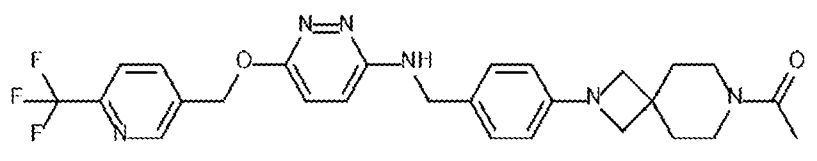
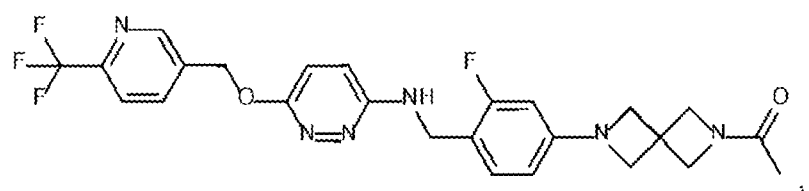
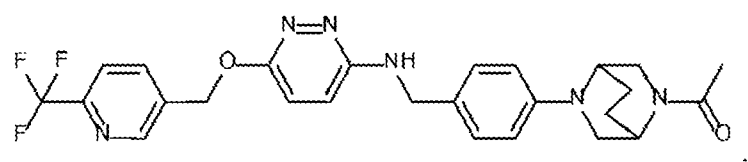
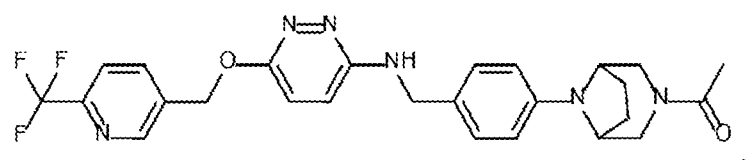
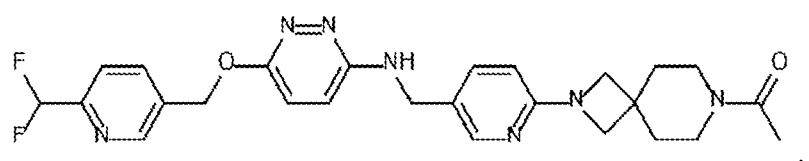
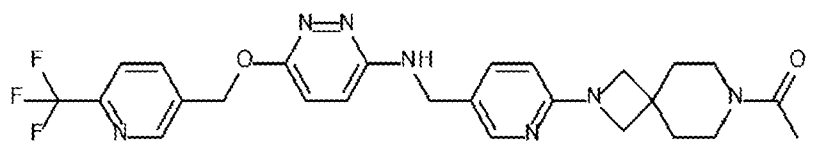
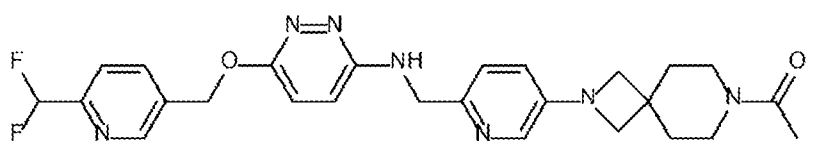
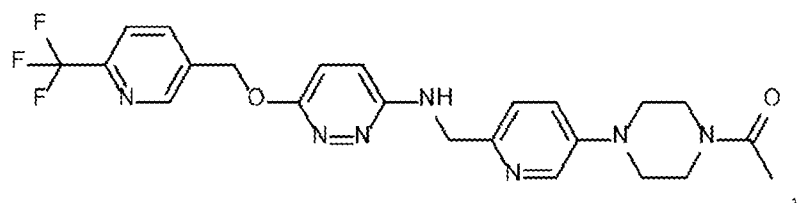
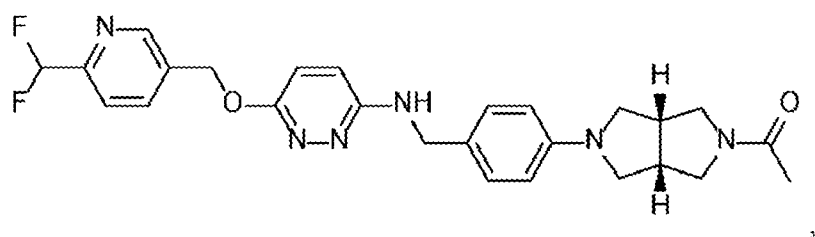


