Industria y
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-189887- -00000-0000
Fecha: 2012-10-24 16:09:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 315

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/50**

71. SOLICITANTE **CYTOKINETICS, INC**

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 24 OCT 2012

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-189887- -00000-0000
Fecha: 2012-10-24 16:09:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 315

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ıdicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	**(12) TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2011/033605	**Fecha**	22/04/11
Publicación Internacional No.	WO 2011/133882 A1	**Fecha**	27/10/11

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

A61K 31/50

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. **CYTOKINETICS, INC**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	South San Francisco	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ASHCRAFT	Luke W.	Estados Unidos de América
2. BERGNES	Gustave	Estados Unidos de América
3. COLLIBEE	Scott	Estados Unidos de América
4. CHUANG	Chihyuan	Estados Unidos de América
5. GARDINA	Jeff	Estados Unidos de América
6 MORGAN	Bradley P.	Estados Unidos de América
7. MUCI	Alex R.	Estados Unidos de América
8. QIAN	Xiangping	Estados Unidos de América
9. WARRINGTON	Jeffrey	Canadá
10. YANG	Zhe	Estados Unidos de América
11. LU	Pu-Ping	Estados Unidos de América
12. ROMERO	Antonio	Estados Unidos de América

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	California	San Francisco	1. 668 Carolina Street, San Francisco, California 94107, Estados Unidos de América.
		Pacifica	2. Pacifica, California, Estados Unidos de América.
		San Carlos	3. San Carlos, California, Estados Unidos de América.
		Millbrae	4. Millbrae, California, Estados Unidos de América.
		South San Francisco	5. 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
		Moraga	6. Moraga, California, Estados Unidos de América.
		San Francisco	7. San Francisco, California, Estados Unidos de América.
		Foster City	8. Foster City, California, Estados Unidos de América.
		San Mateo	9. 1936 Playa Street, San Mateo, California 94403, Estados Unidos de América.
		Daly City	10. Daly City, California, Estados Unidos de América.
		Foster City	11. Foster City, California, Estados Unidos de América.
		San Mateo	12. 1309 Newbridge Avenue, San Mateo, California 94401, Estados Unidos de América.

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

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/327,538	10/04/23
	2. Estados Unidos de América	US	61/412,302	10/11/10

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

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

☐ SI ☒ NO

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

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

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

☐ SI ☒ NO

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

13 REDUCCIÓN DE TASAS

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

☐ SI ☒ NO

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

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

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

14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO **N°** 12-0090311 **Fecha** 03-09-2012

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 277
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 43
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos Nº 61/327.538, presentada el 23 de abril de 2010 y 61/412.302 presentada el 10 de noviembre de 2010, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad para todos los fines.

El citoesqueleto de células musculares cardiacas y esqueléticas es único en comparación con el de todas las demás células. Consiste en una serie casi cristalina de proteínas citoesqueléticas compactada de forma estrecha denominada sarcómero. El sarcómero se organiza de forma elegante como una serie intercalada de filamentos finos y gruesos. Los filamentos gruesos se componen de miosina, la proteína motora responsable de transducir la energía química de la hidrólisis de ATP a fuerza y movimiento dirigido. Los filamentos finos se componen de monómeros de actina dispuestos en una serie helicoidal. Existen cuatro proteínas reguladoras unidas a los elementos de actina, que permiten que la contracción se module por iones de calcio. Un flujo de entrada de calcio intracelular inicia la contracción muscular; los filamentos gruesos y finos se deslizan cruzando uno sobre el otro impulsados por interacciones repetidas de los dominios motores de miosina con los filamentos finos de actina.

De las trece clases diferentes de miosina en células humanas, la clase de miosina II es responsable de la contracción de músculo esquelético, cardiaco y liso. Esta clase de miosina es significativamente diferente en composición de aminoácidos y en estructura global de la miosina en las otras doce clases distintas. La miosina II forma homodímeros dando como resultado dos dominios de cabeza globular unidos entre sí por una cola de superenrollamiento alfa helicoidal larga para formar el núcleo del filamento grueso del sarcómero. Las cabezas globulares tienen un dominio catalítico en el que las funciones de unión de actina y ATPasa de miosina tienen lugar. Una vez unido a un filamento de actina, la liberación de fosfato (cónfer ADP-Pi a ADP) señaliza un cambio en la conformación estructural del dominio catalítico que a su vez altera la orientación del dominio de brazo de palanca de unión a cadena ligera que se extiende desde la cabeza globular; este movimiento se denomina descarga de energía. Este cambio en la orientación de la cabeza de miosina en relación con la actina provoca que el filamento grueso del que es parte se mueva con respecto al filamento fino de actina al que está unido. La

desunión de la cabeza globular del filamento de actina (regulado por Ca^{2+}) acoplado con el regreso del dominio catalítico y la cadena ligera a su conformación/orientación de partida completa el ciclo catalítico, responsable del movimiento intracelular y la contracción muscular.

La tropomiosina y la troponina median el efecto del calcio sobre la interacción de actina y miosina. El complejo troponina está comprendido por tres cadenas polipeptídicas: troponina C, que se une a iones de calcio; troponina I que se une a actina; y troponina T, que se une a tropomiosina. El complejo troponina-tropomiosina esquelético regula los sitios de unión a miosina extendiéndose sobre varias unidades de actina a la vez.

La troponina, un complejo de los tres polipéptidos descritos anteriormente, es una proteína accesoria que está estrechamente relacionada con los filamentos de actina en músculo de vertebrados. El complejo troponina actúa junto con la forma muscular de tropomiosina para mediar la dependencia de Ca^{2+} de la actividad de miosina ATPasa y de ese modo regular la contracción muscular. Los polipéptidos de troponina T, I y C se nombran por sus actividades de unión a tropomiosina, inhibidora y de unión a calcio, respectivamente. La troponina T se une a tropomiosina y se cree que es responsable del posicionamiento del complejo de troponina en el filamento fino muscular. La troponina I se une a actina y el complejo formado por las troponinas I y T y la tropomiosina inhibe la interacción de actina y miosina. La troponina C esquelética es capaz de unir hasta cuatro moléculas de calcio. Los estudios sugieren que cuando el nivel de calcio en el músculo se eleva, la troponina C expone un sitio de unión para troponina I, separándola de la actina. Esto provoca que la molécula de tropomiosina cambie su posición también, exponiendo de este modo los sitios de unión a miosina en la actina y estimulando la actividad de miosina ATPasa.

El músculo esquelético humano se compone de diferentes tipos de fibras contráctiles, clasificadas por su tipo de miosina y denominadas fibras lentas o rápidas. La Tabla 1 resume las diferentes proteínas que componen estos tipos de músculo.

Tabla 1

	Tipo de Fibra Muscular	
	Esquelética Rápida	**Esquelética Lenta**
Cadena Pesada de Miosina	IIa, (IIb*), IIx/d	β Cardiaca
Troponina I (TnI)	SK rápida TnI	SK lenta TnI
Troponina T (TnT)	SK rápida TnT	SK lenta TnT
Troponina C (TnC)	SK rápida TnC	lenta/cardiaca TnC
Tropomiosina	TM-β / TM-α/TPM 3	TM-β / TM-αs

*MHC IIb no se expresa en músculo humano pero está presente en roedores y otros mamíferos.

En seres humanos sanos la mayoría de los músculos esqueléticos están compuestos de fibras tanto rápidas como lentas, aunque las proporciones de cada una varían según el tipo muscular. Las fibras esqueléticas lentas, con frecuencia denominadas fibras de tipo I, tienen más similitudes estructurales con el músculo cardiaco y tienden a usarse más para control postural y fino. Habitualmente tienen una mayor capacidad oxidativa y son más resistentes a fatiga con uso continuado. Las fibras musculares esqueléticas rápidas, con frecuencia denominadas fibras de tipo II, se clasifican en fibras oxidativas rápidas (IIa) y glucolíticas rápidas (tipo IIx/d). Aunque estas fibras musculares tienen diferentes tipos de miosina, comparten muchos componentes incluyendo las proteínas reguladoras de troponina y tropomiosina. Las fibras musculares esqueléticas rápidas tienden a ejercer mayor fuerza pero se fatigan más rápido que las fibras musculares esqueléticas lentas y son funcionalmente útiles para movimientos agudos, a gran escala tales como levantarse de una silla o corregir caídas.

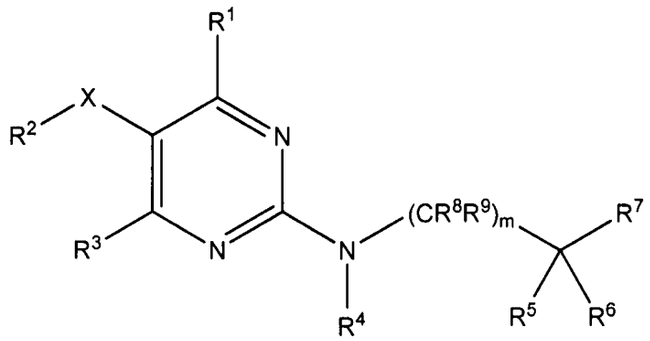
La contracción muscular y la generación de fuerza se controlan a través de estimulación nerviosa mediante inervación de neuronas motoras. Cada neurona motora puede inervar muchas (aproximadamente 100-380) fibras musculares como un todo contráctil, denominado unidad motora. Cuando se requiere que un músculo se contraiga, las neuronas motoras mandan estímulos como impulsos nerviosos (potenciales de acción) desde el tronco encefálico o la médula espinal a cada fibra dentro de la unidad motora. La región de contacto entre las fibras musculares y los

nervios es una sinapsis especializada denominada unión neuromuscular (NMJ). Aquí, los potenciales de acción despolarizante de membrana en el nervio se traducen en un impulso en la fibra muscular a través de la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh). ACh desencadena un segundo potencial de acción en el músculo que se extiende rápidamente a lo largo de la fibra y en las invaginaciones en la membrana, denominadas túbulos T. Los túbulos T están conectados físicamente a reservas de Ca2+ dentro del retículo sarcoplásmico (SR) del músculo mediante el receptor de dihidropiridina (DHPR). La estimulación del DHPR activa un segundo canal de Ca2+ en el SR, el receptor de rianodina para desencadenar la liberación de Ca2+ de reservas en el SR al citoplasma muscular en el que puede interaccionar con el complejo troponina para iniciar la contracción muscular. Si la estimulación muscular se detiene, el calcio se vuelve a captar rápidamente en el SR a través de la bomba de Ca2+ dependiente de ATP, SERCA.

La función muscular puede verse comprometida en enfermedades por muchos mecanismos. Los ejemplos incluyen la fragilidad asociada con la vejez (denominada sarcopenia) y síndromes de caquexia asociados con enfermedades tales como cáncer, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad renal crónica/diálisis. La disfunción muscular grave puede surgir de enfermedades neuromusculares (tales como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), atrofia muscular espinal (SMA) y miastenia grave) o miopatías musculares (tales como distrofias musculares). Adicionalmente, la función muscular puede verse comprometida debido a déficits relacionados con la rehabilitación, tales como los asociados con la recuperación de cirugía (por ejemplo debilidad muscular posquirúrgica), reposo en cama prolongado o rehabilitación de apoplejía. Los ejemplos adicionales de enfermedades o afecciones en las que la función muscular se ve comprometida incluyen enfermedad vascular periférica (por ejemplo, claudicación), síndrome de fatiga crónica, síndrome metabólico y obesidad.

En consecuencia, existe una necesidad de desarrollo de nuevos compuestos que modulen la contractilidad muscular esquelética. Sigue habiendo una necesidad de agentes que exploten los nuevos mecanismos de acción y que tengan mejores resultados en términos de alivio de los síntomas, seguridad y mortalidad de pacientes, tanto a largo plazo como a corto plazo, y un índice terapéutico mejorado.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección sensible a la modulación de la contractilidad del sarcómero esquelético, por ejemplo, modulación del complejo troponina del sarcómero del músculo esquelético rápido a través de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas rápidas, y fragmentos e isómeros de las mismas.

Como se usan en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases pretenden tener generalmente los significados que se exponen a continuación, excepto en el grado en que el contexto en el que se usan indique otra cosa.

A lo largo de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a un compuesto de Fórmula I incluyen todos los subgrupos de Fórmula I definidos en la presente memoria, incluyendo todas las subestructuras, subgéneros, preferencias, realizaciones, ejemplos y compuestos particulares definidos y/o descritos en la presente memoria.

Las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen formas iónicas, polimorfos, pseudopolimorfos, formas amorfas, solvatos, co-cristales, quelatos, isómeros, tautómeros, óxidos (por ejemplo, N-óxidos, S-óxidos), ésteres, profármacos, isótopos y/o formas protegidas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "nueva forma" pueden usarse indistintamente en la presente memoria, y pretenden incluir todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos

(incluyendo hidratos), co-cristales, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen polimorfos, solvatos, co-cristales, isómeros, tautómeros y/u óxidos de los mismos. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen polimorfos, sales, solvatos, y/o co-cristales de los mismos. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen isómeros, tautómeros y/u óxidos de los mismos. En algunas realizaciones, las referencias a un compuesto de Fórmula I y a subgrupos del mismo incluyen solvatos de los mismos. De forma análoga, el término "sales" incluye solvatos de sales de compuestos.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede suceder, o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define en la presente memoria. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o intrínsecamente inestables.

Cuando se da un intervalo de valores (por ejemplo, alquilo C_{1-6}), se incluye cada valor dentro del intervalo, así como los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{1-5}, C_{2-5}, C_{3-5}, C_{4-5}, C_{1-4}, C_{2-4}, C_{3-4}, C_{1-3}, C_{2-3} y C_{1-2}.

Cuando un resto se define como opcionalmente sustituido, puede estar sustituido por sí mismo o como parte de otro resto. Por ejemplo, si R^x se define como "alquilo C_{1-6} u Oalquilo C_{1-6}, donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con halógeno", entonces tanto el grupo alquilo C_{1-6} solo como el alquilo C_{1-6} que forma parte del grupo Oalquilo C_{1-6} pueden estar sustituidos con halógeno.

"Alquilo" incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} incluye alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos, pretenden incluirse todas las versiones de cadena ramificada y lineal que tienen ese número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, "propilo" incluye n-propilo e isopropilo; y "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos.

"Haloalquilo" incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono) sustituidos con al menos un átomo de halógeno. En los casos en los que el grupo haloalquilo contiene más de un átomo de halógeno, los halógenos pueden ser iguales (por ejemplo, diclorometilo) o diferentes (por ejemplo, clorofluorometilo). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dicloroetilo, pentacloroetilo y pentafluoroetilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, insaturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 8, o de 2 a 6 átomos de carbono) y al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo correspondiente. El grupo puede estar en la configuración cis o trans (configuración Z o E) alrededor de el(los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo (por ejemplo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo) y butenilo (por ejemplo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo). "Alquenilo inferior" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 2 a 6 carbonos.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, insaturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 8 o de 2 a 6 átomos de carbono) y al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo correspondiente. Los grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo (por ejemplo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo) y butinilo

(por ejemplo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo). "Alquinilo inferior" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 carbonos.

"Cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico, no aromático, totalmente saturado, que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 10, o de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclohexilo, así como grupos de anillos puenteados y encerrados (por ejemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano). Además, un anillo de un grupo cicloalquilo policíclico puede ser aromático, con la condición de que el grupo cicloalquilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un carbono no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) es un grupo cicloalquilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquilo. Ejemplos de gruposcicloalquilos policíclicos que contienen un grupo cicloalquilo fusionado a un anillo arómatico son descritos más adelante.

"Cicloalquenilo" indica un anillo carbocíclico, no aromático, que contiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 3 a 10, o de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo) y al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido a partir de la retirada de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del cicloalquilo correspondiente. Los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillos puenteados y encerrados (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Además, un anillo de un grupo cicloalquenilo policíclico puede ser aromático, con la condición de que el grupo alquenilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático. Por ejemplo, inden-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) se considera un grupo cicloalquenilo, mientras que inden-4-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono) no se considera un grupo cicloalquenilo. Ejemplos de grupos cicloalquenilos policíclicos que consisten en grupos cicloalquenilos fusionados a un anillo arómatico son descritos más adelante.

"Arilo" indica un anillo de carbono aromático que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 12 o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). En algunos casos, los dos anillos de un grupo arilo policíclico son aromáticos (por ejemplo, naftilo). En otros casos, los grupos arilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) condensado con un anillo aromático, con la condición de que el grupo arilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo del anillo aromático. Por lo tanto, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo arilo, mientras que 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo arilo. De forma análoga, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo arilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de nitrógeno no aromático) no se considera un grupo arilo. Sin embargo, el término "arilo" no incluye o se solapa con "heteroarilo", como se define en la presente memoria, independientemente del punto de unión (por ejemplo, quinolin-5-ilo y quinolin-2-ilo son grupos heteroarilo). En algunos casos, arilo es fenilo o naftilo. En ciertos casos, arilo es fenilo. A continuación se describen otros ejemplos de grupos arilo que comprenden un anillo de carbono aromático condensado con un anillo no aromático.

"Aralquilo" se refiere a un resto que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 7 a 12 o de 7 a 10 átomos de carbono) en el que un resto arilo está unido a la estructura parental a través de un resto alquilo. El resto alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo y 1-feniletilo.

"Heteroarilo" indica un anillo aromático que contiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heteroarilo de 5 a 12 o de 5 a 10 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y en el que los átomos restantes del anillo son carbono. Los grupos heteroarilo no contienen átomos de S y O adyacentes. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En

algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroaril no es mayor que 1. A menos que se indique otra cosa, los grupos heteroarilo pueden estar unidos a la estructura parental a través de un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Por ejemplo, "piridilo" incluye grupos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, y "pirrolilo" incluye grupos 1-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo. Cuando está presente nitrógeno en un anillo de heteroarilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Además, cuando está presente azufre en un anillo de heteroarilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o SO_2). Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos).

En algunos casos, un grupo heteroarilo es monocíclico. Los ejemplos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furano, isoxazol, oxazol, oxadiazol (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiofeno, isotiazol, tiazol, tiadiazol (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (por ejemplo, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) y tetrazina.

En algunos casos, los dos anillos de un grupo heteroarilo policíclico son aromáticos. Los ejemplos incluyen indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofurano, benzoxazol, benzoisoxazol, benzoxadiazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, furo[2,3-b]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, isoxazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, oxazolo[4,5-b]piridina, isoxazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, isoxazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[5,4-c]piridina, furo[3,2-c]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, isoxazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]oxadiazolo[4,5-c]piridina, tieno[2,3-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, isotiazolo[5,4-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tiazolo[4,5-b]piridina, isotiazolo[4,5-b]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-b]piridina,

tieno[2,3-c]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, isotiazolo[5,4-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-c]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, isotiazolo[4,5-c]piridina, [1,2,3]tiadiazolo[4,5-c]piridina, quinolina, isoquinolina, cinnoline, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina (por ejemplo, 1,8-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-naftiridina), imidazo[1,2-a]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]tiazol, 1H-pirazolo[4,3-d]tiazol e imidazo[2,1-b]tiazol.

En otros casos, los grupos heteroarilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) condensado con un anillo de heteroarilo, con la condición de que el grupo heteroarilo policíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo del anillo aromático. Por ejemplo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) se considera un grupo heteroarilo, mientras que 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-5-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático) no se considera un grupo heteroarilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heteroarilo policíclico que consisten en un anillo de heteroarilo condensado con un anillo no aromático.

"Heterocicloalquilo" indica un anillo totalmente saturado, no aromático, que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de de 3 a 10 o de 3 a 7 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y en el que los átomos restantes del anillo son carbono. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Cuando está presente nitrógeno en un anillo de heterocicloalquilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Los ejemplos incluyen N-óxido de piperidinilo N-óxido de morfolinilo. Además, cuando está presente azufre en un anillo de heterocicloalquilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o -SO_2-). Los ejemplos incluyen S-óxido de tiomorfolina y S,S-dióxido de tiomorfolina. Además, un anillo de un grupo heterocicloalquilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), con la condición de que el grupo heterocicloalquilo policíclico

esté unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático o un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquilo, mientras que el grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heterocicloalquilo policíclicos que consisten en un grupo heterocicloalquilo condensado con un anillo aromático.

"Heterocicloalquenilo" indica un anillo no aromático que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 10 o de 3 a 7 miembros) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y en el que los átomos restantes del anillo son carbono, y al menos un doble enlace obtenido a través de la retirada de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes, átomos de nitrógeno adyacentes o átomos de carbono y de nitrógeno adyacentes del heterocicloalquilo correspondiente. Los grupos heterocicloalquenilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Cuando está presente nitrógeno en un anillo de heterocicloalquenilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, N^+-O^-). Además, cuando está presente azufre en un anillo de heterocicloalquenilo, puede existir, cuando la naturaleza de los átomos adyacentes y de los grupos lo permita, en un estado oxidado (es decir, S^+-O^- o $-SO_2$-). Los ejemplos de grupos heterocicloalquenilo incluyen dihidrofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dihidrotiofenilo (por ejemplo, 2,3-dihidrotiofenilo, 2,5-dihidrotiofenilo), dihidropirrolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo), dihidroimidazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), piranilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo) y dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina). Además, un anillo de un grupo heterocicloalquenilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), con la condición de que el grupo heterocicloalquenilo polcíclico esté unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono no aromático o un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un grupo 1,2-dihidroquinolin-1-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a

través de un átomo de nitrógeno no aromático) se considera un grupo heterocicloalquenilo, mientras que el grupo 1,2-dihidroquinolin-8-ilo (en el que el resto está unido a la estructura parental a través de un átomo de carbono aromático) no se considera un grupo heterocicloalquenilo. A continuación se describen ejemplos de grupos heterocicloalquenilo policíclicos que consisten en un grupo heterocicloalquenilo condensado con un anillo aromático.

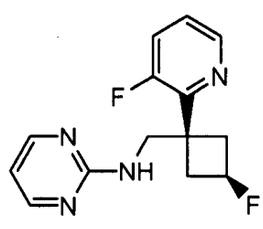
Los ejemplos de anillos policíclicos que consisten en un anillo aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo) condensado con un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) incluyen indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1,3-dihidrobenzo[c]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]oxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofenilo, 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridinilo, indolin-2-ona, indolin-3-ona, isoindolin-1-ona, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzofuran-2(3H)-ona, benzofuran-3(2H)-ona, isobenzofuran-1(3H)-ona, benzo[c]isoxazol-3(1H)-ona, benzo[d]isoxazol-3(2H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-3(2H)-ona, benzo[c]tiofen-1(3H)-ona, benzo[c]isotiazol-3(1H)-ona, benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, 4,5-dihidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona, quinolin-4(3H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, quinoxalin-2(1H)-ona, quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, cinnolin-4(3H)-ona, piridin-2(1H)-ona, pirimidin-2(1H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona, 1,2-dihidropirazolo[3,4-d]tiazol-3-ona y 4,5-dihidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona. Como se analiza en la presente memoria, el que cada anilo se considere un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo se determina por el átomo a través del cual está unido el resto a la estructura parental.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

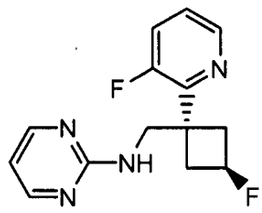
"Isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula

molecular. "Estereoisómeros" son isómeros que sólo se diferencian en la forma en al que los átomos están dispuestos en el espacio. "Enantiómeros" son estereoisómeros que son imágenes especulares que pueden superponerse entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El símbolo "(±)" puede usarse para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. Un "mesocompuesto" o "mesoisómero" es un miembro no ópticamente activo de un conjunto de estereoisómeros. Los mesoisómeros contienen dos o más estereocentros pero no son quirales (es decir, existe un plano de simetría dentro de la molécula). La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) en la que rotan la polarizada del plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y tras formas estereoisoméricas. A menos que se indique otra cosa, los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria incluyen todos los posibles enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y otras formas estereoisoméricas, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los enantiómeros, diastereómeros, mesoisómeros y otras formas estereoisoméricas pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. A menos que se especifique otra cosa, cuando los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se entiende que los compuestos incluyen tanto isómeros E como Z.

La estereoquímica representada en las estructuras de mesocompuestos cíclicos no es absoluta; más bien la estereoquímica pretende indicar la posición de los sustituyentes entre sí, por ejemplo, *cis* o *trans*. Por ejemplo,

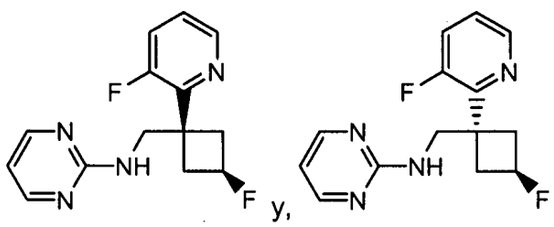


pretende designar un compuesto en el que los sustituyentes flúor y piridilo en el anillo de ciclobutilo están en configuración *cis* entre sí, mientras que



pretende designar un compuesto en el que los sustituyentes flúor y piridilo en el anillo de ciclobutilo están en configuración *trans* entre sí.

Cuando un compuesto puede existir en forma de uno o más mesoisómeros, pretenden incluirse todos los mesoisómeros posibles. Por ejemplo, el compuesto 3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenocarbonitrilo pretende incluir tanto mesoisómeros *cis* como *trans*:



y mezclas de los mismos. A menos que se indique otra cosa, los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria incluyen todos los mesoisómeros posibles y mezclas de los mismos.

"Tautómeros" son isómeros estructuralmente diferentes que se interconvierten por tautomerización. La tautomerización es una forma de isomerización e incluye tautomerización prototrópica y por desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de química de ácido-base. La tautomerización prototrópica o tautomerización por desplazamiento de protones implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de enlace, normalmente el intercambio de un enlace sencillo por un doble enlace adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen restos que pueden experimentar tautomerización, y a menos

que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen todos los tautómeros posibles.

"Grupo protector" tiene el significado que se le asocia habitualmente en síntesis orgánica, es decir, un grupo que bloquea selectivamente uno o más sitios reactivos en un compuesto multifuncional de tal forma que puede realizarse una reacción química de forma selectiva sobre otro sitio reactivo no protegido, y de tal forma que el grupo puede retirarse fácilmente después de que se complete la reacción selectiva. Se describen una diversidad de grupos protectores, por ejemplo, en T.H. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Por ejemplo, una "forma protegida de hidroxi" contiene al menos un grupo hidroxi protegido con un grupo protector de hidroxi. De forma análoga, pueden protegerse de forma similar aminas y otros grupos reactivos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos descritos en la presente memoria y no son biológicamente, o de otra forma, indeseables. Pueden encontrarse ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, enero de 1977, 66(1), 1-19. En muchos casos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar sales de adición de ácidos y/o de bases gracias a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido esteárico y ácido salicílico. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias,

secundarias y terciarias; aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se encuentran de forma natural; aminas cíclicas; y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable se elige entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Si el compuesto descrito en la presente memoria se obtiene en forma de una sal de adición de ácidos, la base libre puede obtenerse por basificación de una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el compuesto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse por disolución de la base libre en un disolvente orgánico adecuado, y por tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos básicos (véase, por ejemplo, Berge et al., Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, enero de 1977, 66(1), 1-19). Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua y alcoholes (por ejemplo, etanol). Los solvatos incluyen hidratos que tienen cualquier proporción de compuesto con respecto a agua, tales como monohidratos, dihidratos y hemi-hidratos.

Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto con un ión metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. De forma análoga, "sales" incluye quelatos de sales y "solvatos" incluye quelatos de solvatos.

Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en el que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, unión hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominadas unión iónica). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

El término "profármaco" se refiere a una sustancia administrada en una forma inactiva o menos activa que se transforma después (por ejemplo, por procesamiento metabólico del profármaco en el cuerpo) en un compuesto activo. El

fundamento detrás de administrar un profármaco es optimizar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción del fármaco. Pueden obtenerse profármacos preparando un derivado de un compuesto activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I u otro compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria) que experimentará una transformación en las condiciones de uso (por ejemplo, dentro del cuerpo) para formar el compuesto activo. La transformación del profármaco al compuesto activo puede suceder de forma espontánea (por ejemplo, mediante una reacción de hidrólisis) o puede catalizarse o inducirse por otro agente (por ejemplo, una enzima, luz, ácido o base y/o temperatura). El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso (por ejemplo una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago) o el agente puede proporcionarse de forma exógena. Los profármacos pueden obtenerse convirtiendo uno o más grupos funcionales en el compuesto activo en otro grupo funcional, que se convierte después de nuevo al grupo funcional original cuando se administra al cuerpo. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede convertirse a un grupo sulfonato, fosfato, éster o carbonato, que a su vez puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo hidroxilo. De forma similar un grupo amino funcional puede convertirse, por ejemplo, en un grupo funcional amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo amino. Un grupo funcional carboxilo puede convertirse, por ejemplo, en un grupo funcional éster (incluyendo tioésteres y ésteres de sililo), amida o hidrazida, que pueden hidrolizarse en *in vivo* de nuevo al grupo carboxilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de fosfato, acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales (tales como alcohol o grupos amina) presentes en los compuestos de Fórmula I y otros compuestos desvelados y/o descritos en el presente memoria.

Los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden ser formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una realización, el compuesto contiene al menos un átomo de deuterio. Tales formas con deuterio pueden prepararse, por ejemplo, por el procedimiento descrito en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.846.514 y 6.334.997. Tales compuestos con deuterio pueden mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria. Los compuestos sustituidos con deuterio pueden sintetizarse usando diversos métodos, tales como los descritos en: Dean, D., Recent Advances in the

Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. *et al.*, The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en la que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones farmacéuticas.

La expresión "agente activo" se usa para indicar un compuesto que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad terapéutica. En algunas realizaciones, el compuesto potencia al menos un aspecto de la función o actividad muscular esquelética, tal como potencia de salida, fuerza del músculo esquelético, resistencia muscular esquelética, consumo de oxígeno, eficacia y/o sensibilidad a calcio.En algunas realizaciones, un agente activo es uncompuesto de formula 1, o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

Los términos "paciente" y "sujeto" se refieren a un animal, tal como un mamífero, ave o pez. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un mamífero. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, ratones, ratas, perros, gatos, cerdos, ovejas, caballos, vacas y seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto es un ser humano, por ejemplo un ser humano que ha sido o será el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en aplicaciones tanto para terapia humana como veterinarias.

Como se usa en la presente memoria, "músculo esquelético" incluye tejido muscular esquelético así como componentes del mismo, tales como fibras musculares esqueléticas, las miofibrillas que comprenden las fibras musculares esqueléticas, el sarcoma esquelético que comprende las miofibrillas y los diversos componentes del sarcómero esquelético descrito en la presente memoria,

incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, troponina T esqueléticas y fragmentos e isoformas de las mismas. En algunas realizaciones "músculo esquelético" incluye tejido muscular esquelético rápido así como componentes del mismo, tales como fibras musculares esqueléticas rápidas, las miofibrillas que comprenden las fibras musculares esqueléticas rápidas, el sarcómero esquelético rápido que comprende las miofibrillas y los diversos componentes del sarcómero esquelético rápido descrito en la presente memoria, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas y fragmentos e isoformas de las mismas. El músculo esquelético no incluye músculo cardiaco o una combinación de componentes sarcoméricos que aparecen en dicha combinación en su totalidad en músculo cardiaco.

Como se usa en la presente memoria, el término "terapéutico" se refiere a la capacidad de modular la contractilidad del músculo esquelético rápido. Como se usa en la presente memoria, "modulación" (y términos relacionados, tales como "modular", "modulado", "modulando") se refiere a un cambio en la función o eficacia de uno o más componentes del sarcoma de músculo esquelético rápido, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T de músculo esquelético rápido, incluyendo fragmentos e isoformas de las mismas, como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en la presente memoria, en relación con la actividad del sarcómero esquelético rápido en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad (potenciación) o una reducción en la actividad (inhibición) y puede deberse a la interacción directa del compuesto con el sarcómero o deberse a la interacción del compuesto con uno o más factores distintos que a su vez afectan al sarcómero o uno o más de sus componentes. En algunas realizaciones, la modulación es una potenciación de la función o eficacia de uno o más componentes del sarcómero de músculo esquelético rápido, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T de músculo esquelético rápido, incluyendo fragmentos e isoformas de las mismas. La modulación puede mediarse por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, por ejemplo, a través de la sensibilización del sarcómero esquelético rápido para contracción a concentraciones menores de Ca^{2+}. Como se usa en la presente memoria, "eficacia" o "eficacia muscular" significa la relación de rendimiento de trabajo mecánico y el coste metabólico total.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente

memoria que es suficiente para afectar al tratamiento, como se define en la presente memoria, cuando se administra a un paciente que necesite dicho tratamiento. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad sensible a modulación del músculo esquelético rápido. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, por ejemplo, el sujeto y la enfermedad a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular, el régimen de dosificación a seguir, el momento de administración, la forma de administración, todos los cuales pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración en sangre de la entidad química o de forma teórica, calculando la biodisponibilidad.

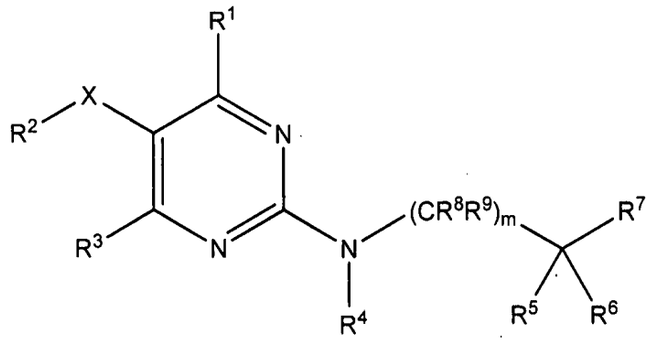
"Tratamiento" (y términos relacionados, tales como "tratar", "tratado", "tratando") incluye uno o más de: prevenir una enfermedad o trastorno (es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno no se desarrollen); inhibir una enfermedad o trastorno; ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno; y/o aliviar una enfermedad o trastorno (es decir, provocar alivio o regresión de los síntomas clínicos). El término abarca situaciones en las que la enfermedad o trastorno ya se está experimentando por un paciente, así como situaciones en las que la enfermedad o trastorno no se está experimentando actualmente pero se espera que surja. El término abarca reducción o prevención tanto completa como parcial de la afección o trastorno y reducción completa o parcial de síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. Por lo tanto, los compuestos descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden evitar que una enfermedad o trastorno existente empeore, ayudar al tratamiento de la enfermedad o trastorno o reducir o eliminar la enfermedad o trastorno. Cuando se usan de una manera profiláctica, los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden evitar que una enfermedad o trastorno se desarrolle o reducir el alcance de una enfermedad o trastornos que pueda desarrollarse.

Como se usa en la presente memoria "potencia de salida" de un músculo significa trabajo/ciclo de tiempo y puede aumentarse su escala de *PoLo*/unidades de ciclo de tiempo basándose en las propiedades del músculo. La potencia de salida puede modularse, cambiando, por ejemplo, los parámetros de activación durante cambios de longitud cíclicos, incluyendo momentos de activación (fase de activación) y el periodo de activación (coeficiente de utilización).

"ATPasa" se refiere a una enzima que hidroliza ATP. Las ATPasas incluyen proteínas que comprenden motores moleculares tales como las miosinas.

Como se usa en la presente memoria "unión selectiva" o "que se une selectivamente" se refiere a unión preferente con una proteína diana en un tipo de músculo o fibra muscular a diferencia de otros tipos. Por ejemplo, un compuesto se une selectivamente a troponina C esquelética rápida si el compuesto se une preferentemente a troponina C en el complejo troponina de un sarcómero o fibra muscular esquelética rápida en comparación con troponina C en el complejo troponina de un sarcómero o fibra muscular lenta o con troponina C en el complejo troponina de un sarcómero cardiaco.

Se proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a, NR^bR^c, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y NR^bR^c, donde cada uno de los grupos cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6},

$(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$arilo C_{6-10} y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$arilo C_{6-10} y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a, NR^bR^c, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^a;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

o, como alternativa, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

cada uno de R^8 y R^9, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6};

X se selecciona entre un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, -

$(CH_2)_pO(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_pS(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q$-,-$(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q$,-$(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q$, -$(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q$- y -$(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q$-;

o, como alternativa, X, R^2 y R^3, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

cada uno de R^b y R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11}, heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^iR^j$ y SO_2R^g, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OR^h, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)NR^iR^j$, NR^iR^j, $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $NR^dC(O)NR^iR^j$, $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$, $NR^dC(S)R^h$, $NR^dC(S)OR^h$, $NR^dC(S)NR^iR^j$, $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$, $NR^dS(O)R^h$, $NR^dSO_2R^h$, $NR^dSO_2NR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)NR^iR^j$, $C(S)R^h$, $C(S)OR^h$, $C(S)NR^iR^j$, $C(NR^e)NR^iR^j$, SR^h, $S(O)R^h$, SO_2R^h, $SO_2NR^iR^j$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8},

cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k;

o dos sustituyentes R^f unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^g, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, naftilo y aralquilo C_{7-11}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^h, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k;

cada uno de R^i y R^j, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11}, heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^g$ y $C(O)OR^g$, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^k, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, NH_2, NH(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})$_2$, NHC(O)alquilo C_{1-6}, NHC(O)aralquilo C_{7-11}, NHC(O)Oalquilo C_{1-6}, NHC(O)Oaralquilo C_{7-11}, OC(O)alquilo C_{1-6}, OC(O)aralquilo C_{7-11}, OC(O)Oalquilo C_{1-6}, OC(O)Oaralquilo C_{7-11}, C(O)alquilo

C_{1-6}, C(O)aralquilo C_{7-11}, C(O)Oalquilo C_{1-6}, C(O)Oaralquilo C_{7-11}, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde cada sustituyente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y aralquilo C_{7-11} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre OH, alcoxi C_{1-6}, NH_2, NH(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})$_2$, NHC(O)alquilo C_{1-6}, NHC(O)aralquilo C_{7-11}, NHC(O)Oalquilo C_{1-6} y NHC(O)Oaralquilo C_{7-11};

o dos sustituyentes R^k unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

m es 0, 1 ó 2;

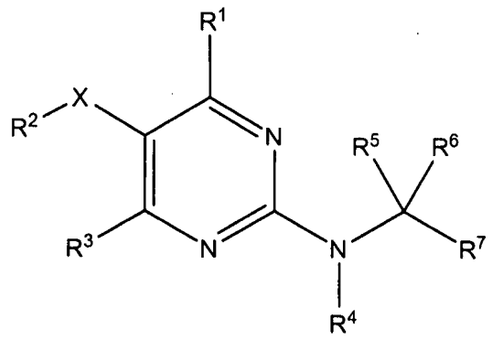
n, en cada caso, es independientemente 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2; y

q es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, cuando m es 1 y cada uno de R^5 y R^6 es metilo, entonces R^7 no es piperidinilo o morfolino. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, cuando m es 1, X es un enlace y R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^7 no es piperidinilo o morfolino. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I no es 6-(4-clorofenil)-5-metil-N-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)piridazin-3-amina, N-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)-6-fenil-5-propilpiridazin-3-amina o N-(2-metil-2-morfolinopropil)-6-fenil-5-propilpiridazin-3-amina.

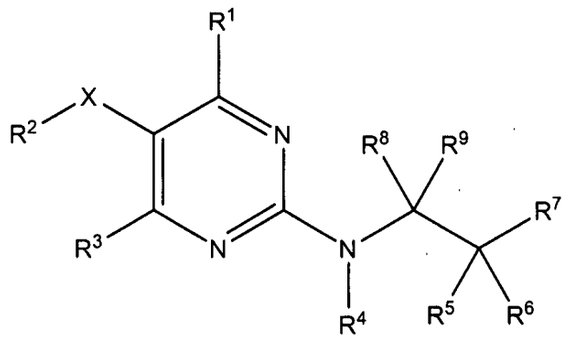
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, m es 0, es decir, un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula II

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, m es 1, es decir, un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula III

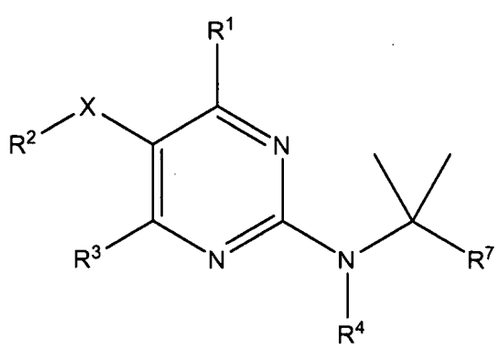
en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}.

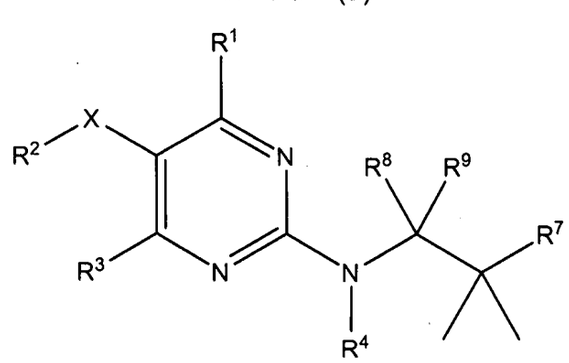
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es independientemente alquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es metilo.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula IV(a) o IV(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula IV(a)



Fórmula IV(b)

en las que R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IV(b), R^7 no es piperidinilo o morfolinilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

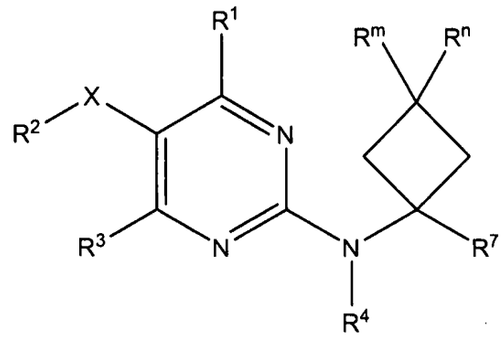
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, donde el sustituyente y R^7 están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

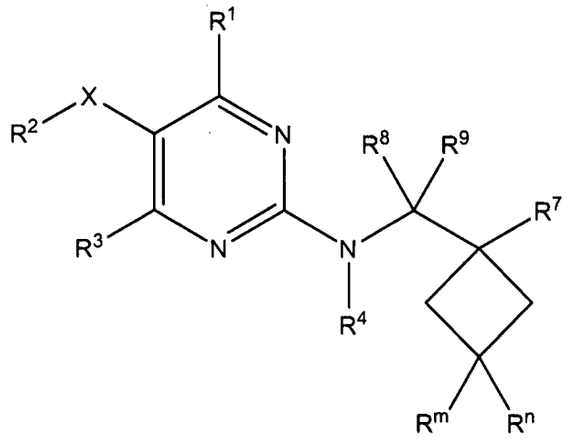
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6},

donde el sustituyente y R^7 están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula V(a) o V(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula V(a)



Fórmula V(b)

en las que cada uno de R^m y R^n se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6}, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula V(a) o V(b), cada uno de R^m y R^n es hidrógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), cada uno de R^m y R^n es halógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), cada uno de R^m y R^n es flúor.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es halógeno. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y R^7 están en configuración *trans* uno con respecto al otro

en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y R^7 están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula V(a) o V(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es flúor. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y R^7 están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y R^7 están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman heterocicloalquilo de 3-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, R^5 y R^6, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman aziridina, azetidina, pirrolidina, oxirano, oxetano o tetrahidrofurano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es independientemente alquilo C_{1-6}, o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es metilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros o heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de

R^5 y R^6 es independientemente alquilo C_{1-6}, o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II o III, cada uno de R^5 y R^6 es metilo, o R^5 y R^6, junto con el carbono al que están unidos, forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

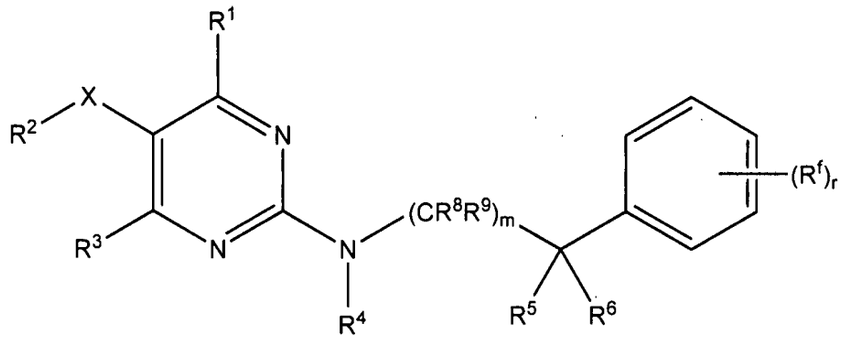
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, III o IV(b), cuando cada uno de R^5 y R^6 es metilo, R^7 no es piperidinilo o morfolinilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo

C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

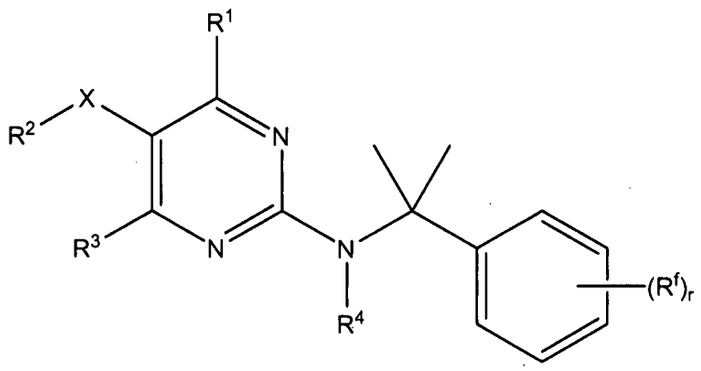
En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



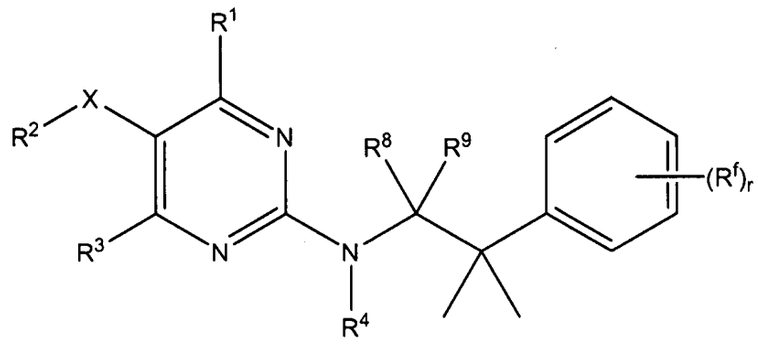
Fórmula VI

en la que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^f, X y m son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula VII(a) o VII(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



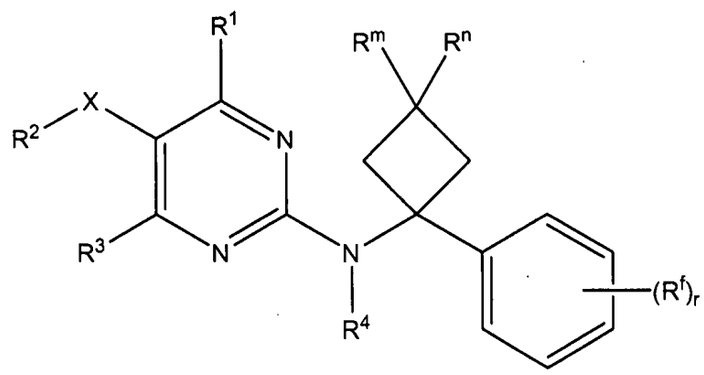
Fórmula VII(a)



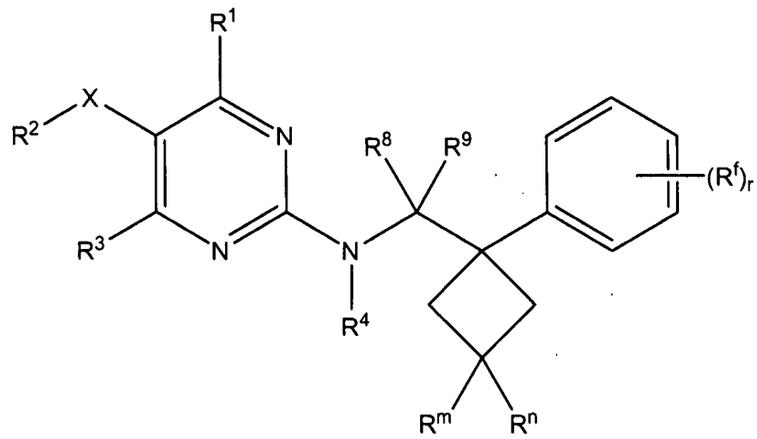
Fórmula VII(b)

en las que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula VIII(a) o VIII(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula VIII(a)



Fórmula VIII(b)

en las que cada uno de R^m y R^n se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6}; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), cada uno de R^m y R^n es hidrógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), cada uno de R^m y R^n es halógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), cada uno de R^m y R^n es flúor.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es halógeno. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de fenilo están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de fenilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula VIII(a) o VIII(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es flúor. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de fenilo están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de fenilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, 3-(hidroximetil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 2-(aminometil)fenilo, 3-(aminometil)fenilo, 4-(aminometil)fenilo, 2-fenol, 3-fenol, 4-fenol, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-difluorometoxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-benzamina, 3-benzamida, 4-benzamida, N-metil-2-benzamina, N-metil-3-benzamida, N-metil-4-benzamida, N,N-dimetil-2-benzamina, N,N-dimetil-3-benzamida y N,N-dimetil-4-benzamida.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$,

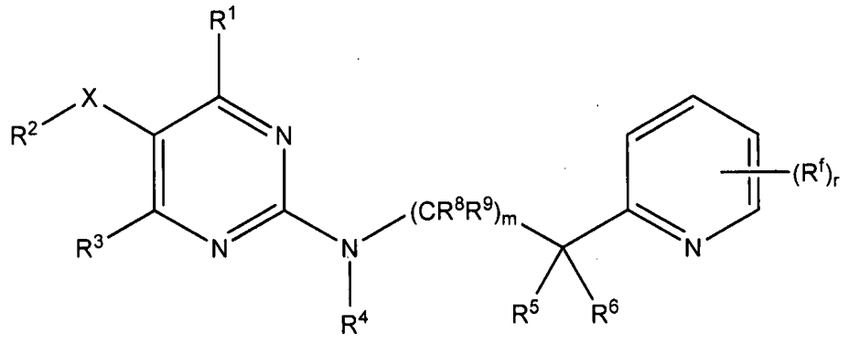
$NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, 3-6 miembros heterocicloalquenilo, fenilo, naftilo, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6},

cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

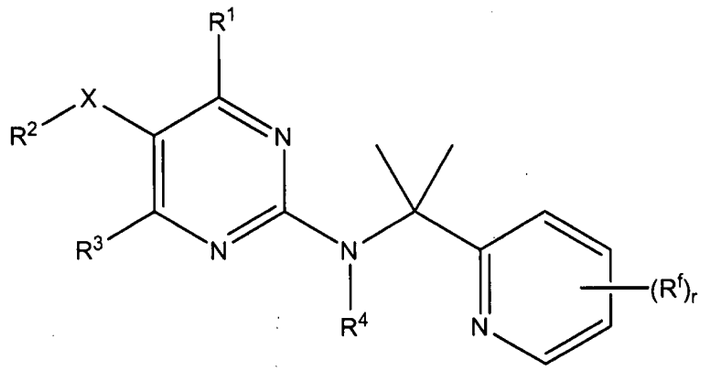
En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula IX, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



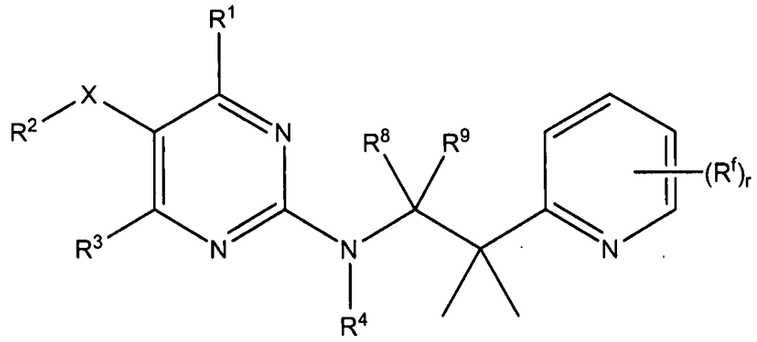
Fórmula IX

en la que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^f, X y m son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula X(a) o X(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



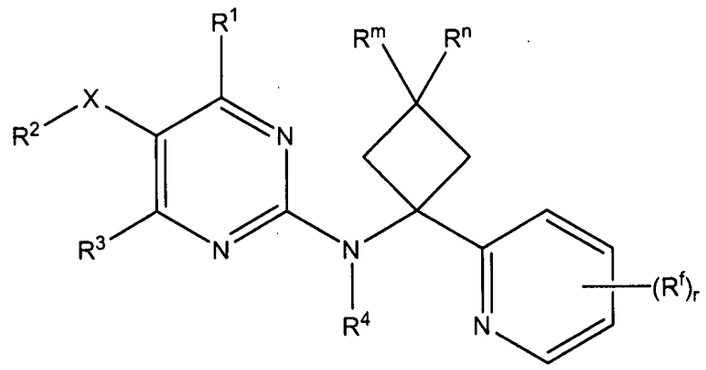
Fórmula X(a)



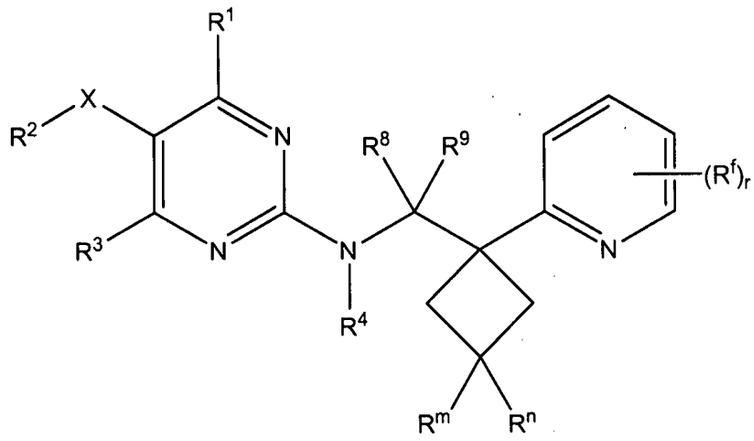
Fórmula X(b)

en la que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones, los compuestos son de Fórmula XI(a) o XI(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula XI(a)



Fórmula XI(b)

en las que cada uno de R^m y R^n se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6}; r es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^f y X son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), cada uno de R^m y R^n es hidrógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), cada uno de R^m y R^n es halógeno.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), cada uno de R^m y R^n es flúor.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es halógeno. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de piridilo están en configuración *trans* uno con

respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el halógeno y el anillo de piridilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones compuestos de Fórmula XI(a) o XI(b), uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es flúor. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de piridilo están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo. En algunas realizaciones de dichos compuestos, el flúor y el anillo de piridilo están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre pirid-2-ilo, 3-fluoro-pirid-2-ilo, 4-fluoro-pirid-2-ilo, 5-fluoro-pirid-2-ilo, 6-fluoro-pirid-2-ilo, 3-cloro-pirid-2-ilo, 4-cloro-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, 6-cloro-pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, 4-ciano-pirid-2-ilo, 5-ciano-pirid-2-ilo, 6-ciano-pirid-2-ilo, 3-metil-pirid-2-ilo, 4-metil-pirid-2-ilo, 5-metil-pirid-2-ilo, 6-metil-pirid-2-ilo, 3-difluorometil-pirid-2-ilo, 4-difluorometil-pirid-2-ilo, 5-difluorometil-pirid-2-ilo, 6-difluorometil-pirid-2-ilo, 3-trifluorometil-pirid-2-ilo, 4-trifluorometil-pirid-2-ilo, 5-trifluorometil-pirid-2-ilo, 6-trifluorometil-pirid-2-ilo, 3-hidroximetil-pirid-2-ilo, 4-hidroximetil-pirid-2-ilo, 5-hidroximetil-pirid-2-ilo, 6-hidroximetil-pirid-2-ilo, 3-aminometil-pirid-2-ilo, 4-aminometil-pirid-2-ilo, 5-aminometil-pirid-2-ilo, 6-aminometil-pirid-2-ilo, 3-hidroxi-pirid-2-ilo, 4-hidroxi-pirid-2-ilo, 5-hidroxi-pirid-2-ilo, 6-hidroxi-pirid-2-ilo, 3-metoxi-pirid-2-ilo, 4-metoxi-pirid-2-ilo, 5-metoxi-pirid-2-ilo, 6-metoxi-pirid-2-ilo, 3-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 4-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 5-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 6-difluorometoxi-pirid-2-ilo, 3-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 4-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 5-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 6-trifluorometoxi-pirid-2-ilo, 3-metiltio-pirid-2-ilo, 4-metiltio-pirid-2-ilo, 5-metiltio-pirid-2-ilo, 6-metiltio-pirid-2-ilo, 3-carboxamida-pirid-2-ilo, 4-carboxamida-pirid-2-ilo, 5-carboxamida-pirid-2-ilo, 6-carboxamida-pirid-2-ilo y 3-fluoro-6-metil-pirid-2-ilo.