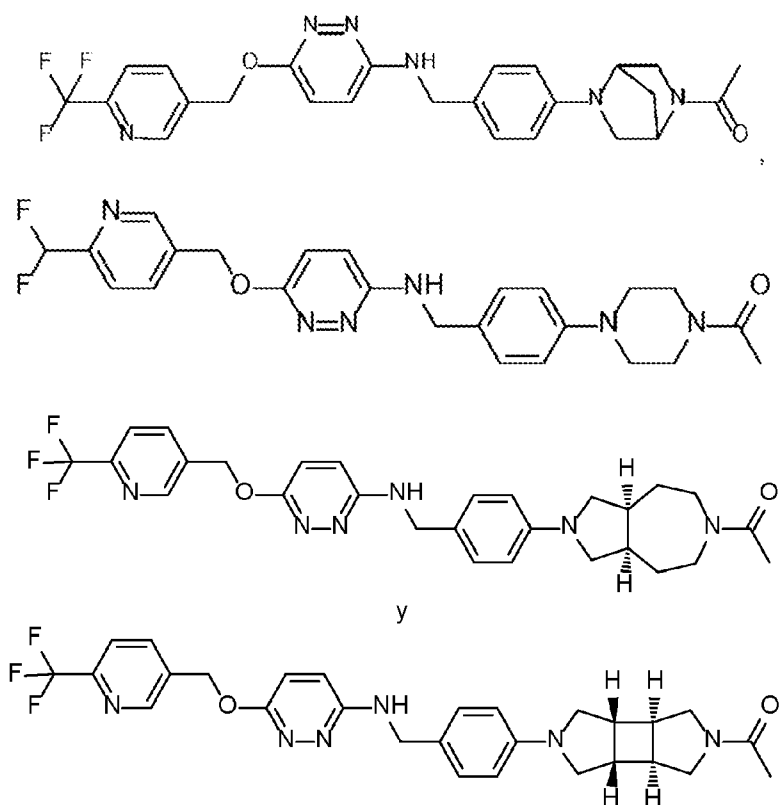
6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



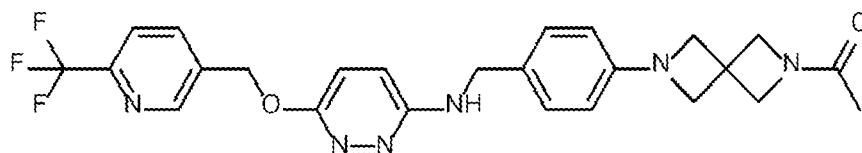




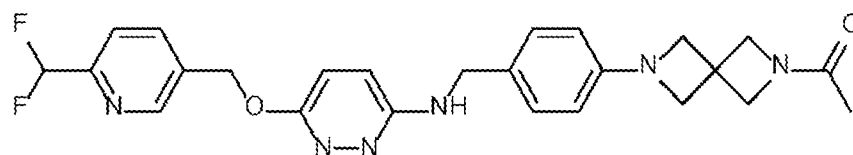




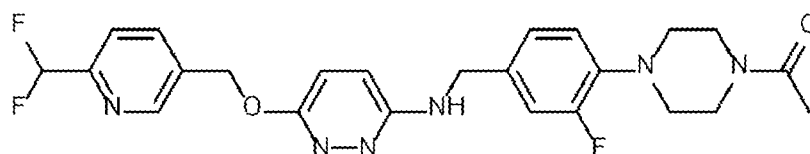
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