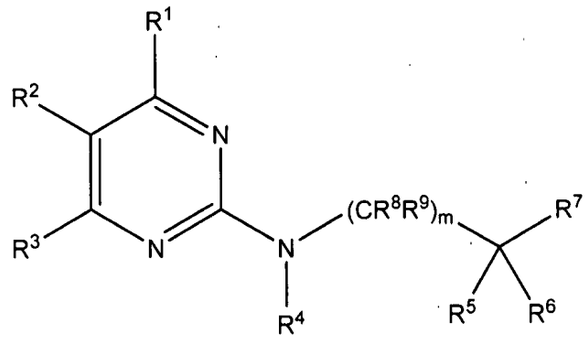
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) o V(b), R^7 se selecciona entre pirid-3-ilo, 2-fluoro-pirid-3-ilo, 4-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-pirid-3-ilo, 6-fluoro-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-3-ilo, 4-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 2-ciano-pirid-3-ilo, 4-ciano-pirid-3-ilo, 5-ciano-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 4-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 2-difluorometil-pirid-3-ilo, 4-difluorometil-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-pirid-3-ilo, 6-difluorometil-pirid-3-ilo, 2-trifluorometil-pirid-3-ilo, 4-trifluorometil-pirid-3-ilo, 5-trifluorometil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-hidroximetil-pirid-3-ilo, 4-

hidroximetil-pirid-3-ilo, 5-hidroximetil-pirid-3-ilo, 6-hidroximetil-pirid-3-ilo, 2-aminometil-pirid-3-ilo, 4-aminometil-pirid-3-ilo, 5-aminometil-pirid-3-ilo, 6-aminometil-pirid-3-ilo, 2-hidroxi-pirid-3-ilo, 4-hidroxi-pirid-3-ilo, 5-hidroxi-pirid-3-ilo, 6-hidroxi-pirid-3-ilo, 2-metoxi-pirid-3-ilo, 4-metoxi-pirid-3-ilo, 5-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 2-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 4-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 5-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 6-difluorometoxi-pirid-3-ilo, 2-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 4-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 5-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 6-trifluorometoxi-pirid-3-ilo, 2-metiltio-pirid-3-ilo, 4-metiltio-pirid-3-ilo, 5-metiltio-pirid-3-ilo, 6-metiltio-pirid-3-ilo, 2-carboxamida-pirid-3-ilo, 4-carboxamida-pirid-3-ilo, 5-carboxamida-pirid-3-ilo y 6-carboxamida-pirid-3-ilo.

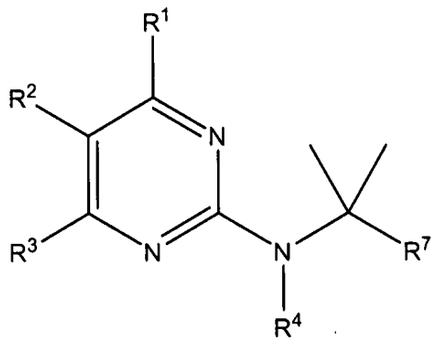
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$,$-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q$,$-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es un enlace.

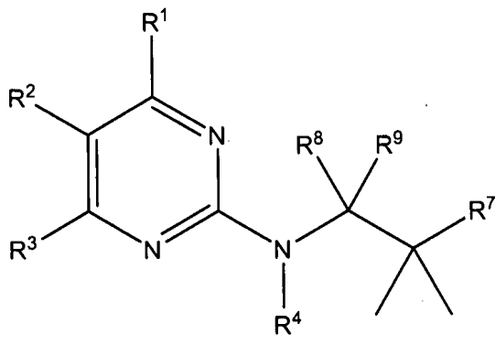
En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



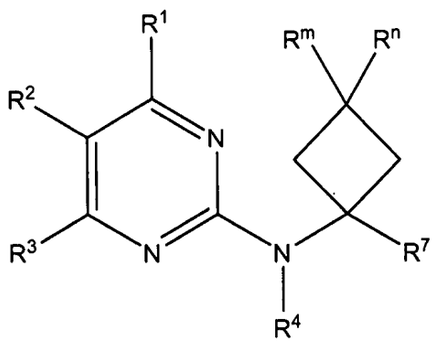
Fórmula XII(a)



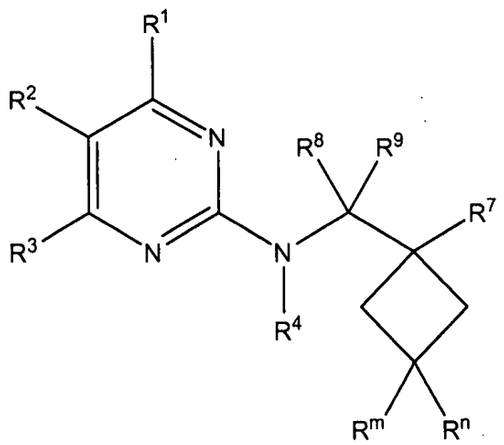
Fórmula XII(b)



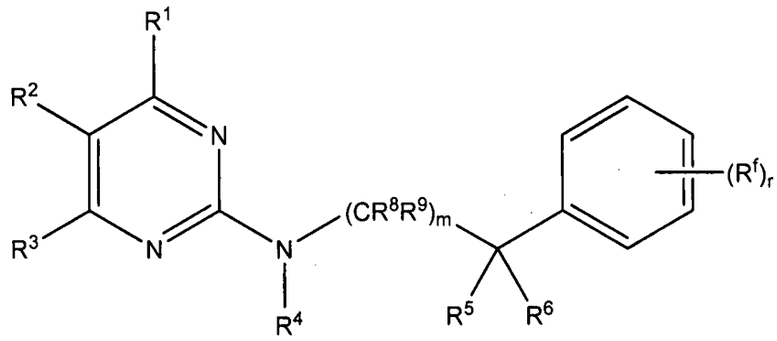
Fórmula XII(c)



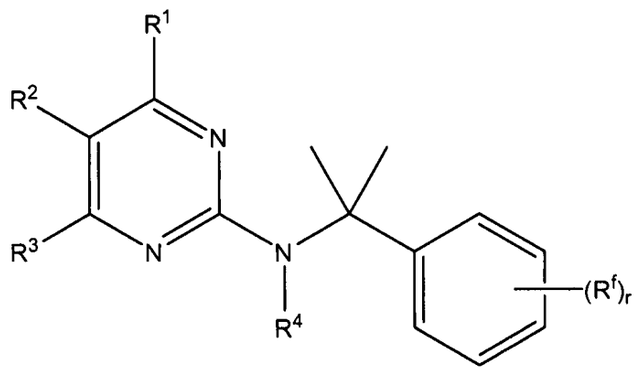
Fórmula XII(d)



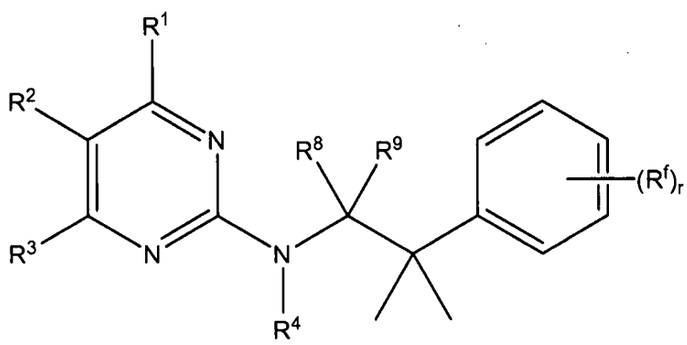
Fórmula XII(e)



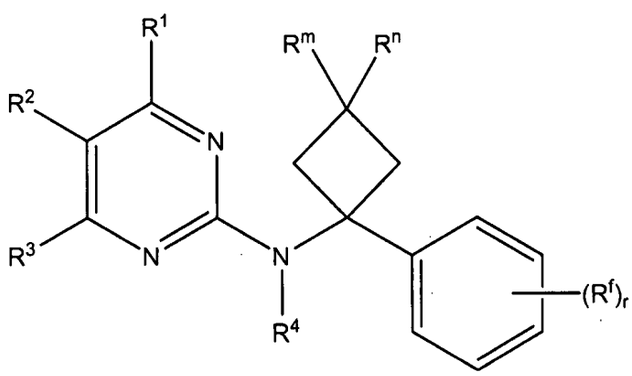
Fórmula XII(f)



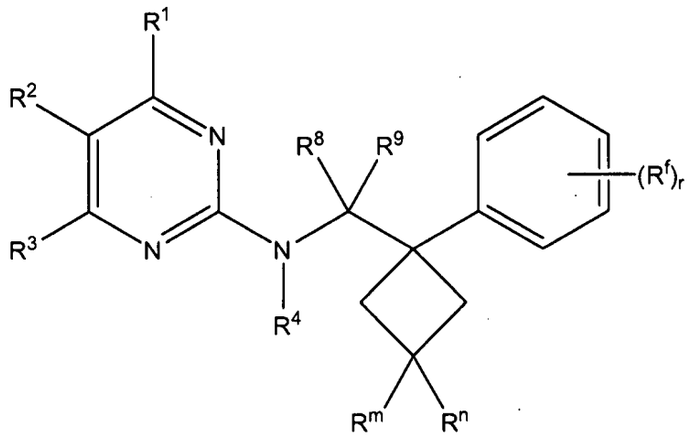
Fórmula XII(g)



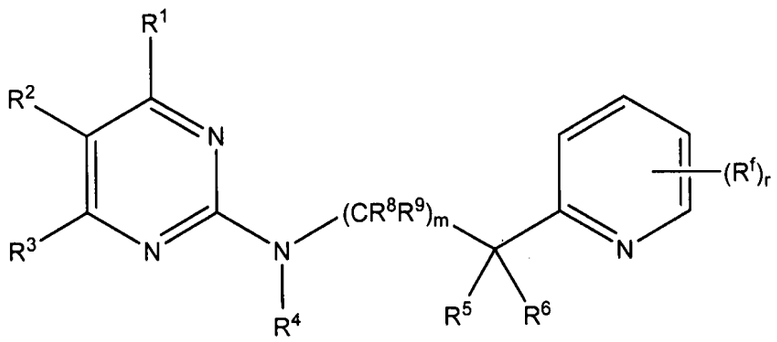
Fórmula XII(h)



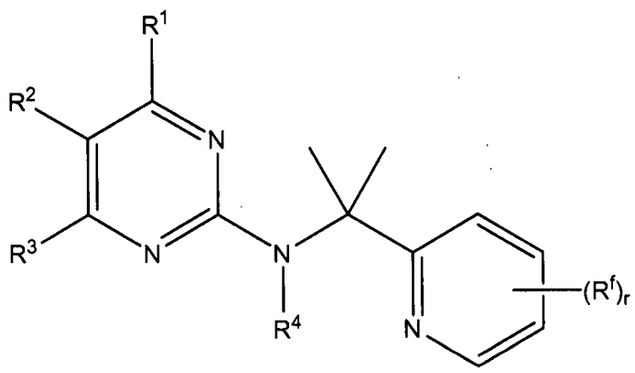
Fórmula XII(i)



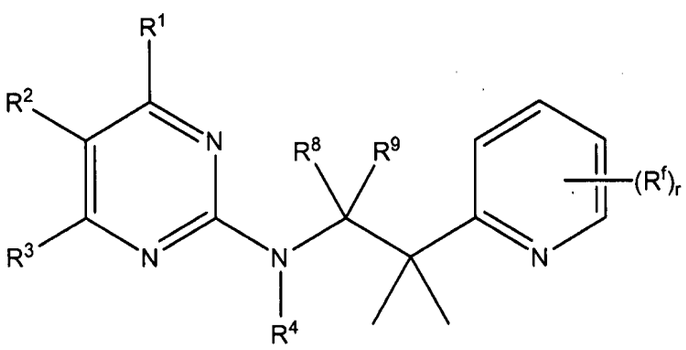
Fórmula XII(j)



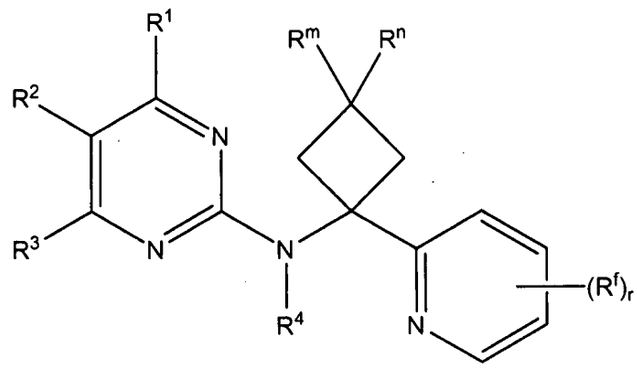
Fórmula XII(k)



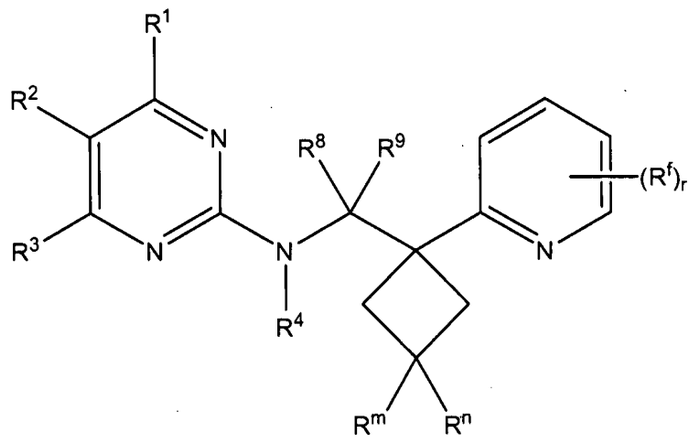
Fórmula XII(l)



Fórmula XII(m)



Fórmula XII(n)



Fórmula XII(o)

en las que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^f, R^m, R^n, m y r son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XII(c), R^7 no es piperidinilo o morfolinilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XII(c), cuando R^2 es fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^7 no es piperidinilo o morfolinilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es -O-.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre $-CH_2O-$ y $-OCH_2-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-NR^d-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se

selecciona entre $-CH_2NR^d-$ y $-NR^dCH_2-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre $-NR^dC(O)-$ y $-C(O)NR^d-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X se selecciona entre $-CH_2NR^dC(O)-$ y $-C(O)NR^dCH_2-$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$,

$(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f; donde al menos un sustituyente está unido en la posición *meta*.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_nC(O)OR^a$ y $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$,

$(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre C(O)OH, $C(O)NH_2$, C(O)Oalquilo C_{1-6}, C(O)NHalquilo C_{1-6} y C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido en la posición *meta* con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_nC(O)OR^a$ y $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6},

alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido en la posición *meta* con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_nC(O)OR^a$ y $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido en la posición *meta* con un sustituyente seleccionado entre C(O)OH, $C(O)NH_2$, C(O)Oalquilo C_{1-6}, C(O)NHalquilo C_{1-6} y C(O)N(alquilo $C_{1-6})_2$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$,

$(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es fenilo sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a se selecciona entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-OH y alquil C_{1-6}-NH_2, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6},

alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre 3-benzamida, N-metil-3-benzamida, N,N-dimetil-3-benzamida, 4-fluoro-3-benzamida, N-metil-4-fluoro-3-benzamida, N,N-dimetil-4-fluoro-3-benzamida, ácido 3-benzoico, 3-benzoato de metilo, ácido 4-fluoro-3-benzoico y 4-fluoro-3-benzoato de metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$,

$(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_nC(O)OR^a$ y $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo y triazilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo y triazilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nC(O)NH_2$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nC(O)NH_2$.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$,

$(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo y triazilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a se selecciona entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-OH y alquil C_{1-6}-NH_2, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a se selecciona entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-OH y alquil C_{1-6}-NH_2, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8

miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 3-amino(1H-indazol-5-ilo), 3-amino(1H-indazol-6-ilo), 3-amino(1H-indazol-7-ilo), 1-metil(1H-indazol-6-ilo), 3-metil(1H-indazol-6-ilo), 3-amino-1-metil(1H-indazol-5-ilo), 3-ciano(1H-indazol-5-ilo), 3-carboxamida(1H-indazol-5-ilo), 3-carboxamidina(1H-indazol-5-ilo), 3-vinil(1H-indazol-5-ilo), 3-etil(1H-indazol-5-ilo), 3-acetamida(1H-indazol-5-ilo), 3-metilsulfonilamina(1H-indazol-5-ilo), 3-metoxicarboxamida(1H-indazol-5-ilo), 3-metilamino(1H-indazol-5-ilo), 3-dimetilamino(1H-indazol-5-ilo), 3-etilamino(1H-indazol-5-ilo), 3-(2-aminoetil)amino(1H-indazol-5-ilo), 3-(2-hidroxietil)amino(1H-indazol-5-ilo), 3-[(metiletil)amino](1H-indazol-5-ilo), 6-benzoimidazol-5-ilo, 6-(2-metilbenzoimidazol-5-ilo), 2-aminobenzoimidazol-5-ilo, 2-hidroxibenzoimidazol-5-ilo, 2-acetamidabenzoimidazol-5-ilo, 3-aminobenzo[3,4-d]isoxazol-5-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-6-ilo, 3-aminobenzo[d]isoxazol-7-ilo, 2-

metilbenzoxazol-5-ilo y 2-metilbenzoxazol-6-ilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre 3-6 miembros heterocicloalquilo y 3-6 miembros heterocicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^2 se selecciona entre aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos

alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), R^2 es NR^bR^c, donde R^b y R^c son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), R^2 es NR^bR^c, donde uno de R^b y R^c es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es -C(O)- y R^2 es NR^bR^c, donde R^b y R^c son como se definen en la presente memoria.

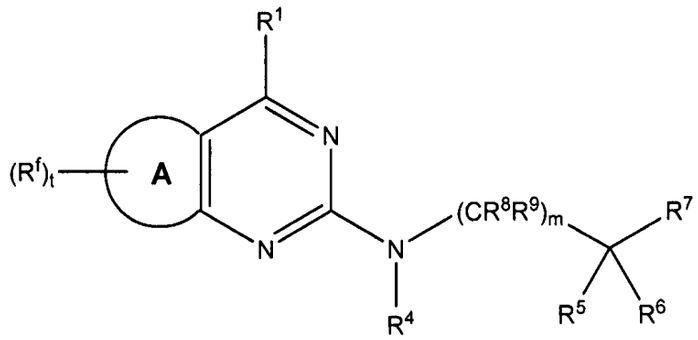
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es -C(O)- y R^2 es NR^bR^c, donde uno de R^b y R^c es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-(CH_2)_p-$ y R^2 es NR^bR^c, donde R^b y R^c son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) o XI(b), X es $-(CH_2)_p-$ y R^2 es NR^bR^c, donde uno de R^b y R^c es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones, X, R^2 y R^3, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones, el compuesto es de Fórmula XIII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula XIII

en la que A es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces; t es 0, 1, 2, 3 ó 4; y R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^f y m son como se definen en la presente memoria.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula XIII, el anillo A junto con el anillo de piridazina al que está unido forma un grupo seleccionado entre cinnolina, pirido[2,3-c]piridazina, pirido[3,4-c]piridazina, pirido[4,3-c]piridazina, pirido[3,2-c]piridazina, 5,6,7,8-tetrahidrocinnolina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-c]piridazina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-c]piridazina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-c]piridazina, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-c]piridazina, tieno[3,2-c]piridazina, tiazolo[4,5-c]piridazina, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazina, 7H-imidazo[4,5-c]piridazina, tieno[3,2-c]piridazina, tiazolo[4,5-c]piridazina, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazina, 5H-imidazo[4,5-c]piridazina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridazina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridazina, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-c]piridazina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-c]piridazina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridazina y 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a, NR^bR^c, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, NH_2, NHalquilo C_{1-6} y N(alquilo C_{1-6})$_2$,

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) o XIII, R^1 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a, NR^bR^c, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxilo, alcoxi C_{1-6}, NH_2, NHalquilo C_{1-6}, y N(alquilo C_{1-6})$_2$,

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), cada uno de R^1 y R^3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^a.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^4 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) o XII(o), R^1, cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) o XIII, cada uno de R^8 y R^9, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6}.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) o XIII, R^8 y R^9, en cada caso, cada uno de es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre los compuestos de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria modulan la contractilidad del sarcómero esquelético. Específicamente, los compuestos modulan el complejo troponina del sarcómero de músculo esquelético rápido a través de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas rápidas y fragmentos e isoformas de las mismas. Como se usa en este contexto, "modular" significa aumentar o reducir la actividad. En algunos casos, los compuestos descritos y/o desvelados en la presente memoria potencian (es decir, aumentan la actividad) de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas rápidas y fragmentos e isoformas de las mismas. En otros casos, los compuestos descritos y/o desvelados en la presente memoria inhiben (es decir, reducen la actividad) de una o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I y troponina T esqueléticas rápidas y fragmentos e isoformas de las mismas.

En situaciones tanto preclínicas como clínicas, se ha mostrado que los activadores del complejo troponina esquelético rápido amplifican la respuesta del músculo esquelético rápido a estimulación nerviosa, dando como resultado un aumento en el desarrollo de fuerza muscular a activación muscular sub-máxima (véase, por ejemplo, Russell *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-

2017357, Increases Skeletal Muscle Force *in vitro* and *in situ*", 2009 Experimental Biology Conference, Nueva Orleans, LA, abril de 2009). Se ha mostrado que los activadores del complejo troponina esquelético rápido aumentan la sensibilidad de las fibras de músculo esquelético con piel al calcio y en músculo vivo a la frecuencia de estimulación, cada uno de los cuales da como resultado un aumento en el desarrollo de fuerza muscular a activación muscular sub-máxima. Se ha mostrado que tales activadores también reducen la fatiga muscular y/o aumentan el tiempo total hasta la fatiga en condiciones normales y de baja oxigenación (véase, por ejemplo, Russell *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue *in vitro* and *in situ*", 5th Cachexia Conference, Barcelona, España, diciembre de 2009; Hinken *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency", Society for Vascular Medicine's 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, abril de 2010). El aumento de la fuerza muscular en respuesta a impulso nervioso se ha demostrado también en voluntarios humanos sanos (véase, por ejemplo, Hansen *et al.*, "CK-2017357, a Novel Activator of Fast Skeletal Muscle, Increases Isometric Force Evoked by Electrical Stimulation of the Anterior Tibialis Muscle in Healthy Male Subjects", Society for Neuroscience 40th Annual Meeting: Neuroscience 2010, noviembre de 2010). El trabajo en modelos preclínicos adicionales de la función muscular sugiere que los activadores del complejo troponina esquelético rápido también provocan un aumento en la potencia y/o resistencia muscular. Estas propiedades farmacológicas sugieren que este mecanismo de acción podría tener aplicación en afecciones, por ejemplo, en las que se altera la función neuromuscular.

Se proporcionan métodos para potenciar la eficacia del músculo esquelético rápido en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrito y/o desvelado en la presente memoria que se une selectivamente al complejo de troponina de sarcómero o fibra muscular esquelética rápida. En algunas realizaciones, el compuesto descrito y/o desvelado en la presente memoria activa los sarcómeros o fibras musculares esqueléticas rápidas. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado un aumento en la potencia de salida del músculo esquelético rápido. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado un aumento de la sensibilidad

de los sarcómeros o fibras musculares esqueléticas rápidas al ión de calcio, en comparación con sarcómeros o fibras musculares esqueléticas rápidas no tratados con el compuesto. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado una concentración menor de iones de calcio provocando que la miosina de músculo esquelético rápido se una a actina. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria da como resultado que la fibra muscular esquelética rápida genere fuerza en mayor medida a niveles submáximos de activación muscular.

También se proporciona un método para sensibilizar una fibra muscular esquelética rápida para producir fuerza en respuesta a una concentración inferior de ión de calcio, que comprende poner en contacto la fibra muscular esquelética rápida con un compuesto o composición descrito y/o desvelado en la presente memoria que se une selectivamente a complejos troponina en el sarcómero de músculo esquelético rápido. En algunas realizaciones, poner en contacto la fibra muscular esquelética rápida con el compuesto da como resultado la activación de la fibra muscular esquelética rápida a una concentración de ión de calcio inferior que en fibra muscular esquelética rápida no tratada. En algunas realizaciones, poner en contacto la fibra muscular esquelética rápida con el compuesto da como resultado la producción de fuerza aumentada a una concentración inferior de ión de calcio en comparación con una fibra muscular esquelética rápida no tratada.

También se proporciona un método para aumentar el tiempo hasta la fatiga del músculo esquelético rápido en un paciente que lo necesite, que comprende poner en contacto las fibras musculares esqueléticas rápidas con un compuesto o composición descrito y/o desvelado en la presente memoria que se une selectivamente a los complejos de troponina de las fibras musculares esqueléticas rápidas. En algunas realizaciones, el compuesto se une para formar complejos de ligando-troponina-ión calcio que activan las fibras musculares esqueléticas rápidas. En algunas realizaciones, la formación de los complejos y/o activación de las fibras musculares esqueléticas rápidas da como resultado un aumento de la fuerza y/o aumento del tiempo hasta la fatiga en comparación con fibras musculares esqueléticas rápidas no tratadas puestas en contacto con una concentración de ión de calcio similar.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos y/o desvelados en la presente memoria son capaces de modular la contractilidad del sarcómero

esquelético rápido *in vivo* y pueden tener aplicación en enfermedad tanto humana como animal. La modulación sería deseable en varias afecciones o enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, 1) trastornos neuromusculares, tales como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Atrofia Muscular Espinal (SMA), neuropatías periféricas y miastenia grave; 2) trastornos de los músculos voluntarios, incluyendo distrofias musculares, miopatías y afecciones de debilitamiento muscular, tales como sarcopenia y síndromes de caquexia (por ejemplo, síndromes de caquexia causados por enfermedades tales como cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad crónica de riñón/diálisis) y déficit relacionados con la rehabilitación, tales como los asociados con la recuperación de cirugía (por ejemplo, debilidad muscular post-quirúrgica), reposo en cama prolongado o rehabilitación de apoplejía; 3) trastornos del sistema nervioso central (SNC) en los que la debilidad muscular, atrofia y fatiga son síntomas prominentes, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, apoplejía y lesión de la médula espinal; y 4) síntomas musculares que derivan de trastornos sistémicos, incluyendo enfermedad vascular periférica (PVD) o enfermedad arterial periférica (PAD) (por ejemplo, claudicación), síndrome metabólico, síndrome de fatiga crónica, obesidad y fragilidad debido al envejecimiento.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar enfermedades neuromusculares, es decir, enfermedades que afectan a cualquier parte de la unidad nervio-músculo. Las enfermedades neuromusculares incluyen, por ejemplo: 1) enfermedades de la unidad motora, que incluyen pero sin limitación esclerosis lateral amiotrófica (ALS) incluyendo las variantes de esclerosis lateral bulbar y primaria (PLS); atrofia muscular espinal de tipos 1-4; síndrome de Kennedy; síndrome post-polio; neuropatías motoras incluyendo, por ejemplo, polineuropatía de enfermedad crítica; neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras neuropatías sensoras y motoras hereditarias; y síndrome de Guillain-Barre, 2) trastornos de la unión neuromuscular, incluyendo miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton y bloqueo neuromuscular prolongado debido a drogas o toxinas; y 3) neuropatías periféricas, tales como polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía diabética, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, lesiones nerviosas periféricas traumáticas, neuropatía de la lepra, neuropatía vasculítica,

dermatomiositis/polimiositis y neuropatía de Ataxia de Friedreich.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar trastornos del músculo voluntario. Los trastornos de músculo voluntario incluyen 1) distrofias musculares (incluyendo, por ejemplo, distrofias musculares de Duchenne, de Becker, de cinturas, facioescapulohumeral, de cinturas, de Emery-Dreyfus, oculofaríngea y congénita); y 2) miopatías, tales como miopatía nemalínica, enfermedad de cuerpos centrales, miopatías congénitas, miopatías mitocondriales, miopatía aguda, miopatías inflamatorias (tales como dermatomiositis/polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión), miopatías endocrinas (tales como las asociadas con hiper o hipotiroidismo), síndrome o enfermedad de Cushing o Addison y trastornos de la glándula hipófisis, miopatías metabólicas (tales como, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, por ejemplo, enfermedad de McArdle, enfermedad de Pompe, etc), miopatía inducida por fármacos (miopatía por esteroides, fármacos antirretrovirales, estatinas,) enfermedad pulmonar restrictiva, sarcoidosis, Síndrome de Schwartz-Jampel, atrofias musculares focales y miopatías distales.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar esclerosis lateral amiotrófica (ALS). ALS es una enfermedad que generalmente surge a edad tardía (edad mayor de 50) y tiene una rápida progresión desde la debilidad de las extremidades inicial hasta parálisis y muerte. La esperanza de vida habitual después del diagnóstico es de 3-5 años. La causa de la enfermedad para la mayoría de los pacientes de ALS es desconocida (denominada la forma espontánea), mientras que una pequeña proporción de pacientes tienen una forma heredada (familiar) de la enfermedad. La condición causa causan una muerte progresiva de las neuronas motoras a través de causas que no están claras. Las unidades motoras supervivientes intentan compensar las que están muriendo inervando más fibras (denominado germinación), pero esto sólo puede corregir parcialmente la función muscular, puesto que los músculos son posteriormente más propensos a problemas de coordinación y fatiga. Con el tiempo, las neuronas motoras supervivientes mueren, dando como resultado parálisis completa del músculo afectado. La enfermedad es habitualmente letal a través de la pérdida final de inervación al diafragma, dando como resultando insuficiencia respiratoria. Las opciones de tratamiento actuales para ALS son limitadas.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente

memoria pueden usarse para tratar atrofia muscular espinal (SMA). La SMA es un trastorno genético que surge a través de la mutación de una proteína, SMN1, que parece requerirse para la supervivencia y salud de las neuronas motoras. La enfermedad es más habitual en niños puesto que la mayoría de los pacientes sólo sobreviven hasta los 11-12 años de edad. Actualmente no existe tratamiento disponible para SMA.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar miastenia grave. La miastenia grave es una enfermedad neuromuscular autoinmune crónica en la que el cuerpo produce anticuerpos que bloquean, alteran o destruyen proteínas implicadas en la señalización en la unión neuromuscular, evitando de este modo que se produzca la contracción muscular. Estas proteínas incluyen receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) o, de forma menos frecuente, una tirosina quinasa específica de músculo (MuSK) implicada en agrupamiento de AChR (véase, por ejemplo, Drachman, N. Eng. J. of Med., 330:1797-1810, 1994). La enfermedad se caracteriza por diversos grados de debilidad de los músculos esqueléticos (voluntarios) del cuerpo. La marca característica de la miastenia grave es debilidad muscular que aumenta durante períodos de actividad y mejora después de períodos de reposo. Aunque la miastenia grave puede afectar a cualquier músculo voluntario, ciertos músculos, tales como los que controlan el movimiento de los ojos y de los párpados, la expresión facial, masticar, hablar y tragar están con frecuencia, pero no siempre, implicados en el trastorno. Los músculos que controlan la respiración y los movimientos de cuello y extremidades también pueden verse afectados. En la mayoría de los casos, el primer síntoma perceptible es debilidad de los músculos oculares. En otros, dificultad al tragar y habla mal articulado pueden ser las primeras señales. El grado de debilidad muscular implicada en la miastenia grave varía en gran medida entre pacientes, variando desde una forma localizada, limitada a los músculos oculares (miastenia ocular), hasta una forma grave o generalizada en la que muchos músculos, en ocasiones incluyendo los que controlan la respiración, están afectados. Los síntomas, que pueden variar en tipo y gravedad, pueden incluir una caída de uno o ambos párpados (ptosis), visión borrosa o doble (diplopía), debido a debilidad de los músculos que controlan los movimientos de los ojos, marcha inestable o anserina, debilidad en los brazos, manos, dedos, piernas y cuello, un cambio en la expresión facial, dificultad al tragar y disnea y dificultad en el habla (disartria). La debilidad generalizada se desarrolla

en aproximadamente 85% de los pacientes.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar sarcopenia, por ejemplo, sarcopenia asociada con el envejecimiento o enfermedad (por ejemplo, infección por VIH). La sarcopenia se caracteriza por una pérdida de masa, calidad y fuerza del músculo esquelético. Clínicamente, una disminución en la masa de tejido muscular esquelético (atrofia muscular) contribuye a fragilidad en individuos mayores. En hombres humanos, la masa muscular disminuye en un tercio entre las edades de 50 y 80. En adultos mayores, la hospitalización prolongada puede dar como resultado una atrofia de desuso adicional lo que conduce a una pérdida potencial de la capacidad para vivir de forma independiente y a una cascada de deterioro físico. Además, el proceso de envejecimiento físico afecta profundamente a la composición corporal, incluyendo reducciones significativas en la masa corporal magra y aumentos de la adiposidad central. Los cambios en la adiposidad global y distribución de grasa parecen ser factores importantes en muchas enfermedades relacionadas con la edad habituales, tales como hipertensión, intolerancia a la glucosa y diabetes, dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Además, es posible que el decremento asociado con la edad en masa muscular y posteriormente en fuerza y resistencia, pueda ser un determinante crítico para pérdida de función, dependencia y discapacidad. La debilidad muscular también es un factor principal que predispone a los ancianos a caídas y la morbidez y mortalidad resultantes.

Los compuestos y composición descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar caquexia. La caquexia es un estado asociado con frecuencia a cáncer u otras enfermedades o afecciones graves, (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, diálisis de riñón), que se caracteriza por pérdida de peso progresiva, atrofia muscular y fatiga, debido a la supresión de tejido adiposo y músculo esquelético.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar distrofias musculares. La distrofia muscular puede caracterizarse por debilidad muscular progresiva, destrucción y regeneración de las fibras musculares y reemplazo final de las fibras musculares por tejido conectivo graso y fibroso.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular post-quirúrgica, que es una reducción en la fuerza de uno o más músculos después de un procedimiento

quirúrgico. La debilidad puede generalizarse (es decir, debilidad corporal total) o localizarse en un área específica, lateral del cuerpo, extremidad o músculo.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular postraumática, que es una reducción de la fuerza de uno o más músculos después de un episodio traumático (por ejemplo, lesión corporal). La debilidad puede ser generalizada (es decir, debilidad corporal total) o localizada en un área específica, lateral del cuerpo, extremidad o músculo.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular y fatiga producida por enfermedad vascular periférica (PVD) o enfermedad arterial periférica (PAD). La enfermedad vascular periférica es una enfermedad o trastorno del sistema circulatorio fuera del cerebro y el corazón. La enfermedad arterial periférica (PAD), también conocida como enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), es una forma de PVD en la que existe bloqueo parcial o total de una arteria, habitualmente una que conduce a un brazo o una pierna. PVD y/o PAD puede resultar de, por ejemplo, aterosclerosis, procesos inflamatorios que conducen a estenosis, formación de émbolos/trombos o daño a vasos sanguíneos debido a enfermedad (por ejemplo, diabetes), infección o lesión. PVD y/o PAD pueden causar isquemia aguda o crónica, típicamente de las piernas. Los síntomas de PVD y/o PAD incluyen dolor, debilidad, entumecimiento o calambres en los músculos debido a reducción del flujo sanguíneo (claudicación), dolor muscular, dolor, calambres, entumecimiento o fatiga que se produce durante el ejercicio y se alivia por un corto período de reposo (claudicación intermitente), dolor durante el reposo (dolor en reposo) y pérdida de tejido biológico (gangrena). Los síntomas de PVD y/o PAD con frecuencia se producen en músculos de la pantorrilla, pero también pueden observarse síntomas en otros músculos, tales como del muslo o de la cadera. Los factores de riesgo para PVD y/o PAD incluyen edad, obesidad, estilo de vida sedentario, tabaquismo, diabetes, presión sanguínea elevada y colesterol elevado (es decir, LDL alto y/o triglicéridos altos y/o HDL bajo). Las personas que tienen enfermedad cardiaca coronaria o un historial de ataques cardíacos o apoplejías generalmente también tienen una frecuencia aumentada de aparición de PVD y/o PAD. Se ha mostrado que activadores del complejo troponina esquelético rápido reducen la fatiga muscular y/o aumentan el tiempo global hasta la fatiga en modelos *in vitro* e *in situ* de insuficiencia vascular (véase, por ejemplo, Russell *et al.*, "The

Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ", 5th Cachexia Conference, Barcelona, España, diciembre de 2009; Hinken *et al.*, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency", Society for Vascular Medicine's 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, abril de 2010).

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar síntomas de fragilidad, por ejemplo, fragilidad asociada con envejecimiento. La fragilidad se caracteriza por uno o más de pérdida de peso involuntaria, debilidad muscular, velocidad de marcha lenta, agotamiento y baja actividad física.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar debilidad muscular y/o fatiga debido a síndrome de debilitamiento, que es una afección caracterizada por pérdida de peso involuntaria asociada con fiebre crónica y diarrea. En algunos casos, los pacientes con síndrome de debilitamiento pierden un 10% del peso corporal inicial en un periodo de un mes.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones musculares causadas por anomalías estructurales y/o funcionales de tejido muscular esquelético, incluyendo distrofias musculares, distrofias musculares congénitas, miopatías congénitas, miopatías distales, otras miopatías (por ejemplo, miofibrilar, cuerpos de inclusión) síndromes miotónicos, enfermedades musculares de canal iónico, hipertermias malignas, miopatías metabólicas, síndromes miastémicos congénitos, sarcopenia, atrofia muscular y caquexia.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones causadas por disfunción muscular que se origina de disfunción neuronal o transmisión, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofias musculares espinales, ataxias hereditarias, neuropatías sensoras y motoras hereditarias, paraplejias hereditarias, apoplejía, esclerosis múltiple, lesiones cerebrales con déficits motores, lesiones de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con déficits motores, miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones causadas

por disfunción del SNC, médula espinal o músculo que se origina de desregulación endocrina y/o metabólica, incluyendo claudicación secundaria a enfermedad arterial periférica, hipotiroidismo, hiper o hipo paratiroidismo, diabetes, disfunción adrenal, disfunción de la hipófisis y desequilibrios de ácido/base.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden administrase solos o en combinación con otras terapias y/o agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden combinarse con una o más terapias para tratar ALS. Los ejemplos de terapias adecuadas incluyen riluzol, baclofen, diazepam, trihexifenidilo y amitriptilina. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria se combinan con riluzol para tratar a un sujeto que padece ALS.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden combinarse con una o más terapias adicionales para tratar miastenia grave. Los ejemplos de terapias adecuadas incluyen administración de agentes de anticolinesterasa (por ejemplo, neostigmina, piridostigmina), que ayudan a mejorar la transmisión neuromuscular y aumentan la fuerza muscular, administración de fármacos inmunosupresores (por ejemplo, prednisona, ciclosporina, azatioprina, mofetil micofenolato) que mejoran la fuerza muscular suprimiendo la producción de anticuerpos anómalos; timectomía (es decir, la retirada quirúrgica de la glándula timo, que con frecuencia es anómala en pacientes con miastenia grave); plasmaféresis; e inmunoglobulina intravenosa.

Los compuestos y composiciones descritos y/o desvelados en la presente memoria pueden combinarse con una o más terapias adicionales para tratar PVD o PAD (por ejemplo, claudicación). El tratamiento de PVD y PAD generalmente se dirige a aumentar el flujo sanguíneo arterial, tal como dejando de fumar, controlando la presión sanguínea, controlando la diabetes y realizando ejercicio. El tratamiento también puede incluir medicación, tal como medicinas para ayudar a mejorar la distancia de marcha (por ejemplo, cilostazol, pentoxifilina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, ticlopidina, clopidogrel), anticoagulantes (por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina, enoxaparina) trombolíticos, agentes antihipertensores (por ejemplo, diuréticos, inhibidores de ACE, bloqueadores de canal de calcio, bloqueadores beta, antagonistas del

receptor de angiotensina II) y agentes reductores del colesterol (por ejemplo estatinas). En algunos pacientes, puede ser necesaria angioplastia, implantación de endoprótesis vascular o cirugía (por ejemplo, revascularización quirúrgica o cirugía para retirar una placa ateroesclerótica).

Los agentes terapéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes anti-obesidad, agentes anti-sarcopenia, agentes anti-síndrome de debilitamiento, agentes anti-fragilidad, agentes anti-caquexia, agentes anti espasmo muscular, agentes contra la debilidad muscular post-quirúrgica y post-traumática y agentes anti enfermedad neuromuscular.

Los agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, orlistat, sibramina, dietilpropión, fentermina, benzafetamina, fendimetrazina, estrógenos, estradiol, levonorgestrel, acetato de noretindrona, valerato de estradiol, estradiol de etinilo, norgestimato, estrógenos conjugados, estrógenos esterificados, acetato de medroxiprogesterona, testosterona, factor de crecimiento derivado de insulina, hormona del crecimiento humana, riluzol, cannabidiol, prednisona, albuterol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y toxina botulínica.

Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen TRH, dietilestilbestrol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de serie E, compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 3.239.345 (por ejemplo, zeranol), compuestos desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 4.036.979 (por ejemplo, sulbenox), péptidos desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 4.411.890, secretagogos de la hormona del crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 4.411.890 y las Publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (desvelado en el documento WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920, factor de liberación de hormona del crecimiento y sus análogos, hormona del crecimiento y sus análogos y somatomedinas incluyendo IGF-1 e IGF-2, agonistas alfa-adrenérgicos, tales como agonistas de clonidina o serotonina 5-HT_D, tales como sumatriptán, agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, tales como fisostigmina, piridostigmina, hormona paratiroidea, PTH(1-34) y bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato).

Otros agentes terapéuticos adecuados más incluyen estrógeno, testosterona, moduladores del receptor de estrógeno selectivos, tales como tamoxifeno o raloxifeno, otros moduladores del receptor de andrógenos, tales como los desvelados en Edwards, J. P. *et al.*, Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999)

y Hamann, L. G. *et al.*, J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999) y agonistas del receptor de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen agentes anabólicos, tales como moduladores del receptor de andrógenos selectivos (SARM); antagonistas de la ruta del receptor de activina, tales como anticuerpos anti-miostatina o señuelos del receptor de activina solubles, incluyendo ACE-031 (Acceleron Pharmaceuticals, un antagonista del receptor de activina soluble de tipo IIB), MYO-027/PFE-3446879 (Wyeth/Pfizer, un anticuerpo inhibidor de miostatina), AMG-745 (Amgen, un pepticuerpo inhibidor de miostatina), y un receptor de señuelo de ActRIIB (véase Zhou *et al.*, Cell, 142, 531–543, 20 de agosto, 2010); y esteroides anabólicos.

Otros agentes terapéuticos adecuados adicionales incluyen inhibidores de aP2 tales como los desvelados la patente de Estados Unidos Nº 6,548,529, antagonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR delta, agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), otros agonistas de beta 3 como se desvelan en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, un inhibidor de lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina), tal como sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), un fármaco de receptor tiroideo beta, tal como un ligando de receptor tiroideo como se desvela en los documentos WO 97/21993, WO 99/00353 y GB98/284425 y agentes anorécticos, tales como dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

Otros agentes terapéuticos adecuados adicionales incluyen terapias de VIH y SIDA, tales como sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, ritonavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina y acetato de megestrol.

Otros agentes terapéuticos adecuados adicionales incluyen agentes antiresorción, terapias de reemplazo hormonal, análogos de vitamina D, suplementos de calcio y calcio elemental, inhibidores de catepsina K, inhibidores de MMP, antagonistas del receptor de vitronectina, antagonistas de Src SH.sub.2, inhibidores de H^+-ATPasa vacuolar, ipriflavona, fluoruro, Tibolona, pro-estanoides, inhibidores de deshidrogenasa de hidroxiesteroides 17-beta e inhibidores de Src quinasa.

Los agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación

con los compuestos y composiciones divulgados y/o descritas en la presente memoria, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians Desk Reference (PDR) o como se determinan de otro modo por un experto en la materia.

Los compuestos y composiciones desvelados y/o descritos en la presente memoria se administran a una dosificación terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una dosificación suficiente para proporcionar tratamiento para la patología. Aunque los niveles de dosificación humanos aún deben optimizarse para las entidades químicas descritas en la presente memoria, generalmente, una dosis diaria varía de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,10 a 10,0 mg/kg de peso corporal y en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,15 a 1,0 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, en algunas realizaciones, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 3,5 a 7.000 mg por día, en algunas realizaciones, de aproximadamente 7,0 a 700,0 mg por día y en algunas realizaciones, de aproximadamente 10,0 a 100,0 mg por día. La cantidad de la entidad química administrada dependerá, por ejemplo, del sujeto y la patología a tratar, la gravedad de la dolencia, la manera y el programa de administración y la opinión del médico que la prescribe. Por ejemplo, un intervalo de dosificación ejemplar para administración oral es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 700 mg por día y una dosificación de administración intravenosa ejemplar es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 700 mg por día, dependiendo cada una de la farmacocinética del compuesto.

La administración de los compuestos y composiciones desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden ser mediante cualquier modo aceptado de administración para agentes terapéuticos incluyendo, pero sin limitación, administración oral, sublingual, subcutánea, parenteral, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se administra por vía oral o vía intravenosa. En algunas realizaciones, el compuesto o composición desvelado y/o descrito en la presente memoria se administra por vía oral.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y en aerosol, tales como formas de comprimido, cápsula, polvo, líquido, suspensión, supositorio y aerosol. Los

compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria también pueden administrarse en formas farmacéuticas de liberación prolongada o controlada (por ejemplo, formas de píldora de liberación controlada/prolongada, inyección de liberación prolongada, bomba osmótica o parche transdérmico (incluyendo electrotransporte)) durante un tiempo prolongado y/o administración por pulsos a una velocidad predeterminada. En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración sencilla de una dosis precisa.

Los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria pueden administrarse solos o en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento de pH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaureato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina). Generalmente, dependiendo del modo pretendido de administración, la composición farmacéutica contendrá de aproximadamente 0,005% a 95% o de aproximadamente 0,5% a 50% en peso de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria. Los propios métodos de preparación de tales formas de dosificación se conocen o resultarán evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

En algunas realizaciones, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y por lo tanto la composición puede contener, junto con un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria, uno o más de un diluyente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa). Otras formas de dosificación sólida incluyen un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) encapsulados en una cápsula de gelatina.

Las composiciones farmacéuticamente administrables líquidas pueden, por ejemplo, preparase por disolución, dispersión o suspensión etc. de un compuesto

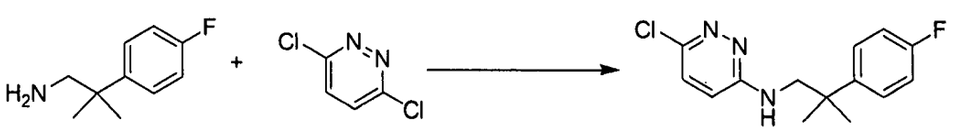
desvelado y/o descrito en la presente memoria y aditivos farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje del compuesto contenido en tales composiciones parenterales depende, por ejemplo, de la naturaleza física del compuesto, la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes del principio activo de 0,01% a 10% en solución y pueden ser mayores si la composición es un sólido que se diluirá posteriormente a otra concentración. En algunas realizaciones, la composición comprenderá de aproximadamente 0,2 a 2% de un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria en solución.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos desvelados y/o descritos en la presente memoria también pueden administrarse al tracto respiratorio como un aerosol o solución para un nebulizador o como un polvo microfino para insuflación, solos o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica pueden tener diámetros de menos de 50 micrómetros o, en algunas realizaciones, menos de 10 micrómetros.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto desvelado y/o descrito en la presente memoria y uno o más agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes y similares adicionales. Los agentes farmacéuticos y medicinales adecuados incluyen los descritos en la presente memoria.

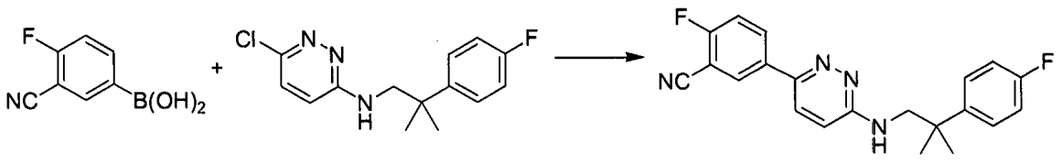
Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la invención descrita en la presente memoria. Debe entenderse que estos ejemplos no sirven de ningún modo para limitar el verdadero alcance de la presente invención, sino que se presentan para propósitos de ilustración.

Ejemplo 1: Preparación de N-(5-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il)acetamida

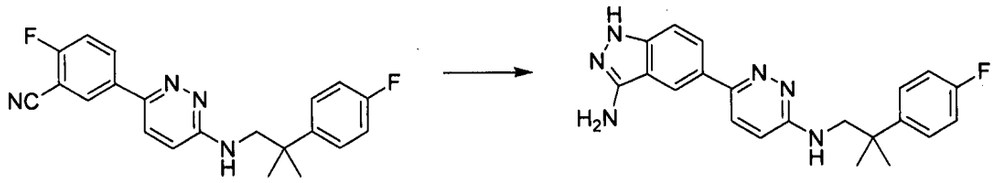


6-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina. Una solución de (2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (27 g, 160 mmol, 1,6 equiv.), 3,6-

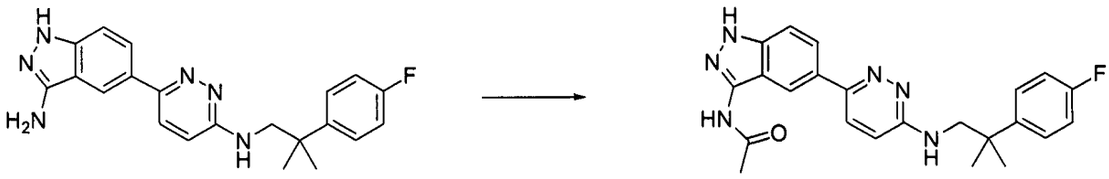
dicloropiridazina (15 g, 100 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (42 g, 302 mmol, 3,0 equiv.) en isopropanol (15 ml) se agitó a 100 °C durante 36 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua y EtOAc y la fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación parcial sobre gel de sílice usando un gradiente de 30 – 75% de EtOAc/hexanos dio el producto deseado (29,6 g, 103%) que se usó sin purificación adicional.



2-Fluoro-5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)benzonitrilo. A una solución de 6-cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina (5,0 g, 23 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (9,4 g, 68 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (35 ml) se le añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g, 2,3 mmol, 0,1 equiv.) y ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (5,0 g, 30 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH_3CN/agua para dar el producto deseado (5,3 g, 63%).

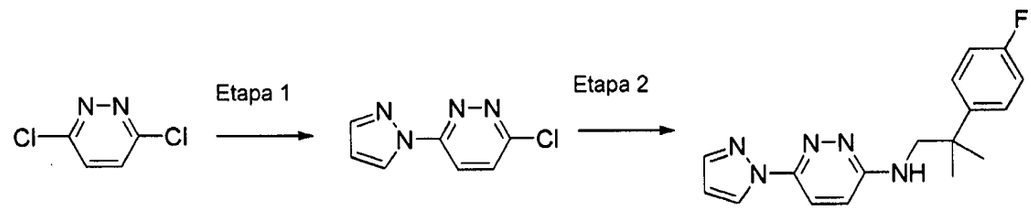


5-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-amina. A una solución de 2-fluoro-5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)benzonitrilo (0,53 g, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) en n-butanol (10 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,0 ml, 32 mmol, 20 equiv.). La mezcla se agitó a 110 °C durante dos horas seguido de evaporación de los disolventes al vacío. La purificación en una placa de TLC preparativa usando MeOH al 5%/DCM como eluyente dio el producto deseado (195 mg, 36%), m/z = 377,1 [M+H].



N-(5-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il)acetamida. A una solución de 5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-amina (50 mg, 133 μmol) en piridina (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (9,5 μl, 133 μmol). La mezcla se agitó durante 15 min, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa usando un gradiente de CH_3CN/agua para proporcionar 25 mg de un sólido de color blanco, m/z = 419,9 [M+H].

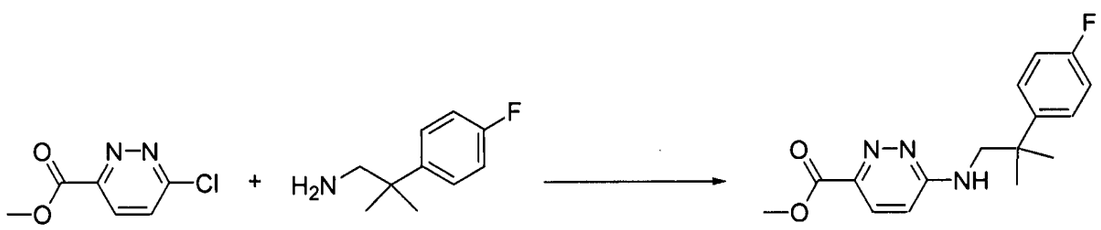
Ejemplo 2: Preparación de N-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropil)-6-(1H-pirazol-1-il)piridazin-3-amina



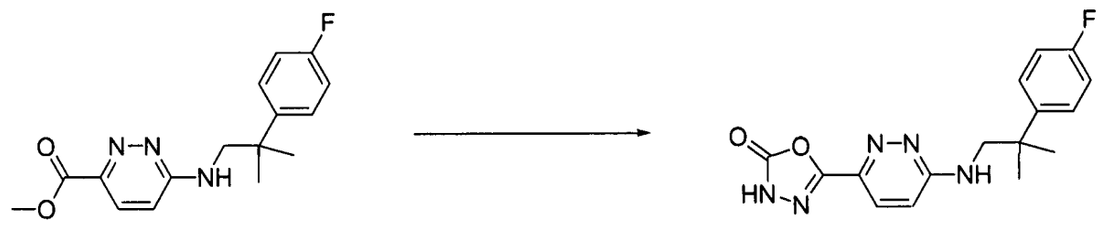
Etapa 1: A una solución de pirazol (3,69 g, 25 mmol, 1,0 equiv.) en NMP (25 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,5 g, 38 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la adición de 3,6-dicloropiridazina (3,02 g, 25 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y después se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 3,89 g de 3-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridazina en forma de un sólido en bruto de color castaño que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 3-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridazina (320 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (386 mg, 2,3 mmol, 1,3 equiv.), diisopropiletilamina (620 μl, 3,6 mmol, 2,0 equiv.) y NMP (4 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 250 °C y se agitó durante 15 min. Una porción (aproximadamente un tercio) de la reacción se purificó por cromatografía de fase inversa y después por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) para dar 61 mg de N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-6-(1H-pirazol-1-il)piridazin-3-amina, m/z = 312,1 [M+H].

Ejemplo 3: Preparación de 5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

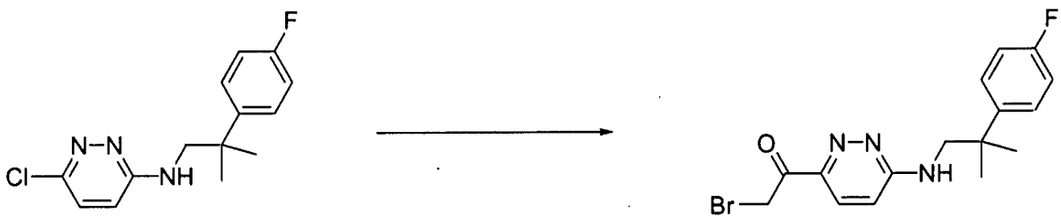


6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-carboxilato de metilo. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,90 mmol, 1,0 equiv.), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (0,60 g, 3,6 mmol, 1,2 equiv.), carbonato potásico (300 mg, 2,2 mmol, 0,75 equiv.) e isopropanol (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 120 °C durante 12 h. Después, la reacción se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexanos) para proporcionar 360 mg (43%) de 6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-carboxilato de metilo en forma de una espuma de color blanquecino.