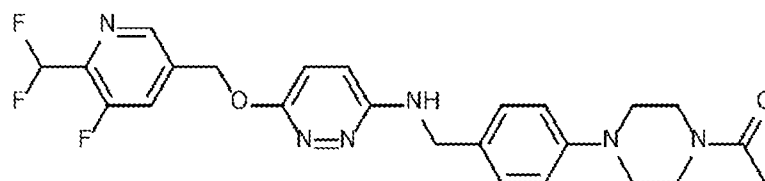
8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



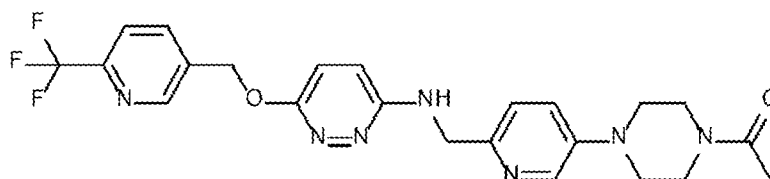
9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



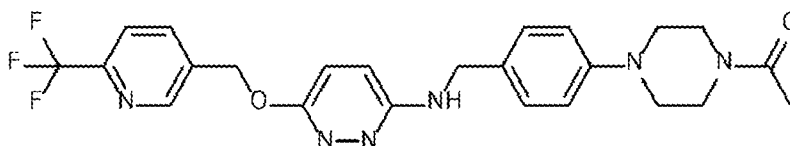
10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



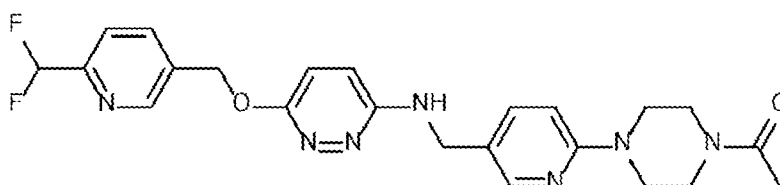
11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



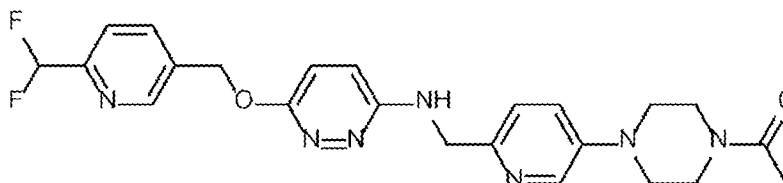
12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



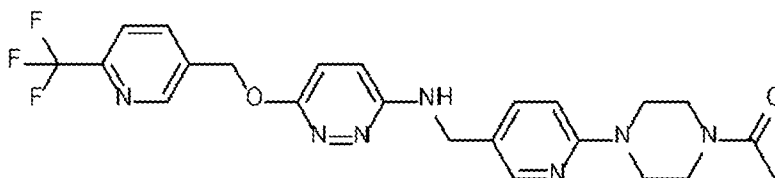
13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



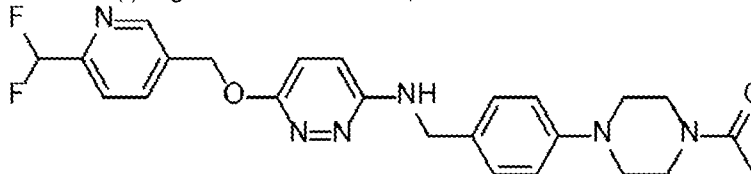
14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, con la estructura:



17. Sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptables, de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 16.

18. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. Compuesto de fórmula (I) según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la utilización como medicamento.

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias o fibróticas de las vías respiratorias.

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar idiopática (EPI) o la esclerosis sistémica (ES).

63