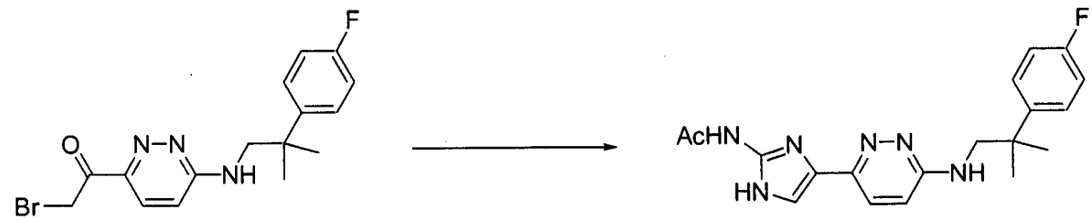


5-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.), hidrazina hidrato (1 ml) y etanol (5 ml)). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró. Después, al producto en bruto se le añadieron N,N'-carbonildiimidazol (100 mg, 0,6 mmol, 2,0 equiv.) y DMF (1 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 72 mg (67%) de 5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco, m/z = 330,0 [M+H].

Ejemplo 4: Preparación de 6-(2-Amino-1H-imidazol-4-il)-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina

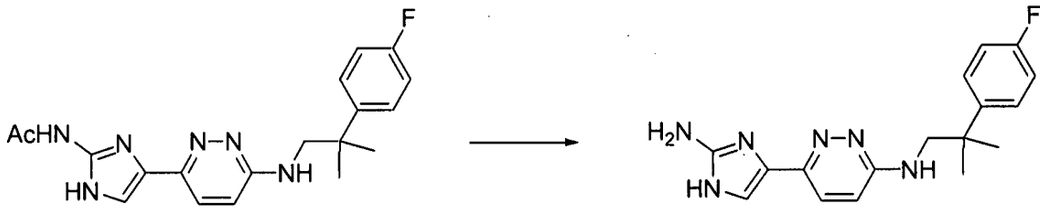


2-Bromo-1-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)etanona. Se añadieron 6-cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina (300 mg, 1,1 mmol, 1,0 equiv.) y dioxano (5 ml) a un vial para microondas y se aplicó sonicación hasta que la mezcla fue homogénea. Después, se añadieron tributil(1-etoxivinil)estannano (475 µl, 1,4 mmol, 1,3 equiv.) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,04 mmol, 0,03 equiv.) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 20 min. La reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (25 ml) y se mezcló con fluoruro potásico 2,0 M (5 ml). La mezcla se filtró a través de celite y después se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El sólido en bruto se disolvió de nuevo en THF al 50%/agua (4 ml), seguido de la adición de NBS (300 mg, 1,7 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con salmuera (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar 270 mg de 2-bromo-1-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)etanona en forma de un aceite de color naranja.



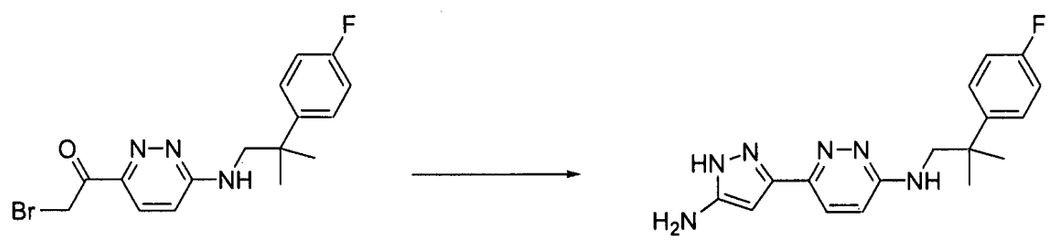
N-(4-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1H-imidazol-2-il)acetamida. A un vial de reacción para microondas de 3 ml se le añadieron 2-bromo-1-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)etanona (125 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.), acetil guanidina (90 mg, 0,6 mmol, 2,0 equiv.) y acetonitrilo (2 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 13 min. La reacción se filtró y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar N-(4-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-

3-il)-1H-imidazol-2-il)acetamida (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. m/z = 369,2 [M+H]+.



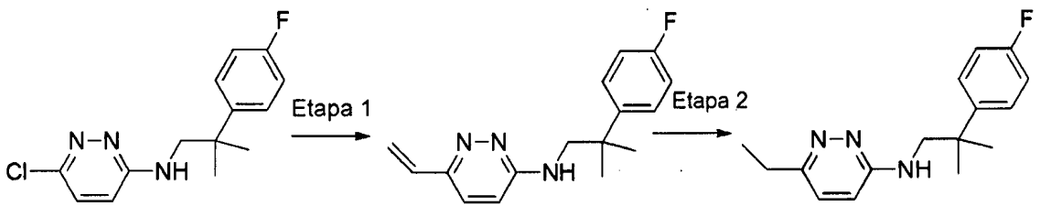
6-(2-Amino-1H-imidazol-4-il)-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina. A un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadieron N-(4-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)-1H-imidazol-2-il)acetamida (22 mg, 59 μmol), HCl concentrado (100 μl) y metanol (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 12 h y después se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc (10 ml), se lavó con carbonato sódico saturado (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 8 mg (42%) de 6-(2-amino-1H-imidazol-4-il)-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido, m/z = 327,2 [M+H].

Ejemplo 5: Preparación de 6-(5-Amino-1H-pirazol-3-il)-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina



A un vial de 20 dracmas se le añadieron 2-bromo-1-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)etanona (13 mg, 35 μmol, 1,0 equiv.), cianuro sódico (25 mg, 500 μmol, 15,0 equiv.) y etanol (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró. Después, se añadió hidrazina hidrato (250 μl) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se filtró y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 6-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina (2 mg) en forma de un sólido de color blanco, m/z = 327,2 [M+H].

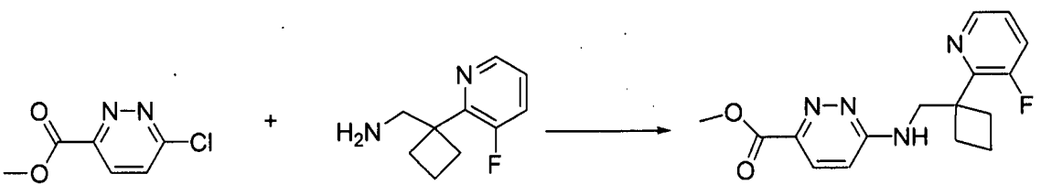
Ejemplo 6: Preparación de 6-Etil-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina



Etapa 1: A un vial de reacción para microondas de 5 ml se le añadieron 6-cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina (123 mg, 441 µmol, 1,0 equiv.), 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (159 mg, 661 µmol, 1,5 equiv.), $Cl_2Pd(dppf)$ (54 mg, 66 µmol, 0,15 equiv.), carbonato potásico (182 mg, 1,32 mmol, 3 equiv.) y dioxano (21 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 12 min y después se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (1 x 20 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50%/hexanos) para dar 50 mg (46%) de N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-6-vinilpiridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanco.

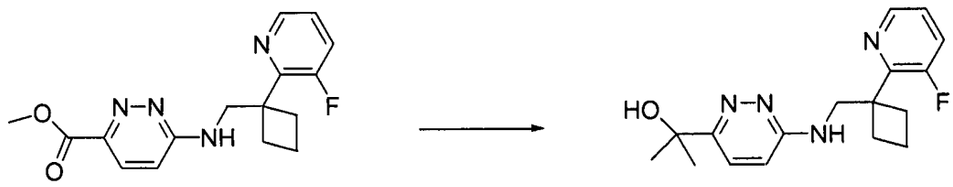
Etapa 2: El producto aislado de la Etapa 1 se disolvió en etanol (10 ml) y se transfirió a un vial de 20 dracmas. Después, se añadió paladio (al 10% sobre carbono, 10 mg) y la reacción se agitó a 413,68 kPa (60 psi) de hidrógeno durante 3 días. Después, la reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 3 mg (10%) de 6-etil-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina en forma de un aceite transparente, m/z = 274 [M+H].

Ejemplo 7: Preparación de 2-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)propan-2-ol



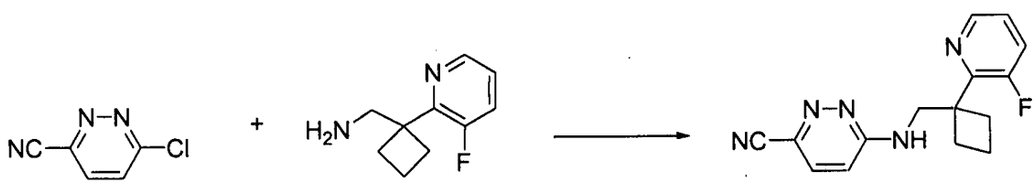
6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carboxilato de metilo. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (510 mg, 2,7 mmol, 1,0 equiv.), (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (738 mg, 4 mmol, 1,5 equiv.), DIPEA (0,7 ml, 4 mmol, 1,5 equiv.) y NMP (2 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 40 min y después se diluyó con agua (20 ml) y

acetato de etilo (50 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (1 x 20 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100%/hexanos) para dar 440 mg (48%) de 6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. m/z = 331,1 [M+H]+.



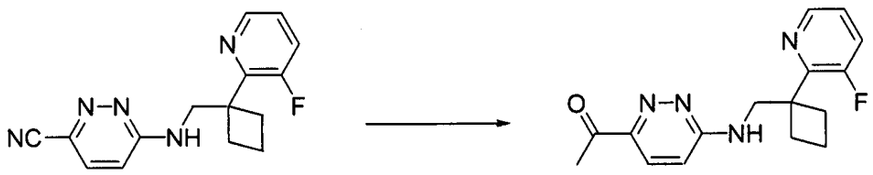
2-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)propan-2-ol. Una porción del ácido 6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carboxílico aislado (99 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (10 ml) y se transfirió a un vial de 20 dracmas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió MeMgBr (3 M en Et_2O, 0,5 ml, 1,5 mmol, 5 equiv.). La reacción se dejó calentar a ta y después se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc (30 ml) y cloruro de amonio saturado (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-20%/CH_2Cl_2) para dar 42 mg (43%) de 2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)propan-2-ol en forma de un polvo de color blanco. m/z = 317 [M+H]+.

Ejemplo 8: Preparación de 1-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)etanona



6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carbonitrilo. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 6-cloropiridazin-3-carbonitrilo (1,0 g, 7,2 mmol, 1,0 equiv.), (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (1,36 g, 7,6 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (2,1 ml, 14,4 mmol, 2,0 equiv.) y NMP (2 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 12 h y después se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (1 x 20 ml).

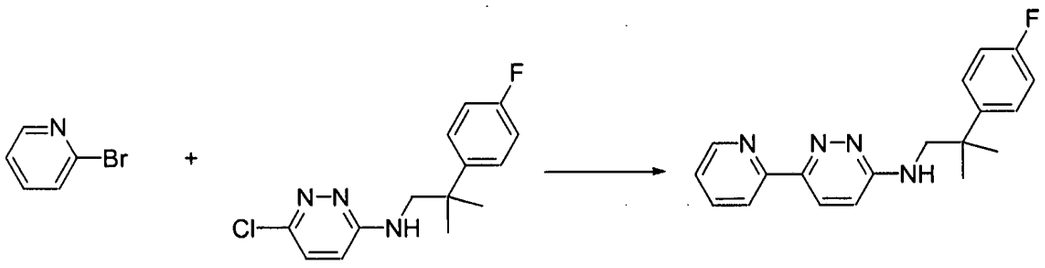
Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30% /hexanos) para dar 507 mg (25%) de 6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carbonitrilo. m/z = 284 [M+H]+.



1-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)etanona.

Se disolvió 6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carbonitrilo (500 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (4,5 ml) y se transfirió a un vial de 20 dracmas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió MeMgBr (1,8 ml, 5,3 mmol de una solución 3 M en Et_2O, 2,9 equiv.). La reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se acidificó a un valor de pH de 2 con ácido clorhídrico acuoso 2 N y después se extrajo con EtOAc (30 ml). Después, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) para dar 104 mg (18%) de 1-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)etanona en forma de un polvo de color blanco. m/z = 301,1 [M+H]+.

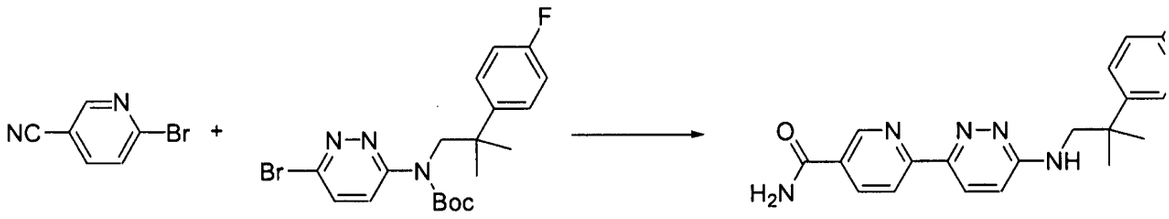
Ejemplo 9: Preparación de N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-6-(piridin-2-il)piridazin-3-amina



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 2-bromopiridina (500 mg, 3,2 mmol, 1,0 equiv.), borato de triisopropilo (654 mg, 3,5 mmol, 1,1 equiv.) y una mezcla de tolueno al 80%/THF (16 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió lentamente *n*-BuLi (1,7 ml, 3,48 mmol, 1,1 equiv. de una solución 2,0 M/hexanos) durante una hora. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró a 100 °C y se secó al vacío durante 2 h. A 100 mg de este sólido en bruto en un vial para

microondas se les añadieron 6-cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piridazin-3-amina (70 mg, 0,25 mmol), Pd_2dba_3 (10 mg, 0,011 mmol), $PO(tBu)_3$ (5 mg, 0,030 mmol), fluoruro potásico (43 mg, 0,75 mmol) y dioxano (0,75 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 15 min. Después, la reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar 5 mg de N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-6-(piridin-2-il)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanco. m/z = 323,1 [M+H]+.

Ejemplo 10: Preparación de 6-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)nicotinamida

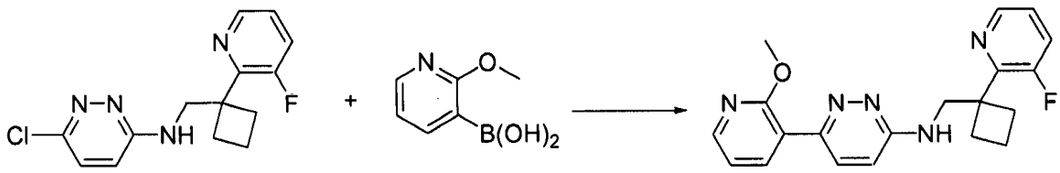


A un vial de 20 dracmas se le añadieron 2-bromo-5-cianopiridina (182 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), hexametildiestaño (639 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.), $Cl_2Pd(Ph_3P)_2$ (91 mg, 0,13 mmol, 0,13 equiv.), trifenilarsina (34 mg, 0,11 mmol, 0,11 equiv.) y dioxano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 12 h. Después, la reacción se concentró, seguido de la adición de 6-bromopiridazin-3-il(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (423 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), $Pd(Ph_3P)_4$ (172 mg, 0,15 mmol, 0,15 equiv.) y DMF (3,3 ml). La reacción se agitó y se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con fluoruro potásico acuoso (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Después, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 6-(5-cianopiridin-2-il)piridazin-3-il(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo en bruto.

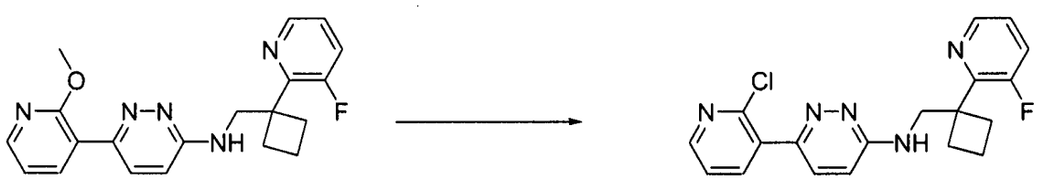
A un vial de 20 dracmas se le añadieron 6-(5-cianopiridin-2-il)piridazin-3-il(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo en bruto, peróxido de hidrógeno (2 ml) y carbonato potásico (150 mg). La reacción se agitó durante 30 min y después se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (20 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que

posteriormente se trató con HCl 4 N/dioxano (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Después, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 10 mg de 6-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)nicotinamida, m/z = 366,1 [M+H].

Ejemplo 11: Preparación de 6-(2-aminopiridin-3-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina



N-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)-6-(2-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-amina. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 6-cloro-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina (1,8 g, 6,23 mmol, 1,0 equiv.), ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico (1,0 g, 6,54 mmol, 1,1 equiv.), $Cl_2Pd(dppf)$ (350 mg, 0,43 mmol, 0,07 equiv.), carbonato potásico 2 M (8 ml, 15,5 mmol, 2,5 equiv.) y dioxano (21 ml). La reacción se agitó y se calentó a 90 °C durante 2 h y después se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con cloruro de litio (1 x 20 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)-6-(2-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-amina (1,7 g, 77%) en forma de un sólido de color blanquecino.



6-(2-Cloropiridin-3-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)-6-(2-metoxipiridin-3-il)piridazin-3-amina (1,7 g, 4,7 mmol), ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y metanol (15 ml). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se concentró, se llevó a un valor de pH de 11 a través de la adición de carbonato potásico saturado (20 ml) y

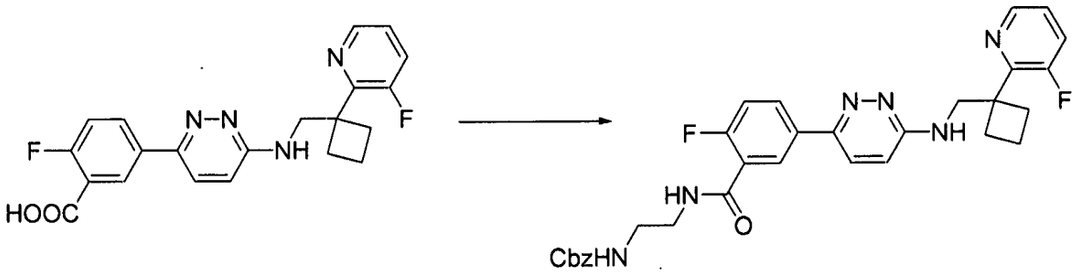
después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y se lavó con cloruro de litio (1 x 20 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 3-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)piridin-2-ol (1,6 g, 95%) en forma de un polvo castaño. El producto aislado (1,3 g, 3,7 mmol, 1,0 equiv.) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml, seguido de la adición de una mezcla de oxitricloruro de fósforo (24 ml) y DMF (8 ml). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 h. La reacción se concentró y se inactivó cuidadosamente con una mezcla al 50% de bicarbonato sódico saturado y cloruro de litio hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,2 g (88%) de 6-(2-cloropiridin-3-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino.



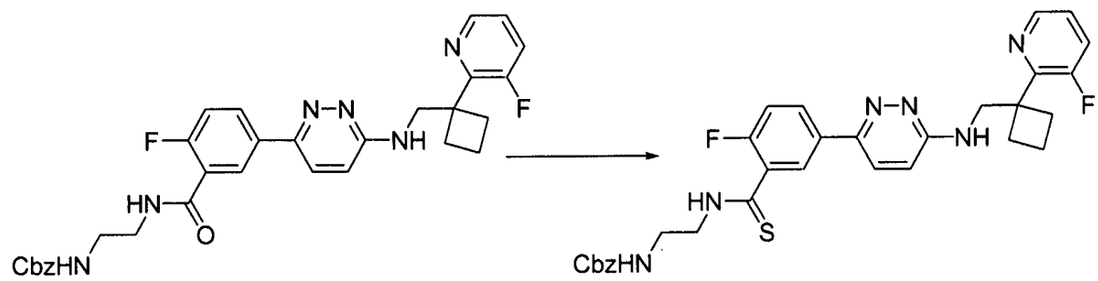
6-(2-Aminopiridin-3-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina. A un recipiente de reacción para microondas de 5 ml se le añadieron 6-(2-cloropiridin-3-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina (750 mg, 2,0 mmol), hidrazina hidrato (1 ml) y dioxano (4 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 15 min, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar 150 mg de N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)-6-(2-hidrazinilpiridin-3-il)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino. Después, el producto aislado se disolvió en metanol y se añadió a un vial que contenía ~1 ml de una suspensión de níquel Raney en agua. Después, la mezcla se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 2 h. Después, la reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar 10 mg (88%) de 6-(2-aminopiridin-3-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino, m/z

= 351,1 [M+H].

Ejemplo 12: Preparación de N1-(5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il)etano-1,2-diamina

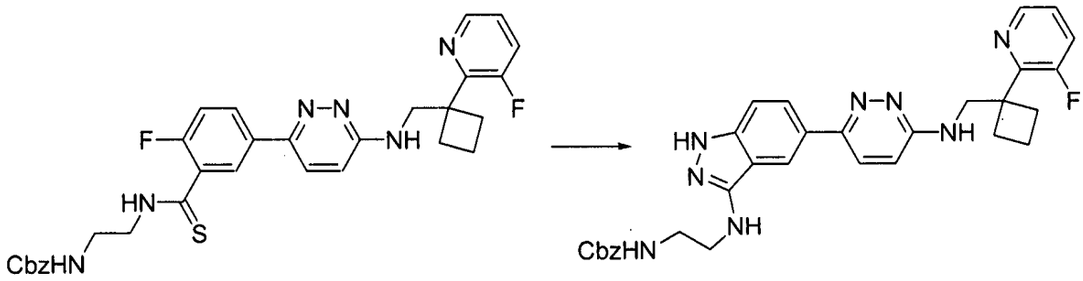


Carbamato de 2-(2-fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamido)etilo. A un vial de 20 dracmas se le añadieron ácido 2-fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzoico (320 mg, 0,8 mmol, 1,0 equiv.), 2-aminoetilcarbamato de bencilo (242 mg, 1,0 mmol, 1,3 equiv.), HOBt (141 mg, 1,0 mmol, 1,3 equiv.), EDC HCl (200 mg, 1,0 mmol, 1,3 equiv.), DIPEA (550 µl, 3,8 equiv.) y CH_2Cl_2 (5 ml). La reacción se agitó durante 4 h, después se concentró y después se purificó usando una columna de gel de sílice (EtOAc al 50%-100%/hexanos) para proporcionar 230 mg (50%) de 2-(2-fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamido)etilcarbamato de bencilo en forma de una espuma de color blanco.

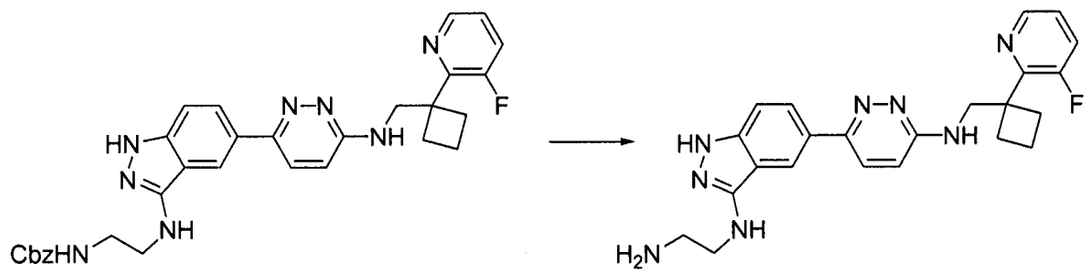


2-(2-Fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)feniltioamido)etilcarbamato de bencilo. A un vial de 20 dracmas que contenía 2-(2-fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamido)etilcarbamato de bencilo (230 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) se le añadieron reactivo de Lawesson (162 mg, 0,4 mmol, 0,8 equiv.) y dioxano (10 ml). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h, se concentró y después se purificó usando una columna de gel de sílice (EtOAc al 35%-100%/hexanos) para dar 203 mg (86%) de 2-(2-fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)feniltioamido)etilcarbamato de bencilo en forma de un aceite de color amarillo

pálido.



2-(5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-ilamino)etilcarbamato de bencilo. Se transfirió 2-(2-fluoro-5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)feniltioamido)etil-carbamato de bencilo aislado a un vial de 20 dracmas, seguido de la adición de hidrazina hidrato (0,1 ml) y dioxano (2 ml). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h, se concentró y después se purificó usando una columna de gel de sílice (MeOH al 5%-10%/EtOAc) para producir 48 mg (25%) de 2-(5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-ilamino)etilcarbamato de bencilo en forma de un aceite de color amarillo pálido.

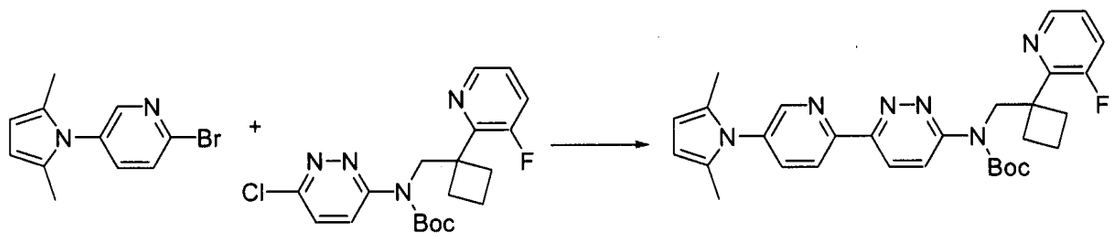


N1-(5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il)etano-1,2-diamina. Se disolvió 2-(5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-ilamino)etilcarbamato de bencilo (48 mg, 84 μmol) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió TMSI (0,5 ml). La reacción se agitó durante 15 min, se diluyó con metanol (15 ml), se concentró y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa para producir 20 mg (88%) de N1-(5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il)etano-1,2-diamina en forma de un sólido de color amarillo, m/z = 433 [M+H].

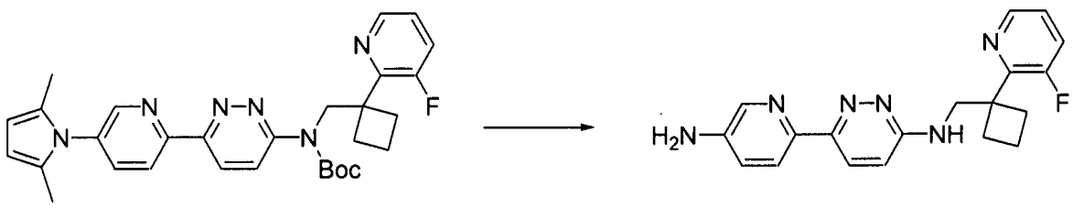
Ejemplo 13: Preparación de 6-(5-Aminopiridin-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina



2-Bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron 5-amino-2-bromopiridina (600 mg, 3,5 mmol, 1,0 equiv.), hexano-2,5-diona (420 mg, 4,2 mmol, 1,2 equiv.), ácido p-toluenosulfónico (5 mg) y tolueno (3,5 ml). Se acopló un purgador Dean-Stark en la parte superior del matraz de fondo redondo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/hexanos) para dar 660 mg (76%) de 2-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina.

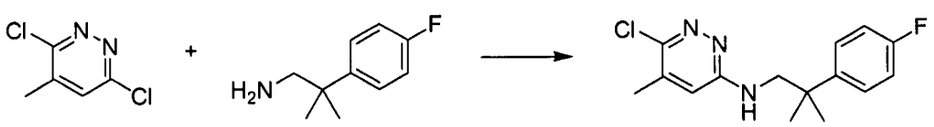


6-(5-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *terc*-butilo. Se enfrió THF (8,5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *t*BuLi (1,7 ml, 2,9 mmol, 2,0 equiv.), seguido de la adición de 2-bromo-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridina (370 mg, 1,47 mmol, 1,0 equiv. disuelto en 2 ml de THF) durante 2 min. La reacción se agitó durante 45 min a -78 °C. Se añadió cloruro de cinc (510 mg, 3,75 mmol, 2,5 equiv. disueltos en 5 ml de THF) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. Se añadieron (t-$Bu_3P)_2Pd$ (41 mg, 0,015 mmol, 0,10 equiv. disueltos en 5 ml de THF) y 6-cloropiridazin-3-il-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (393 mg, 0,1 mmol, 0,07 equiv. disueltos en 5 ml de THF) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h seguido de dilución con bicarbonato sódico (20 ml) y extracción con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 35%/hexanos) para dar 245 mg (46%) de 6-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *terc*-butilo.



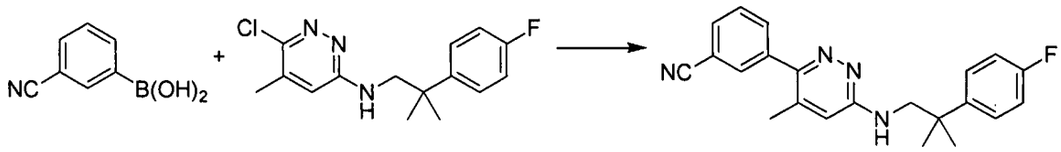
6-(5-Aminopiridin-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 6-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *terc*-butilo (245 mg, 0,5 mmol) y 5 ml de una mezcla al 50% de TFA y CH_2Cl_2. La reacción se agitó durante 15 min, se concentró y después se diluyó con bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 60%/hexanos) para dar 91 mg (46%) de 6-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina. Este producto se transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml al que se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (270 mg), trietilamina (5 ml) y etanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró, se diluyó con bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar 28 mg de 6-(5-aminopiridin-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina, m/z = 351,2 [M+H].

Ejemplo 14: Preparación de 3-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)-4-metilpiridazin-3-il)benzamida

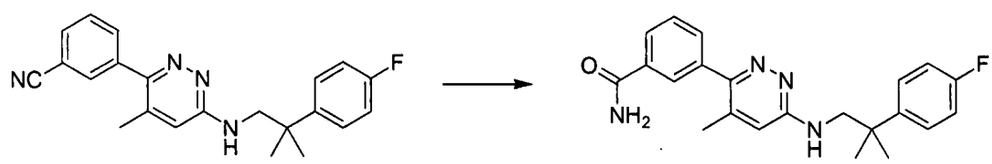


6-Cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-5-metilpiridazin-3-amina. Una solución de (2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (5,5 g, 33 mmol, 1,8 equiv.), 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (3,0 g, 18 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (5,1 g, 37 mmol, 2,0 equiv.) en isopropanol (7,5 ml) se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua y EtOAc y la fracción orgánica se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente al 20 – 35% de EtOAc/hexanos dio el producto deseado (0,80 g, 15%) de un aceite de color amarillo que se determinó mediante análisis por HPLC que era

una mezcla 5:1 de regioisómeros por HPLC.



2-Fluoro-5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)-4-metilpiridazin-3-il)benzonitrilo. A una solución de 6-cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-5-metilpiridazin-3-amina (0,8 g, 2,7 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 acuoso 2 M (2,0 ml, 8,2 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (14 ml) se le añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (0,11 g, 0,14 mmol, 0,05 equiv.) y ácido 3-cianofenilborónico (0,48 g, 3,3 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Esto se siguió de la adición de otros 100 mg (0,68 mmol, 0,25 equiv.) del ácido borónico y 30 mg (0,037 mmol, 0,013 equiv.) de $Pd(dppf)Cl_2$ y otra 1 h de calentamiento a 100 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con una solución al 50% de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de EtOAc al 20 – 50%/hexanos para dar el producto deseado (850 mg, 86%) en forma de un solo regioisómero.

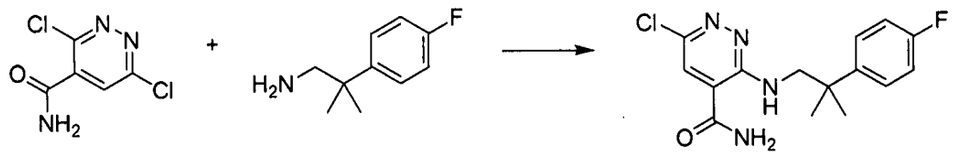


3-(6-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)-4-metilpiridazin-3-il)benzamida. Una solución a 0 °C de 2-fluoro-5-(6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)-4-metilpiridazin-3-il)benzonitrilo (0,80 g, 2,2 mmol, 1,0 equiv.), peróxido de hidrógeno al 30% (0,45 ml, 4,4 mmol, 2,0 equiv.) y K_2CO_3 (600 mg, 4,4 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO (9,0 ml) se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaCl saturado, agua y de nuevo con NaCl saturado y después se secó sobre Na_2SO_4. La purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH_3CN al 20 – 70%/agua dio el producto deseado (420 mg, 51%) en forma de un sólido de color amarillo. m/z = 379,1 [M+H]+.

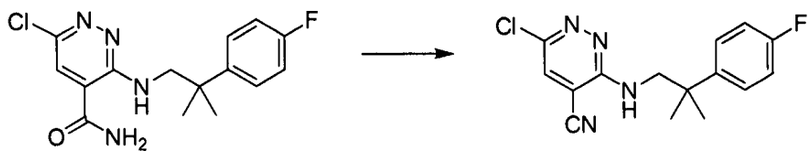
Ejemplo 15: Preparación de 3-(5-Ciano-6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)benzamida



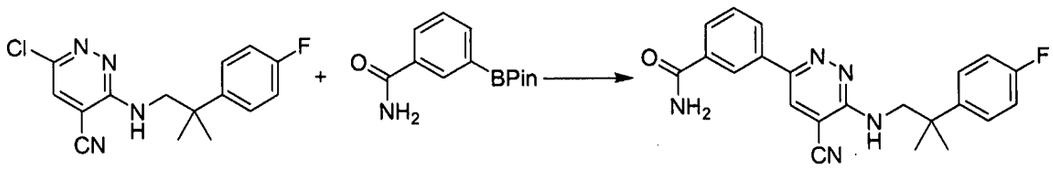
3,6-Dicloropiridazin-4-carboxamida. Una solución de NH_4OH (1,1 ml, 17 mmol, 1,2 equiv.) y diisopropiletilamina (6,2 ml, 36 mmol, 2,1 equiv.) en THF (57 ml) se sonicó hasta que se hizo homogénea, después de lo cual se añadió DMAP (1,0 g, 14 mmol, 1,0 equiv.). Después, se añadió cloruro de 3,6-dicloropiridazin-4-carbonilo (3,0 g, 14 mmol, 1,0 equiv.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se filtró y se repartió entre EtOAc y una solución 1 M de $KHSO_4$. La capa orgánica se lavó una vez more con $KHSO_4$ 1 M y NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó a sequedad para dar el producto deseado (2,6 g, 96%).



6-Cloro-3-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-4-carboxamida. Usando un procedimiento similar al usado para 6-cloro-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-5-metilpiridazin-3-amina en el ejemplo 14, se calentaron 3,6-dicloropiridazin-4-carboxamida (2,6 g, 13 mmol, 1,0 equiv.), (2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (2,5 g, 15 mmol, 1,1 equiv.) y diisopropiletilamina (2,8 ml, 16 mmol, 1,2 equiv.) en CH_3CN (54 ml) a 60 – 90 °C durante 48 horas. El producto se purificó sobre gel de sílice con EtOAc al 100% para dar el producto deseado (3,4 g, 78%) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

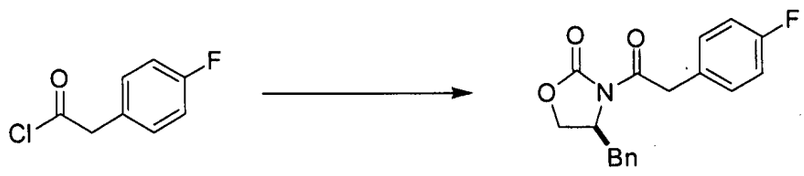


6-Cloro-3-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-4-carbonitrilo. A un a porción de 6-cloro-3-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-4-carboxamida (3,4 g, 11 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió $POCl_3$ (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas y después se interrumpió vertiéndola en agua enfriada con hielo que contenía $NaHCO_3$. Se añadieron dioxano y EtOAc para facilitar la mezcla de las capas. Las capas se dejaron separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad al vacío. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 10 – 20%/hexanos produjo el producto deseado (0,60 g, 19%) en forma de un aceite de color amarillo.

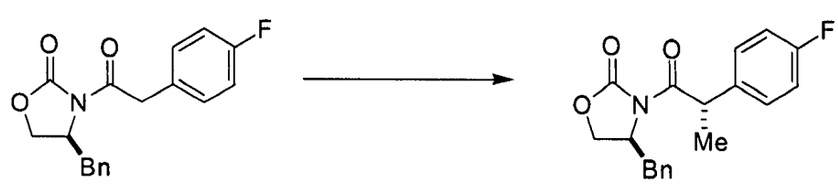


3-(5-Ciano-6-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-3-il)benzamida. A una solución de 6-cloro-3-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)piridazin-4-carbonitrilo (550 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.), ácido 3-aminocarbonilfenilborónico, pinacol éster (330 mg, 2,0 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 acuoso (2,0 M, 5,0 ml, 5,4 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (18 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0,18 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 10 minutos en un microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se filtró y el disolvente se secó sobre Na_2SO_4. La purificación sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 40 – 80%/hexanos dio un sólido de color amarillo que se suspendió con CH_3CN para dar el producto deseado (30 mg, 4,3%) en forma de un sólido de color amarillo. m/z = 390,2 [M+H]+.

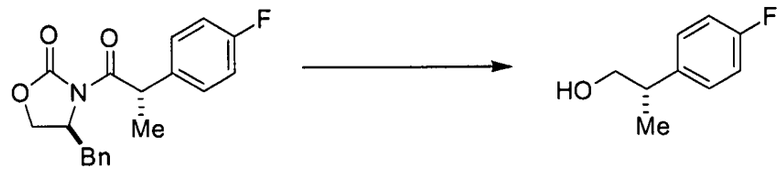
Ejemplo 16: Preparación de (S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-amina



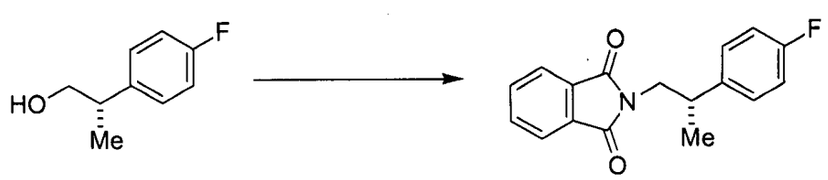
(S)-4-Bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona. A una solución enfriada (-78 °C) de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (10 g, 58 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de THF se añadió gota a gota *n*-BuLi (40 ml, 1,6 M en hexanos, 64 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorofenilacetilo (10 g, 0,58 mmol, 1,0 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos más, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. saturado, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación con gel de sílice (EtOAc al 10 – 20%/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite espeso (14,7 g, 81%).



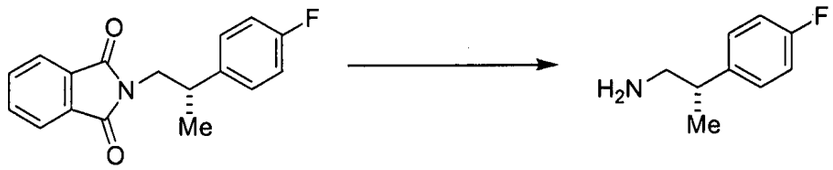
(S)-4-Bencil-3-((S)-2-(4-fluorofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona. A una solución a temperatura ambiente de (S)-4-bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (5,1 g, 16,3 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (100 ml) se le añadió yodometano (1,0 ml, 16,2 mmol, 1,0 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla resultante se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota NaHMDS (8,15 ml, 2 M en THF, 16,3 mmol, 1,0 equiv.) mediante una jeringa. Después de agitar durante 15 minutos a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 7 – 20%/hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,6 g, 49%).



(S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-ol. A una solución a temperatura ambiente de (S)-4-bencil-3-((S)-2-(4-fluorofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona (1,8 g, 5,5 mmol, 1,0 equiv.) en THF (18 ml) se le añadió una solución de $NaBH_4$ (1,0 g, 26,4 mmol, 4,8 equiv.) en agua (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl ac. 1 M. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó posteriormente con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 – 75%/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,824 g, 97%).

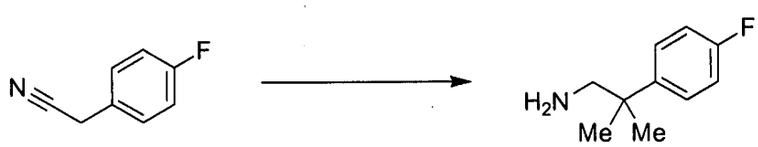


(S)-2-(2-(4-Fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de (S)-2-(4-fluorofenil)propan-1-ol (0,82 g, 5,35 mmol, 1,0 equiv.), ftalimida (0,82 g, 5,6 mmol, 1,05 equiv.) y trifenilfosfina (2,1 g, 8,03 mmol, 1,5 equiv.) en THF seco (18 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,6 ml, al 15% en tolueno, 8,0 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 – 25%/Hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,9 g, 59%).



(S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-amina. A una solución a temperatura ambiente de (S)-2-(2-(4-fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona (900 mg, 3,2 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (14 ml) se le añadió hidrazina hidrato (1,4 ml, 45 mmol, 14 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se decantó del sólido en la mezcla de reacción y el sólido se lavó con más cantidad de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (491 mg, 99%), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 17: Preparación de 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina



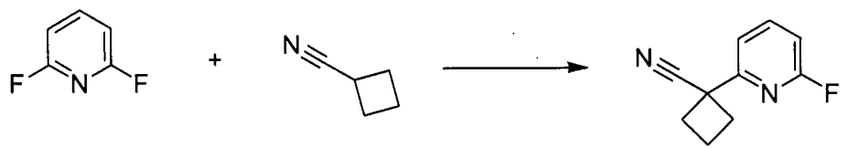
A una solución de 4-fluorofenilacetonitrilo (50 g, 370 mmol, 1,0 equiv.) y yodometano (70 ml, 1,1 mol, 3 equiv.) en THF (370 ml) se le añadió en porciones KO*t*-Bu (124 g, 1,1 mol, 3 equiv.) en forma de un sólido de tal forma que la mezcla de reacción no superó 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se inactivó mediante la adición de salmuera. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (57 g, 94%), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. A una solución del nitrilo en THF seco (800 ml) se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (210 ml, 2 M en éter, 420 mmol, 1,2 equiv.). Después de la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se realizó un tratamiento de Fieser y Fieser (300 µl de agua/mmol, 1,0 ml de NaOH 3 N/mmol, 300 µl de agua/mmol). La filtración de los sólidos resultantes proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (57 g, 92%).

Ejemplo 18: Preparación (1-(4-Fluorofenil)ciclobutil)metanamina

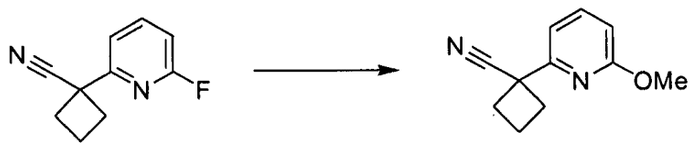


Una solución de 4-fluorofenilacetonitrilo (6,7 g, 75 mmol, 1,5 equiv.), 1,3-dibromopropano (10 ml, 50 mmol, 1 equiv.), KOH (27 g, 150 mmol, 3,0 equiv.) y bromuro de tetrabutilamonio (100 mg) en tolueno (135 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La capa orgánica se separó y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0 – 30%/hexanos dio como resultado el producto parcialmente purificado que se purificó adicionalmente por destilación de Kugelrohr a 200 °C para proporcionar 3,76 g (22 mmol) del producto de nitrilo intermedio en forma de un aceite. El residuo se disolvió en THF seco (22 ml) y se trató con una solución de LAH (27 ml, 2 M en éter, 55 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas seguido de un tratamiento de Fieser y Fieser (38 µl de agua/mmol, 118 µl de NaOH 3 N/mmol, 38 µl de agua/mmol). La capa orgánica se concentró a sequedad para proporcionar el producto deseado (3,6 g, 40% global) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 19: Preparación de (1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina

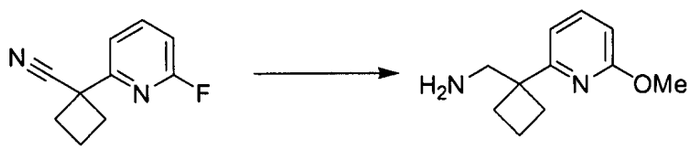


1-(6-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo 18), 2,6-difluoropiridina (5,0 g, 43 mmol, 1,0 equiv.), ciclobutilcarbonitrilo (3,5 g, 43 mmol, 1,0 equiv.) y NaHMDS (2,0 M en THF, 24 ml, 47 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (100 ml) dieron el producto deseado (4,9 g, 64%) en forma de un aceite incoloro seguido de purificación sobre gel de sílice usando EtOAc al 25%/hexanos como eluyente.



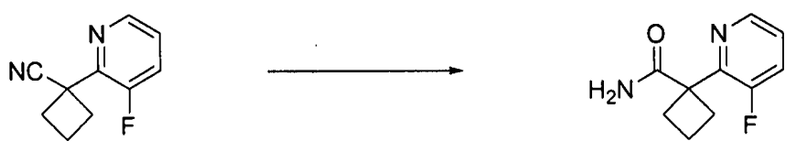
1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. A 6,0 ml de metanol anhidro agitado a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió metal sodio (~1 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto se le añadió 1-(6-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (1,6 g, 9,1 mmol) y la mezcla resultante calentó a 75 °C

durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto deseado (1,7 g, 97%) en forma de un aceite incoloro.



(1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina. A una solución agitada de 1-(6-metoxipiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (1,7 g, 8,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 11 ml, 11 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (0,43 ml) seguido de 0,43 ml de NaOH 3 M y después tres adiciones de 0,43 ml de agua (tratamiento de Fieser y Fieser). La mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y se aclaró con THF. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad para dar el producto deseado (1,6 g, 97%) en forma de un aceite viscoso.

Ejemplo 20: Preparación de 1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina



1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida. A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía DMSO (60 ml) se le añadió 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (2,96 g, 16,8 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea. Después, se añadió carbonato potásico (7,0 g, 50,4 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 35% (6,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. En este momento, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y después se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos) para proporcionar 1,92 g (59%) de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida en forma de un sólido

de color blanco.

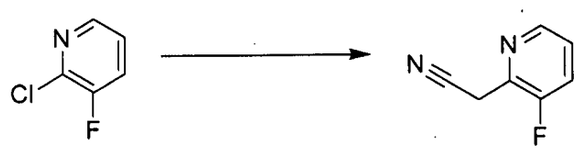


1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato de metilo. Se disolvió 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida (1,92 g, 9,88 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) y se añadió hidróxido potásico (1,11 g, 19,8 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se sonicó hasta que se volvió homogénea, seguido de la adición de diacetato de yodosobenceno (4,77 g, 14,8 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó durante 20 min y después se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (125 ml). Después de transferir a un embudo de decantación y de agitar, la capa orgánica se separó de la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un aceite en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40%/hexanos) para proporcionar 1,47 g (67%) de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato de metilo en forma de un sólido de color blanco.



1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina. A un vial de reacción para microondas de 20 ml se le añadieron 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato de metilo (1,47 g, 6,56 mmol), etanol (12 ml) e hidróxido sódico acuoso 3 N (7 ml). La mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. El etanol se evaporó a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina (1,01 g, 93%) en forma de un aceite en bruto de color amarillo que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

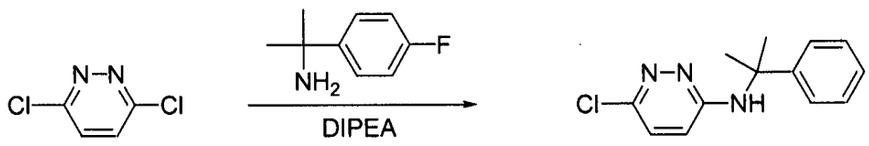
Ejemplo 21: Preparación de 2-(3-Fluoropiridin-2-il)acetonitrilo



A una solución a 0 °C de 2-cloro-3-fluoropiridina (3,0 g, 23 mmol, 1,0 equiv.)

y acetonitrilo (1,3 ml, 25 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (50 ml) se le añadió hexametildisilazida sódica (NaHMDS) (2,0 M en THF, 13 ml, 25 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en bruto en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 22: Preparación de 6-Cloro-N-(2-fenilpropan-2-il)piridazin-3-amina

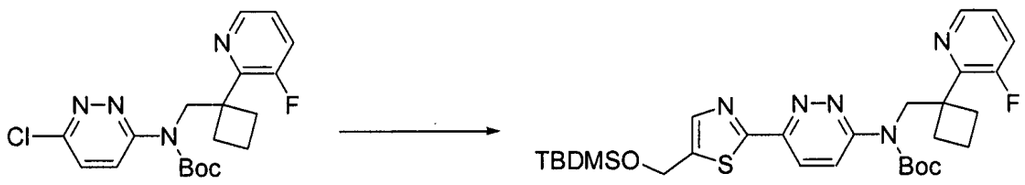


A un vial de reacción para microondas de 5 ml se le añadieron 3,6-dicloropiridazina (544 mg, 3,7 mmol, 1,0 equiv.), cumilamina (500 mg, 3,7 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (640 µl, 3,7 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 225 °C durante 15 min y después se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos) para producir 48 mg (5%) de 6-cloro-N-(2-fenilpropan-2-il)piridazin-3-amina en forma de un sólido de color blanco.

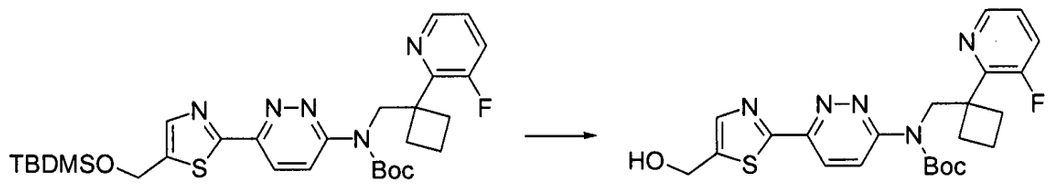
Ejemplo 23: Preparación de 2-(2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)acetamida



5-((*t*-Butildimetilsililoxi)metil)tiazol. Se añadieron tiazol-5-metanol (65 g, 0,56 mol), imidazol (58 g, 0,85 mol) y CH_2Cl_2 (700 ml) a un matraz de fondo redondo, seguido de TBSCl (93 g, 0,62 mol). La reacción se agitó durante 20 min y el sólido de color blanco resultante se retiró por filtración. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos) para proporcionar 140 g de 5-((*t*-butildimetilsililoxi)metil)tiazol en forma de un aceite transparente.

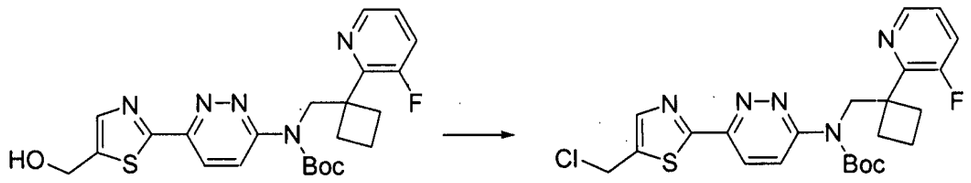


6-(5-((*t*-butildimetilsililoxi)metil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una mezcla en agitación de THF (2000 ml) y diisopropilamina (79,3 ml, 0,56 mol) a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-BuLi (244 ml, 0,56 mol). Después de agitar durante 20 min a -78 °C, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 5-((*t*-butildimetilsililoxi)metil)tiazol (110,9 g, 0,49 mol en 300 ml de THF) mientras se mantenía a una temperatura inferior a -70 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 30 min más y a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de bromuro de cinc (126,6 g, 0,56 mol en 300 ml de THF) mientras se mantenía a una temperatura inferior a -65 °C. La reacción se calentó a 0 °C, se agitó durante 30 min y se añadió a una mezcla en agitación de 6-cloropiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de o (100 g, 0,26 mol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (56 g, 0,05 mol) y THF (2000 ml) calentado a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. La reacción se concentró y después se suspendió en acetato de etilo y salmuera. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 112,5 g de 6-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un aceite oscuro.

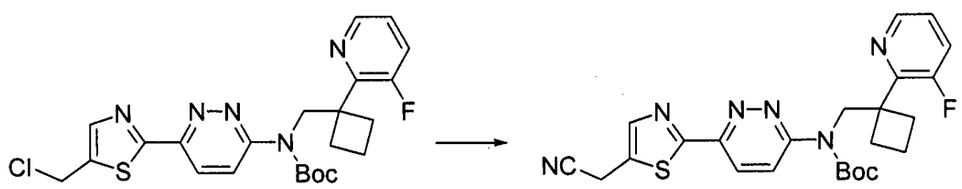


(1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)piridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo. A una solución de 6-(5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (112,5 g, 0,19 mol) en THF (1000 ml) se le añadió TBAF (105 ml, 0,29 mol, al 75% p/p). La reacción se agitó durante 30 min seguido de la adición de cloruro de amonio (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (300 ml x 3) y se concentró (este lavado se repitió una vez

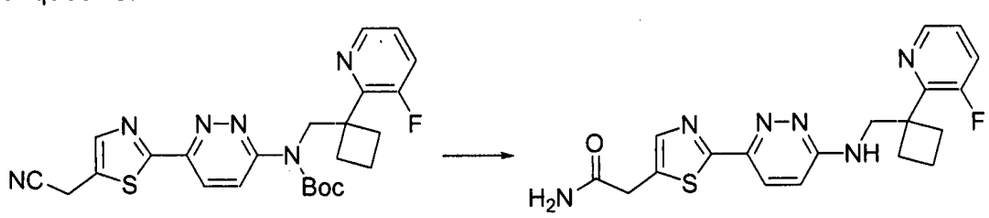
más). Al aceite se le añadió acetato de etilo, dando como resultado un sólido de color blanco. La filtración del sólido proporcionó 44 g de (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)piridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo.



6-(5-(clorometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una solución de (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)piridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo (44,1 g, 93,8 mmol) en dioxano (235 ml) se le añadió cloruro de tionilo (27,3 ml, 375,3 mmol). La reacción se agitó hasta que se volvió homogénea. Después, la reacción se interrumpió lentamente vertiéndola en una mezcla de solución saturada de carbonato potásico y acetato de etilo. Después, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 33,1 g de 6-(5-(clorometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

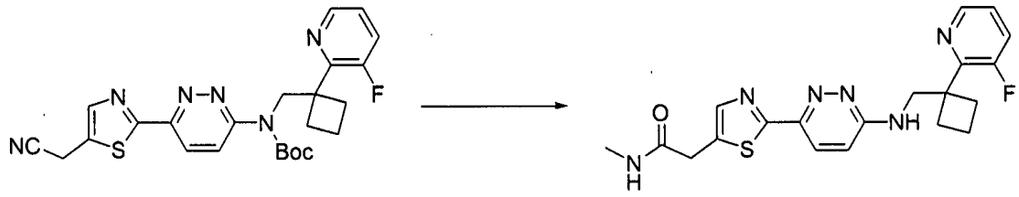


6-(5-(cianometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una solución de 6-(5-(clorometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (33,1 g, 68 mmol) en CH_2Cl_2 (450 ml) se le añadió cianuro de tetrabutilamonio (36 g, 135 mmol). La reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 1 h, seguido de concentración y purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 13,4 g de de 6-(5-(cianometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino.



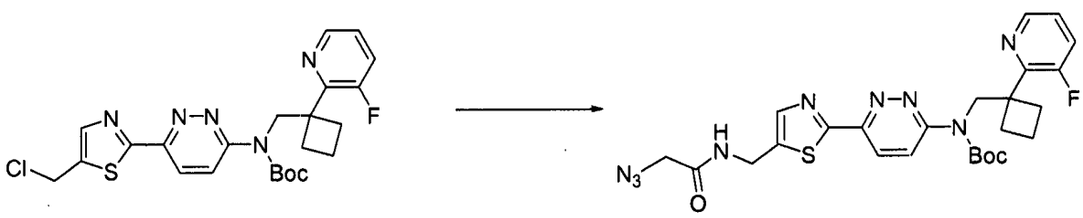
2-(2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)acetamida. A una solución de 6-(5-(cianometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (12,5 g, 26,0 mmol) en DMSO (260 ml) se le añadió carbonato potásico (14,4 g, 104,1 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (86 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 90 min. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (500 ml) y la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera (150 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_3CN/CH_2Cl_2) para proporcionar 6,2 g de 6-(5-(2-amino-2-oxoetil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color rojizo. Este compuesto se combinó con otros lotes (15,5 g en total), se disolvió en TFA al 25%/CH_2Cl_2, y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó tres veces con carbonato potásico. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto que se recristalizó con THF para dar 10,8 g de 1-(2-((-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino (M+H = 399,1).

Ejemplo 24: Preparación de 2-(2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)-N-metilacetamida

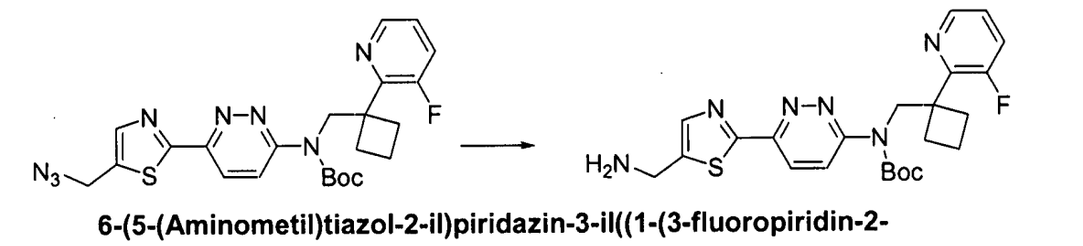


Una solución de 6-(5-(cianometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (1 g, 2 mmol) en HCl (30 ml, conc.) se calentó a 105 °C en un reactor de microondas y se agitó durante 15 min. La reacción se concentró para dar 900 mg (2,3 mmol) de un sólido en bruto de color rojizo. A este sólido se le añadieron hidrocloruro de metilamina (183 mg, 2,7 mmol), HOBt (365 mg, 2,7 mmol), EDC (516 mg, 2,7 mmol), DMF (30 ml) y TEA (1,3 ml, 9 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se recristalizó en EtOAc para dar 408 mg de 2-(2-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)-N-metilacetamida en forma de un sólido de color blanco (M+H = 413,3).

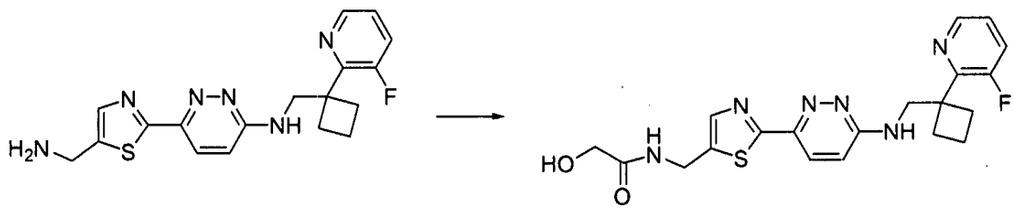
Ejemplo 25: Preparación de N-((2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)metil)-2-hidroxiacetamida



6-(5-(Azidometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una solución en agitación de 6-(5-(clorometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (60,7 g, 124 mmol) en DMF (800 ml) se le añadieron azida sódica (22,2 g, 341 mmol) y DIPEA (31,1 ml, 171 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se vertió en acetato de etilo (2000 ml), se lavó con agua (3 x 400 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 20,0 g de 6-(5-(azidometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un aceite de color amarillo.

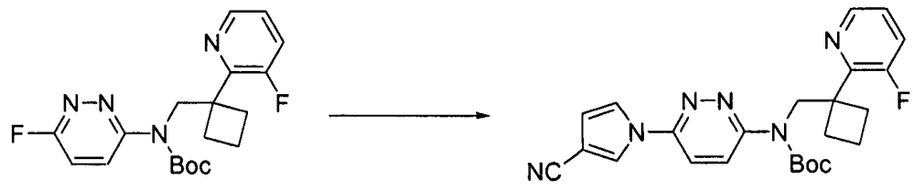


6-(5-(Aminometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (15,5 g, 80 mmol) a una solución de 6-(5-(azidometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (20 g, 40 mmol) en metanol (400 ml) y la reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se vertió en acetato de etilo (1000 ml), se lavó con agua (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 9%/EtOAc al 90%/TEA al 1%) para dar 35 g de 6-(5-(aminometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un aceite de color amarillo.



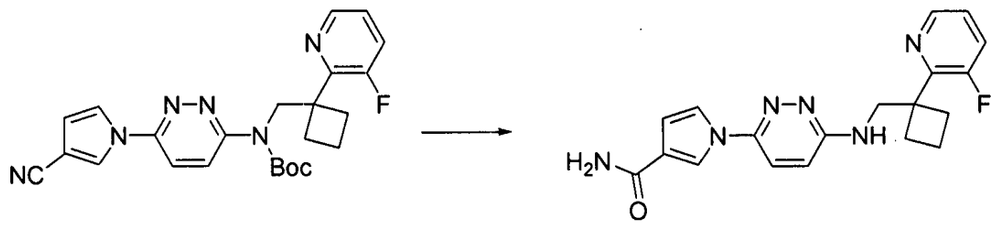
N-((2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)metil)-2-hidroxiacetamida. Se añadieron 6-(5-(aminometil)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (4,8 g, 10 mmol), ácido glicólico (0,9 g, 12 mmol), HOBt (1,6 g, 12 mmol), EDC (2,3 g, 12 mmol), DMF (50 ml) y TEA (5,9 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml y la reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se vertió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 3,9 g de (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(5-((2-hidroxiacetamido)metil)tiazol-2-il)piridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se disolvió en TFA al 30%/CH_2Cl_2 (30 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con carbonato potásico (3 x 30 ml), se concentró y después se recristalizó con etanol para dar un sólido de color blanco que se purificó adicionalmente con cromatografía de fase inversa para dar 305 mg de *N*-((2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)metil)-2-hidroxiacetamida en forma de un sólido de color blanco (M+H = 429,1).

Ejemplo 26: Preparación de 1-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida



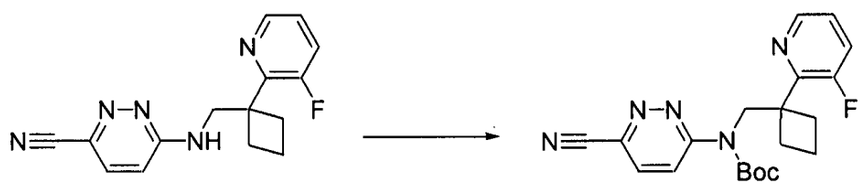
6-(3-Ciano-1H-pirrol-1-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una solución en agitación de 6-fluoropiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (200 mg, 551 µmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 3-cianopirrol (61 mg, 661 µmol) y carbonato potásico (152 mg, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre

Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 130 mg de 6-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.



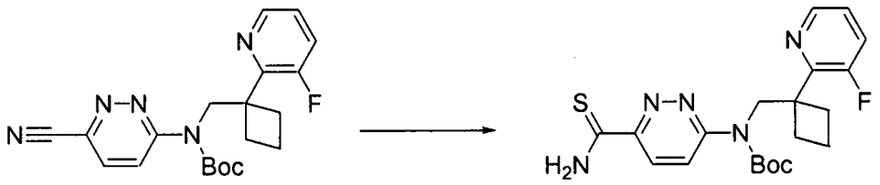
1-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida. Se combinaron 6-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (120 mg, 267 μmol), carbonato potásico (147 mg, 1,1 mmol) y DMSO (3 ml) en un vial y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (700 μl) y la reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El sólido en bruto se disolvió en TFA al 50%/CH_2Cl_2 (2 ml) y se agitó durante 30 min. Después, la reacción se concentró y se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar 29 mg de 1-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida en forma de un sólido de color castaño (M+H = 367,1).

Ejemplo 27: Preparación de 2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-4-hidroxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxamida

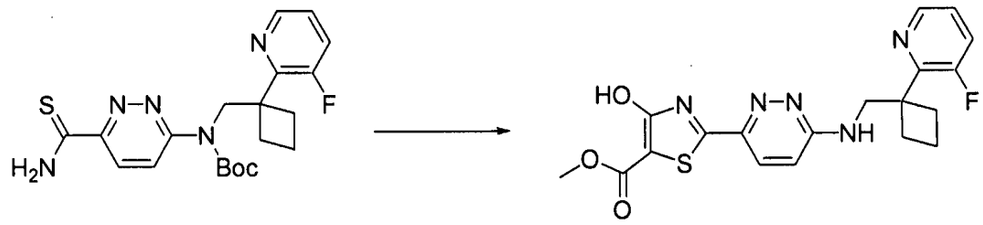


6-Cianopiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A una solución de 6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-carbonitrilo (3,3 g, 4,7 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (2,8 g, 13 mmol) y DMAP (0,5 g, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se concentró y después se vertió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (50 ml, ac.) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se

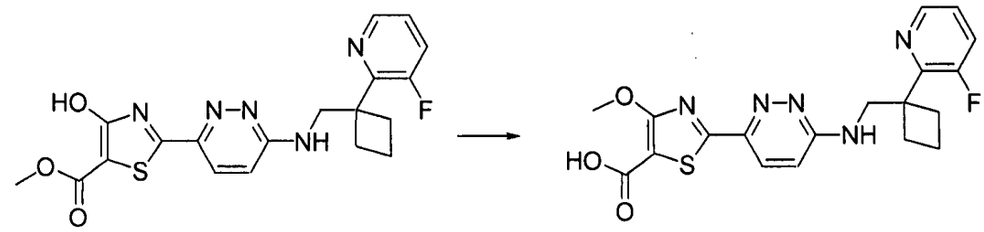
concentró para dar un aceite en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 3,9 g de 6-cianopiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco.



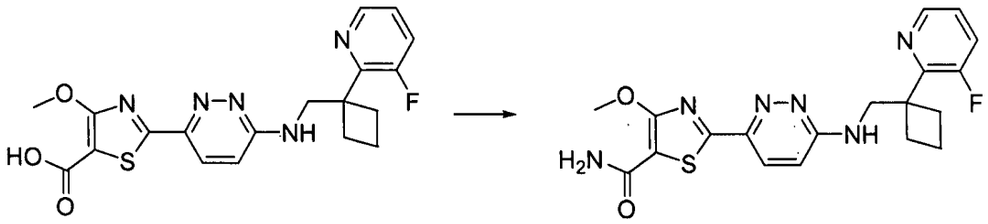
6-Carbamotioilpiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se añadieron NMP (40 ml) y DIPEA (10 ml) a 6-cianopiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (3,9 g, 10 mmol) y se burbujeó sulfuro de hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y el sólido de color amarillo resultante se filtró y se secó al vacío para dar 2,1 g de 6-carbamotioilpiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.



2-(6-(*t*-Butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-hidroxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxilato de etilo. Se añadieron 6-carbamotioilpiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (1,0 g, 2,4 mmol), bromomalonato de dietilo (2 ml, 12 mmol) y tolueno a un matraz de fondo redondo, se calentaron a 90 °C y se agitaron durante 40 min. La reacción se concentró y se purificó usando cromatografía de fase inversa para producir 219 mg de 2-(6-(*t*-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-hidroxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino.

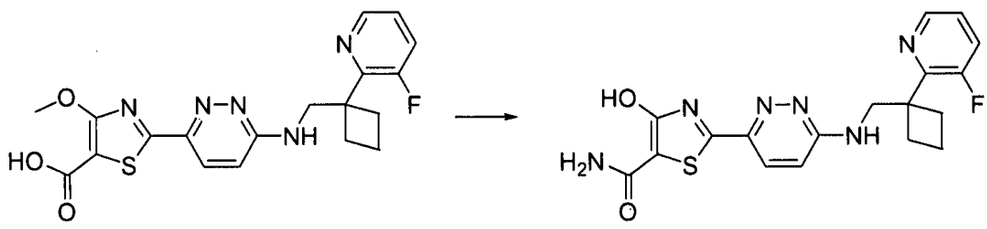


Ácido 2-(6-(*t*-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxílico. A una solución en agitación de 2-(6-(*t*-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-hidroxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxilato de etilo (350 mg, 0,7 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron yoduro de metilo (200 µl, 3,3 mmol) e hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 40 mg, 1 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y a 40 °C durante 45 min. Después, la reacción se concentró y se interrumpió con agua (5 ml), se vertió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (50 ml, ac.) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar 205 mg de 2-(6-(terc-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxilato de etilo. Este compuesto se disolvió en metanol (4 ml) y KOH 1 M (ac., 2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 45 min. La reacción se enfrió y el pH se ajustó a 4 usando HCl 1 M. Después, la reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 175 mg de ácido 2-(6-(*t*-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxílico en forma de una espuma de color blanco.



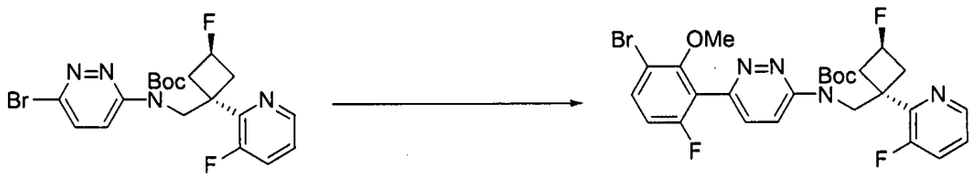
6-(5-Carbamoil-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A un vial de 50 dracmas se le añadieron ácido 2-(6-(*t*-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxílico (175 mg, 0,34 mmol), HATU (194 mg, 0,51 mmol), HOAt (70 mg, 0,51 mmol), DIPEA (296 µl, 1,7 mmol), NMP (2 ml) y cloruro de amonio (180 mg, 3,4 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta. Después, la reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para

proporcionar 120 mg de 6-(5-carbamoil-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo.

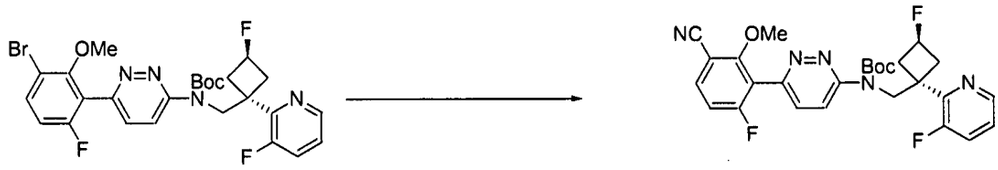


2-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-4-hidroxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxamida. A una mezcla en agitación de 6-(5-carbamoil-4-metoxi-2,5-dihidrotiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (60 mg, 0,12 μmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió BBr_3 (140 μl, 1,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después a 60 °C durante 15 min. La reacción se enfrió a ta y se diluyó cuidadosamente con metanol (2 ml). La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml). La mezcla se agitó y después se filtró. Después, el sólido en bruto posterior se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar 15 mg de 2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-4-hidroxi-2,5-dihidrotiazol-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (M+H = 401,3)

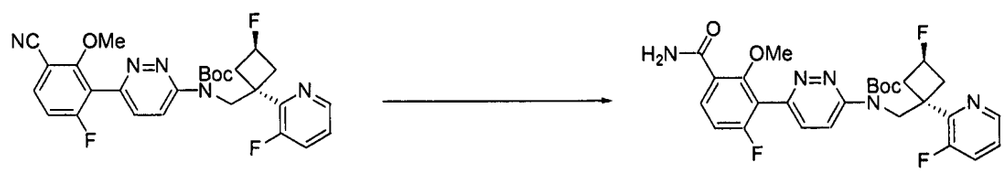
Ejemplo 28: Preparación de 4-fluoro-3-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-2-hidroxibenzamida



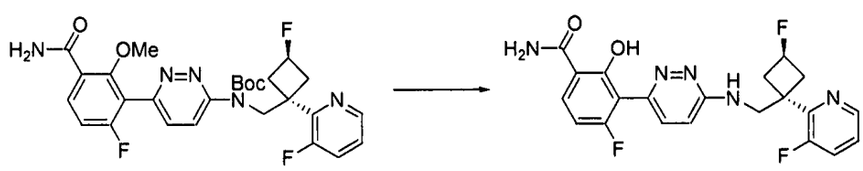
6-(3-Bromo-6-fluoro-2-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-bromopiridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (3,0 g, 6,61 mmol), ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metoxifenilborónico (1,64 g, 6,61 mmol), (dppf)$PdCl_2$ (0,48 g, 0,66 mmol), dioxano rociado con nitrógeno (13,2 ml) y K_2CO_3 ac. 2 N (0,6 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 125 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, 37%), (m/z [M+H] = 579,1).



6-(3-ciano-6-fluoro-2-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-(3-bromo-6-fluoro-2-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (1,4 g, 3,0 mmol), cianuro de cinc (0,42 g, 3,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 g, 0,9 mmol) y DMF (3 ml) y se calentaron a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 63%), (m/z [M+H] = 526,2).



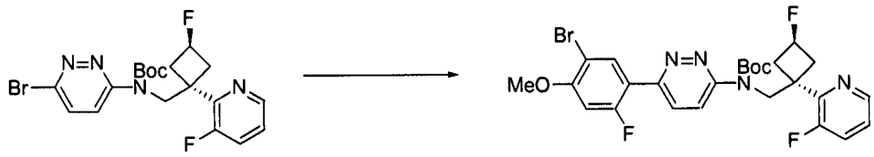
6-(3-carbamoil-6-fluoro-2-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-(3-ciano-6-fluoro-2-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (1,0 g, 1,9 mmol), K_2CO_3 (0,8 g, 5,8 mmol) y DMSO (10 ml) en un matraz de fondo redondo, se enfriaron a 0 °C y se añadió gota a gota H_2O_2 (2 ml de una solución al 35%). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,32 g, 33%), (m/z [M+H] = 545,1).



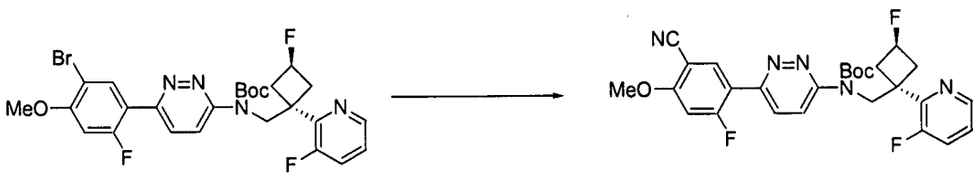
4-Fluoro-3-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-2-hidroxibenzamida. Se combinaron 6-(3-carbamoil-6-fluoro-2-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (0,32 g, 0,59 mmol), yoduro de litio (0,71 g, 5,34 mmol) y piridina (5 ml) en un reactor de microondas y se calentaron a 125 °C.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía de fase inversa proporcionó 4-fluoro-3-(6-(((*E*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-2-hidroxibenzamida en forma de un sólido de color blanco (0,024 g, 10%), (m/z [M+H] = 430,1).

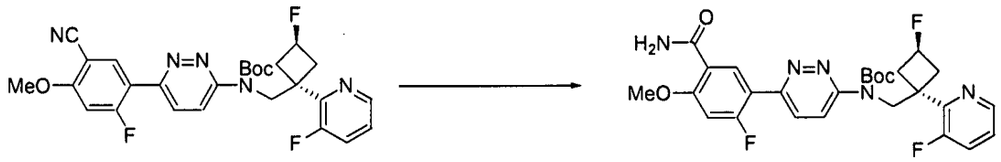
Ejemplo 29: Preparación de 4-fluoro-5-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-2-hidroxibenzamida



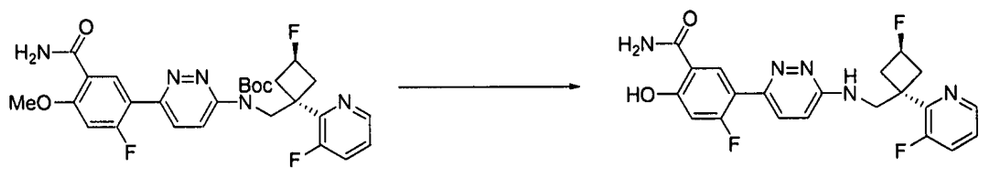
6-(5-Bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-bromopiridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (3,0 g, 6,61 mmol), 2-(5-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,2 g, 6,61 mmol), (dppf)$PdCl_2$ (0,48 g, 0,66 mmol), dioxano rociado con nitrógeno (13,2 ml) y K_2CO_3 ac. 2 N (0,6 ml) y se calentaron a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un sólido de color amarillo claro (1,7 g, 44%), (m/z [M+H] = 579,1).



6-(5-Ciano-2-fluoro-4-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-(5-bromo-2-fluoro-4-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (1,7 g, 3,6 mmol), cianuro de cinc (0,51 g, 4,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,26 g, 1,0 mmol), DMF (5 ml) y se calentaron a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un sólido de color amarillo (1,1 g, 66%), (m/z [M+H] = 526,2).

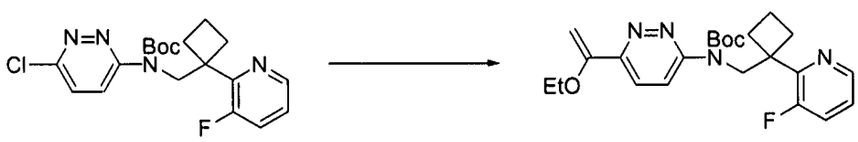


6-(5-Carbamoil-2-fluoro-4-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-(5-ciano-2-fluoro-4-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (0,21 g, 0,4 mmol), K_2CO_3 (0,22 g, 1,6 mmol) y DMSO (4 ml) en un matraz de fondo redondo, se enfriaron a 0 °C y se añadió gota a gota H_2O_2 (1,3 ml de una solución al 35%). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un sólido de color blanco (0,10 g, 46%), (m/z [M+H] = 545,1).



4-Fluoro-5-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-2-hidroxibenzamida. Se combinaron 6-(5-carbamoil-2-fluoro-4-metoxifenil)piridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (0,10 g, 0,18 mmol), yoduro de litio (0,22 g, 1,65 mmol) y piridina (3 ml) en un reactor de microondas y se calentaron a 125 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,023 g, 30%), (m/z [M+H] = 430,1).

Ejemplo 30: Preparación de 5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

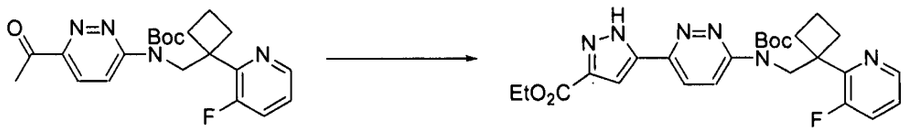


6-(1-etoxivinil)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-cloropiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (5,1 g, 13,0 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (6,1 g, 16,9 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2,3 g, 3,2 mmol) y dioxano rociado con nitrógeno (18 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 150

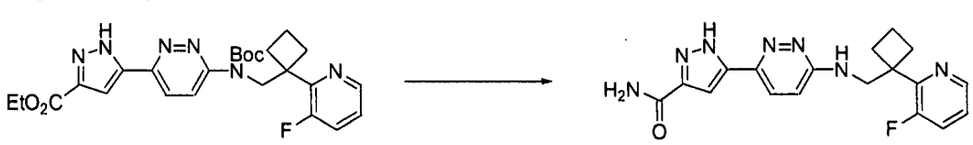
°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un sólido de color amarillo claro (3,9 g, 71%), (m/z [M+H] = 429,2).



6-Acetilpiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-(1-etoxivinil)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (1,0 g, 2,3 mmol), EtOH (75 ml) y HCl 1 N (15 ml) a 0 °C, se calentaron a 25 °C y se agitaron durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un aceite incoloro (0,6 g, 64%), (m/z [M+H] = 401,1).



5-(6-(terc-Butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. Se trataron 6-acetilpiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (2,5 g, 6,2 mmol) en THF (150 ml) con NaOEt (3,44 g, 10,6 mmol, al 21% en EtOH). Después, la mezcla resultante se trató con oxalato de dietilo (1,7 ml, 12,5 mmol), se calentó a 45 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a HCl 1 N, se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Una porción del aceite resultante se disolvió en AcOH y se añadió hidrazina (0,41 g, 13,2 mmol) y se agitó 80 °C. La concentración proporcionó un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía de fase inversa para dar un sólido (0,285 g, 62%), (m/z [M+H] = 497,2).



5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida. Se combinaron 5-(6-(*t*-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,28 g, 0,56 mmol) y amoniaco 7 N en MeOH en un reactor de microondas y se calentaron a

110 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se diluyó en 10 ml de DCM y se añadió TFA (15 ml). Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 12%), (m/z [M+H] = 368,1).

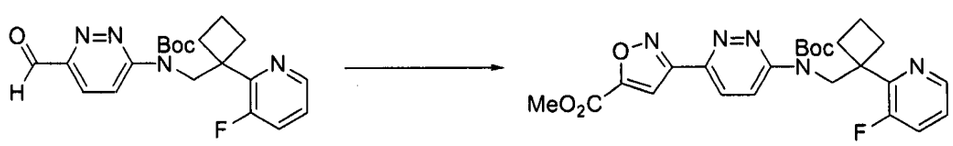
Ejemplo 31: Preparación de 3-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)isoxazol-5-carboxamida



(1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-vinilpiridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-cloropiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (2,5 g, 6,36 mmol), complejo de trietenilboroxina y piridina (1,0 g, 4,13 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,3 g, 0,25 mmol), dioxano rociado con nitrógeno (13,2 ml) y K_2CO_3 ac. 2 N (0,9 ml) y se calentaron a 110 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un aceite de color amarillo claro (2,1 g, 86%), (m/z [M+H] = 385,2).



(1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-formilpiridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo. Se añadió (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-vinilpiridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo (3,4 g, 8,84 mmol) en forma de una solución en dioxano (100 ml) a una mezcla de peryodato sódico (10,8 g, 50,5 mmol) y solución al 4% de tetraóxido de osmio (6,5 ml) en H_2O (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un aceite incoloro (1,4 g, 41%), (m/z [M+H] = 387,2).

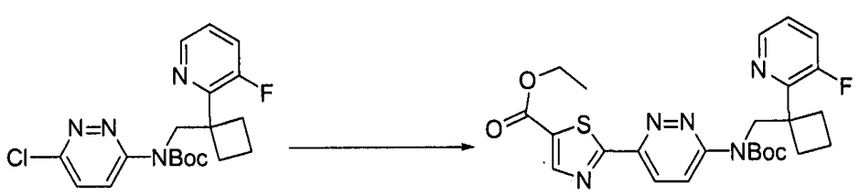


3-(6-(terc-Butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)isoxazol-5-carboxilato de metilo. A (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-formilpiridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo (1,4 g, 3,6 mmol) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,27 g, 3,8 mmol) seguido de acetato sódico (0,32 g, 3,8 mmol) y se agitó a 24 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, la mezcla en bruto se diluyó en THF (2 ml) y piridina (57 mg, 0,72 mmol) y después se trató con NCS (0,58 g, 4,35 mmol) y se calentó a 40 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla en bruto se trató con propiolato de metilo (0,30 g, 3,56 mmol) y TEA (0,36, 3,56 mmol) y la reacción se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc y después se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar un sólido de color blanco (0,53 g, 31%).

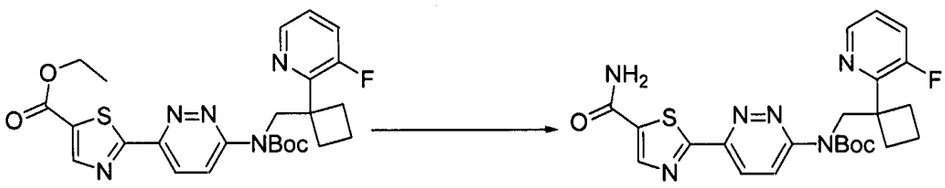


3-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)isoxazol-5-carboxamida. Se combinaron 3-(6-(terc-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)isoxazol-5-carboxilato de metilo (0,53 g, 1,1 mmol), metanol (5 ml) e hidróxido de amonio concentrado (8 ml) en un reactor de microondas y se calentaron a 100 °C durante 60 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se diluyó en 10 ml de DCM, se añadió TFA (6 ml) y la reacción se agitó durante 35 min. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (144 mg, 36%), (m/z [M+H] = 369,1).

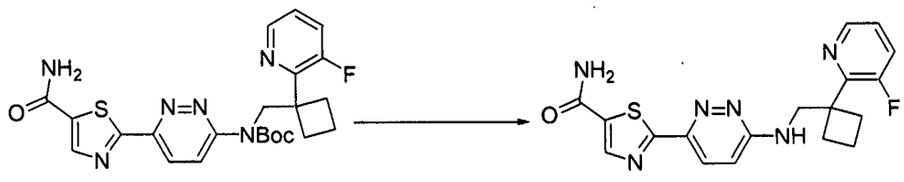
Ejemplo 32: Preparación de 2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-carboxamida



2-(6-(terc-Butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)tiazol-5-carboxilato de etilo. Se combinaron 6-cloropiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,27 mmol), tiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,91 mmol), $Pd(OAc)_2$ (86 mg, 0,13 mmol), JohnPhos (92 mg, 0,26 mmol) y Cs_2CO_3 (827 mg, 2,54 mmol) en tolueno (10 ml) y se calentaron en un reactor de microondas durante 30 min a 145 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (162 mg, pureza de 82%, 21%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 514,3,



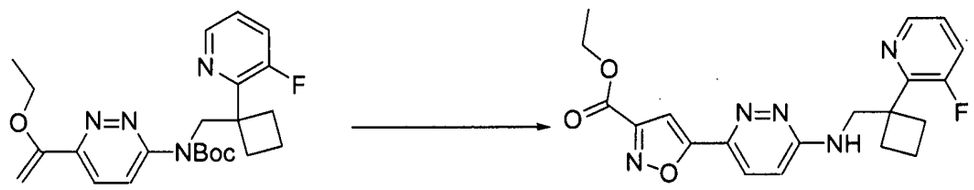
6-(5-carbamoiltiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Una solución de 2-(6-(terc-butoxicarbonil((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)tiazol-5-carboxilato de etilo (162 mg, 0,32 mmol) en MeOH (8 ml) se purgó con gas NH_3 durante 5 min. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas durante 30 min a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 484,2,



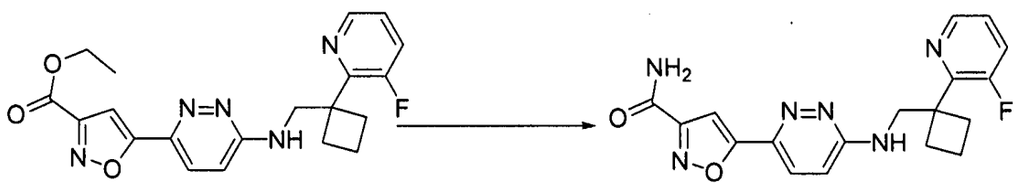
2-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-carboxamida. A una mezcla en bruto de 6-(5-carbamoiltiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (141 mg, en bruto) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 2 h seguido de concentración a sequedad. La mezcla en bruto se purificó sobre RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (98,5 mg, 99% en 2 etapas), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 385,2,

Ejemplo 33: Preparación de 5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-

il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

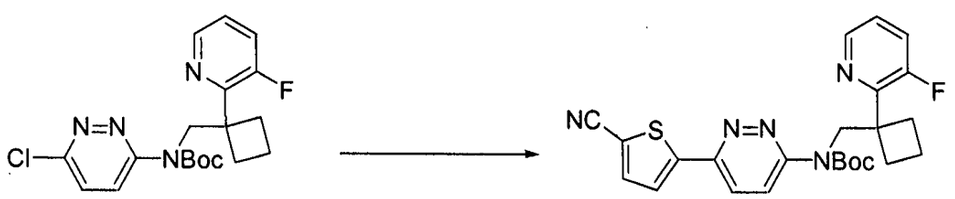


5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo. A 6-(1-etoxivinil)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (439 mg, 1,02 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadieron 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de (E)-etilo (465 mg, 3,06 mmol) y TEA (1,4 ml, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min seguido de la adición de TFA (5 ml) y después se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 415 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 398,3.



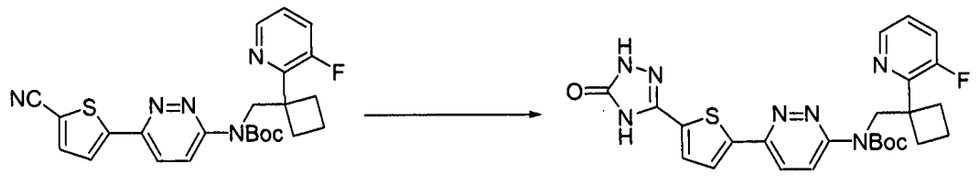
5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. A una solución de 5-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,40 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (12 ml, 5:1) se le añadió LiOH (1 M, 1,2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró. A esta mezcla en bruto se le añadieron NH_4Cl (60 mg, 1,2 mmol), HBTU (246 mg, 0,65 mmol), DIEA (132 µl, 0,8 mmol) y DMF (5,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,2 mg, 16%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 369,2,

Ejemplo 34: Preparación de 5-(5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiofen-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona

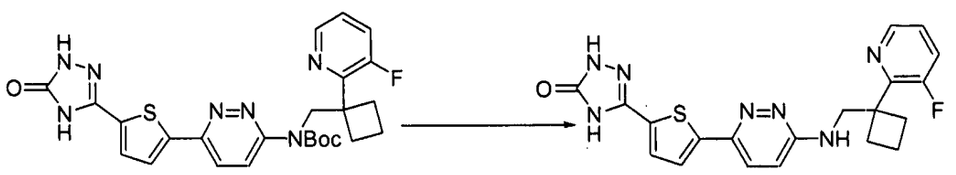


6-(5-Cianotiofen-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-

il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se combinaron 6-cloropiridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (900 mg, 2,29 mmol, 1 equiv.), ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico (390 mg, 2,52 mmol, 1,1 equiv.), (dppf)$PdCl_2$ (164 mg, 0,23 mmol, 0,1 equiv.), dioxano rociado con nitrógeno (6,0 ml) y K_2CO_3 ac. 2 N (2,3 ml) y se calentaron en un reactor de microondas durante 30 min a 140 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (340 mg, 32%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 466,3,



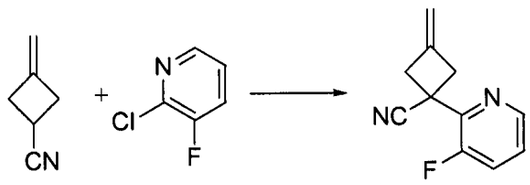
(1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(5-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)piridazin-3-il)carbamato de terc-butilo. A una solución de 6-(5-cianotiofen-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo (340 mg, 0,73 mmol, 1 equiv.) en MeOH (10 ml) se le añadió metóxido sódico (0,59 g, 1,1 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche seguido de la adición de hidrazina (0,5 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en dioxano (3 ml), se combinó con CDI (137 mg, 1,46 mmol, 2 equiv.) y se calentó durante 4 h a 100 °C. La mezcla se enfrió, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (86 mg, 23% en 3 etapas), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 524,3.



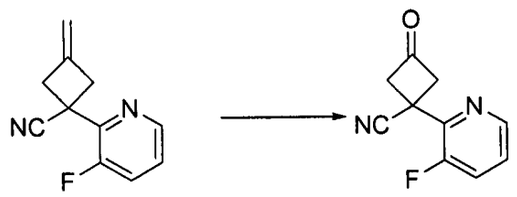
5-(5-(6-((1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiofen-2-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona. A (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(5-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiofen-2-il)piridazin-3-il)carbamato de terc-butilo (86 mg, 0,16 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h seguido de concentración a sequedad. La mezcla en bruto

se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (73,6 mg, cuantitativo). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 424,2.

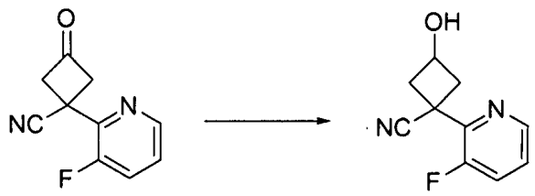
Ejemplo 35: Preparación de 4-fluoro-3-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-N-metilbenzamida



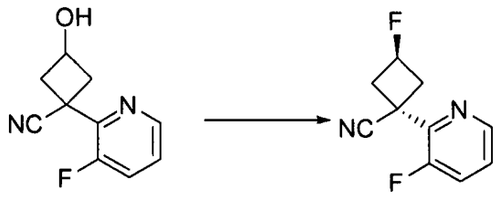
1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo. A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (150 g, 1,61 mol, 1 equiv.) y 2-cloro-3-fluoropiridina (212 g, 1,61 mmol, 1 equiv.) en tolueno (1 l) se le añadió gota a gota NaHMDS (2 M en THF, 885 ml, 1,1 equiv.) a 0-10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta, se agitó durante una noche y se interrumpió con una solución de $NH_4Cl_{(sat.)}$. La capa orgánica se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (272 g, 90%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 189,1.



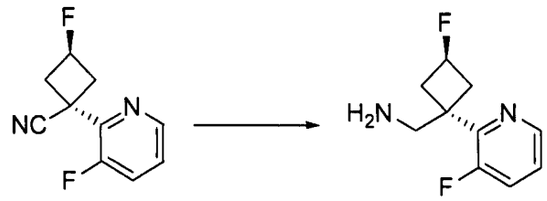
1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-oxociclobutanocarbonitrilo. A una mezcla de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-metilenociclobutanocarbonitrilo (272 g, 1,45 mol) y $RuCl_3 \cdot H_2O$ (9,0 g, 0,044 mol) en DCM (1 l), acetonitrilo (1 l) y agua (1,5 l) se le añadió en porciones $NaIO_4$ sólido (1235 g, 5,8 mol) a 10-30 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó 1 h a 15 °C y durante una noche a ta. El sólido precipitate se retiró por filtración y se lavó con DCM (1 L x 2). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido oscuro en bruto (238 g, 86,3%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 191,1.



1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo. A una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-oxociclobutanocarbonitrilo (231 g, 1,22 mol) en una mezcla de DCM (2 l) y MeOH (200 ml) se le añadió en porciones $NaBH_4$ a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a -78 °C y después se inactivó con una mezcla de metanol y agua (1/1). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50% en Hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (185,8 g, 77,5%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 193,2.

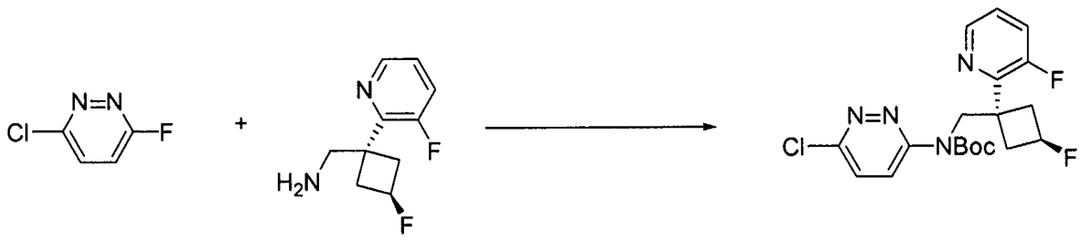


***trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.** A una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (185 g, 0,96 mol) en DCM (1 l) se le añadió en porciones DAST a 0-10 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a ta y se vertió sobre una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM al 100%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (116 g, 62%) con una relación trans/cis de 8:1 según se determinó por ^1H RMN. El aceite de color pardo anterior (107 g) se disolvió en una mezcla de tolueno (110 ml) y hexanos (330 ml) a 70 °C. La solución se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante una noche. El precipitado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar el isómero trans sencillo en forma de un sólido de color blanco (87,3 g, 81,6%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 195,1.

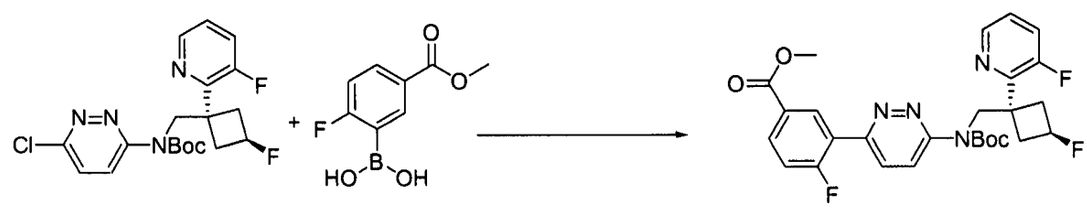


***trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina.** Una mezcla

de *trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (71 g, 0,37 mol) y níquel Raney (~7 g) en amoniaco 7 N en metanol (700 ml) se cargó con hidrógeno (413,68 kPa (60 psi)) durante 2 días. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde claro (70 g, 98%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 199,2.

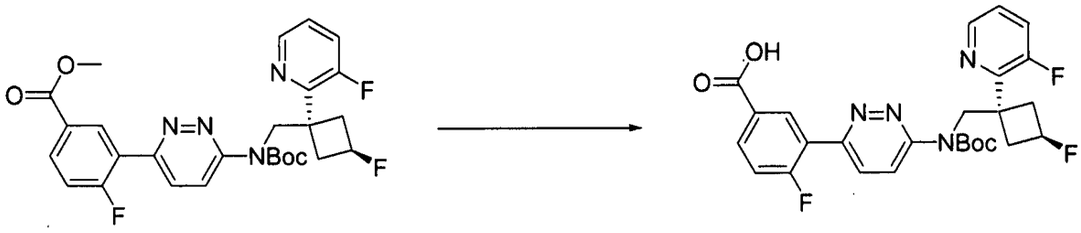


6-Cloropiridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. Se calentaron a reflujo 3-cloro-6-fluoropiridazina (10,11 g, 76,30 mmol, 1 equiv.), *trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (15,10 g, 76,30 mmol, 4:1 trans/cis ratio) y K_2CO_3 (29,27 g, 304,9 mmol) en CH_3CN (20 ml) durante una noche. Después de la refrigeración, a la mezcla se le añadió agua. El precipitado se recogió y se secó para dar 9,2 g (39%) del producto deseado con una relación de trans:cis mayor de 20:1. A este sólido (9,2 g) y DMAP (353 mg, 2,9 mmol) en THF (100 ml) se les añadió $(Boc)_2O$ (12,8 g, 58,7 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 g, 75%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 411,2.

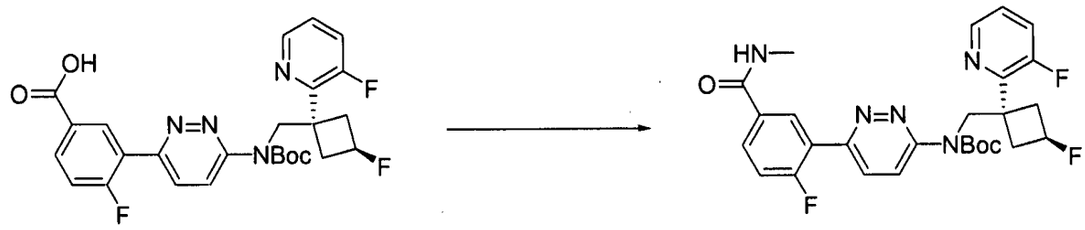


3-(6-(*t*-Butoxicarbonil(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-fluorobenzoato de metilo. A 6-cloropiridazin-3-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (30,3 g, 73,9 mmol, 1 equiv.), ácido 2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenilborónico (16,1 g, 81,3 mmol, 1,1 equiv.), $(dppf)PdCl_2$ (6,0 g, 7,39 mmol, 0,1 equiv.), K_2CO_3 (40,8 g, 296 mmol, 4 equiv.) se les añadieron dioxano (160 ml) y agua (40 ml). La mezcla se calentó 2 h a 80 °C, se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se

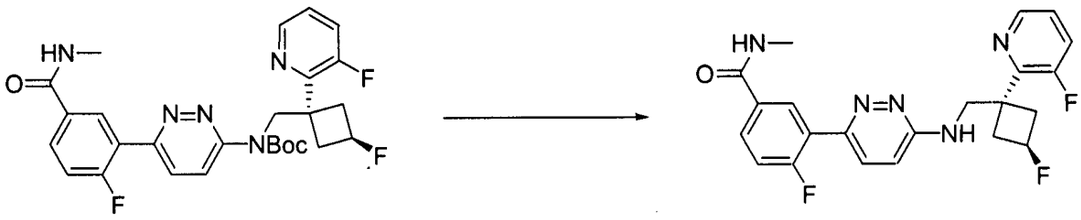
secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (29,4 g, 75%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 529,2.



ácido 3-(6-(*t*-butoxicarbonil(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)piridazin-3-il)-4-fluorobenzoico. A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 3-(6-(*t*-butoxicarbonil(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino) piridazin-3-il)-4-fluorobenzoato de metilo (29,4 g, 55,7 mmol, 1 equiv.), THF (200 ml), MeOH (100 ml) y NaOH (74,2 ml de una solución acuosa 3 N, 222 mmol). La mezcla se calentó 30 min a 60 °C, se enfrió, se acidificó a pH 3 con $NaHSO_4$ (1 N) y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (29 g, en bruto), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 515,2.



((*trans*)-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(2-fluoro-5-(metilcarbamoil)fenil)piridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo. A ácido 3-(6-(*t*-butoxicarbonil(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino) piridazin-3-il)-4-fluorobenzoico (29 g, 55,7 mmol, 1 equiv.) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (19,4 ml, 222 mmol, 4 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h, se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno. Después, el producto en bruto se disolvió en DCM y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió NH_2Me (2 M/THF, 278 ml, 556,8 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó a ta durante 30 min. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (28,1 g, 96%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 528,2.



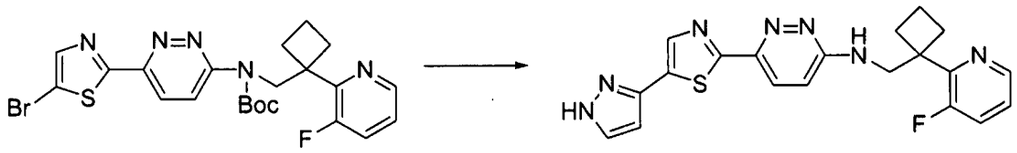
4-fluoro-3-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)-N-metilbenzamida.

A ((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(2-fluoro-5-(metilcarbamoil)fenil)piridazin-3-il)carbamato de terc-butilo (28,1 g, 53,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (40 ml, 533 mmol, 10 equiv.) a ta. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 2 h seguido de concentración a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$. El pH se ajustó adicionalmente a pH 9 con NaOH (1 N). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 25,2 g de un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en EtOH (80 ml), se calentó a 66 °C y se diluyó con agua (80 ml) a 66 °C. La mezcla se enfrió lentamente a ta con agitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21,2 g, 93%), LRMS ($M+H^+$) *m/z* 428,2.

Ejemplo 36: Preparación de 6-(5-(1H-pirazol-3-il)tiazol-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina



6-(5-bromotiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil(6-(tiazol-2-il)piridazin-3-il)carbamato de *t*-butilo (2,0 g, 4,6 mmol), NBS (1,6 g, 9,1 mmol) y DMF (20 ml). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para proporcionar 1,8 g de 6-(5-bromotiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo.

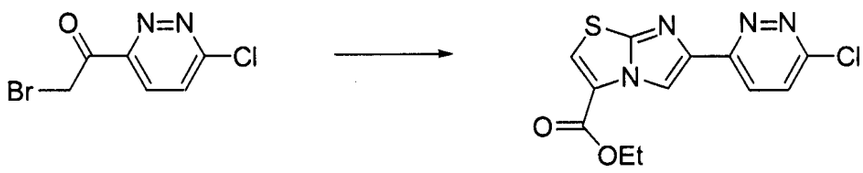


6-(5-(1H-pirazol-3-il)tiazol-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina. A un vial para microondas se le añadieron 6-(5-bromotiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato de *t*-butilo (100 mg, 0,19 mmol), ácido 1H-pirazol-5-ilborónico (32 mg, 0,29 mmol), (dppf)$PdCl_2$ (16 mg, 0,02 mmol), dioxano (2 ml) y K_2CO_3 (0,2 ml de una solución acuosa 2 M, 38 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas y se agitó durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para proporcionar 38 mg de 6-(5-(1H-pirazol-3-il)tiazol-2-il)piridazin-3-il((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil) carbamato de *t*-butilo. Este compuesto se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 30 min a ta, se concentró y después se purificó usando cromatografía de fase inversa para dar 15 mg de 6-(5-(1H-pirazol-3-il)tiazol-2-il)-N-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)piridazin-3-amina, (M+H = 408,3).

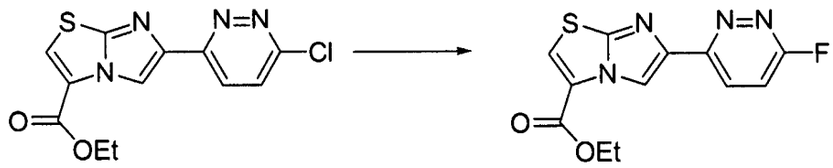
Ejemplo 37: Preparación de 6-(6-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida



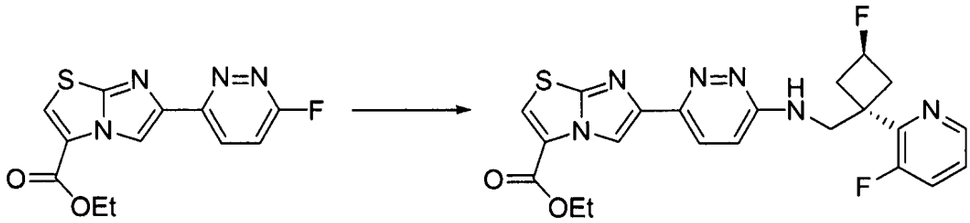
2-Bromo-1-(6-cloropiridazin-3-il)etanona. A una solución en agitación de dioxano (100 ml, desgasificada) se le añadieron 3,6-dicloropiridazina (5,0 g, 34 mmol), $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ (2,4 g, 3,4 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (18,2 g, 50 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se concentró, seguido de la adición de EtOAc (100 ml) y fluoruro potásico (50 ml de una solución acuosa saturada). La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró y después se disolvió en THF (80 ml) y agua (80 ml). Después, se añadió NBS (18,1 g, 102 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min a ta. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 ml), se lavó dos veces con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4,2 g de 2-bromo-1-(6-cloropiridazin-3-il)etanona.



6-(6-Cloropiridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 3-cloro-6-(1-etoxivinil)piridazina (4,2 g, 18 mmol), 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (3,1 g, 18 mmol) y metiletilcetona (40 ml). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para proporcionar 1,0 g de etil 6-(6-cloropiridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato en forma de un sólido de color amarillo.

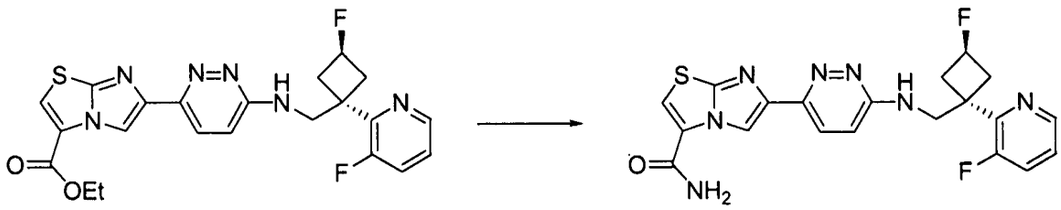


6-(6-Fluoropiridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo. A un vial de 20 dracmas se le añadieron 6-(6-cloropiridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,2 mmol), 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (1,4 g, 6,4 mmol) y $Et_3N{\cdot}3HF$ (30 ml). La reacción se calentó en un microondas a 140 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 760 mg de 6-(6-fluoropiridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo.



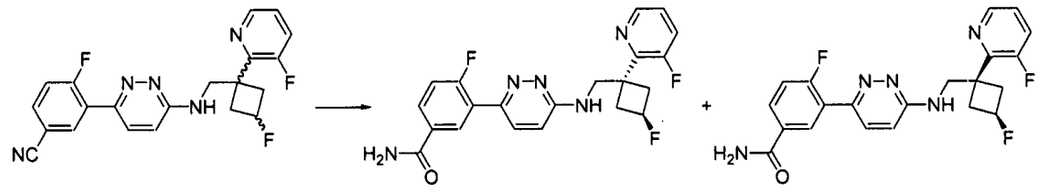
6-(6-(((*trans*)-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo. 6-(6-Fluoropiridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato de etilo (65 mg, 0,2 mmol), (*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (56 mg, 0,29 mmol), DIPEA (114 µl, 0,66 mmol) y NMP (3 ml). La reacción se calentó a 165 °C y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se purificó directamente usando

cromatografía de fase inversa para dar 15 mg de 6-(6-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida.



6-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida. A una solución de 6-(6-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida (20 mg, 0,05 mmol) en dioxano (0,5 ml) se le añadió LiOH (1 M, 0,15 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró. A esta mezcla en bruto se le añadieron NH_4Cl (28 mg, 0,5 mmol), HATU (28 mg, 0,075 mmol), HOAt (10 mg, 0,075 mmol), DIEA (19 mg, 0,15 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min y después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa para proporcionar 2 mg de 6-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco, (M+H = 442,1).

Ejemplo 38: Preparación de 4-Fluoro-3-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamida y 4-fluoro-3-(6-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamida



A una solución de 4-fluoro-3-(6-((3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzonitrilo (482 mg, 1,22 mmol, relación cis/trans 95:5) en DMSO (3 ml) se le añadió carbonato potásico (673 mg, 4,88 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (0,6 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y agua (50 ml) y la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera (50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 470 mg

de 4-fluoro-3-(6-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamida y 6 mg de 4-fluoro-3-(6-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)benzamida en forma de un sólido de color blancos (M+H = 414,3).

Ejemplo 39: Preparación y ensayo de miofibrillas esqueléticas rápidas

Preparación de miofibrillas esqueléticas. Se prepararon miofibrillas esqueléticas de conejo basándose en el método de Herrmann *et al.* (Biochem. 32(28):7255-7263(1993). Se prepararon miofibrillas de músculos psoas de conejo obtenidos de Pel-Freez Biologicals (Arkansas) en un periodo de 2 días después de su pedido, almacenados en hielo. El músculo picado se homogeneizó en 10 volúmenes de tampón "convencional" helado (Tris 50 mM, pH 7,4, acetato potásico 0,1 M, KCl 5 mM, DTT 2 mM, PMSF 0,2 mM, leupeptina 10 μM, pepstatina 5 μM y azida sódica 0,5 mM) que contenía EDTA 5 mM y Tritón X-100 0,5% usando un homogeneizador Omni-Macro. Las miofibrillas se recuperaron por centrifugación a baja velocidad (3.000 rpm durante 10 minutos) y se lavaron 2 veces en el tampón que contenía Tritón X-100 para asegurar la retirada de la membrana celular. Después de los lavados en Tritón, las miofibrillas se lavaron 3 veces en tampón "convencional" que contenía acetato de magnesio 2 mM. Se realizó un lavado final en tampón de ensayo (PIPES 12 mM, pH 6,8, KCl 60 mM, DTT 1 mM) y se llevó a sacarosa 10% para congelación ultrarrápida en nitrógeno líquido y almacenamiento a -80°C.

Activación de miofibrillas esqueléticas rápidas. Los activadores de fibras rápidas se identificaron midiendo la actividad enzimática de las preparaciones de miofibrillas musculares usando el sistema de ensayo PUMA™ patentado (véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos Nº 6.410.254, 6.743.599, 7.202.051 y 7.378.254). Las preparaciones de miofibrillas consistieron en músculo esquelético de conejo (aproximadamente 90% de fibrillas rápidas) que se había homogeneizado de forma mecánica y lavado con un detergente (Tritón X-100) para retirar las membranas celulares. Esta preparación conservó todos los componentes sarcoméricos en una conformación nativa y la actividad enzimática aún estaba regulada por calcio. Los compuestos se ensayaron usando una suspensión de miofibrillas y un nivel de calcio suficiente para aumentar la actividad enzimática de las miofibrillas a 25% de su tasa máxima (denominada pCa25). La actividad enzimática se rastreó mediante un sistema de enzima acoplada a deshidrogenasa de lactato y piruvato quinasa. Este ensayo regenera ADP producido por miosina a ATP oxidando NADH, produciendo un cambio en la absorbancia a 340 nm. El

sistema de tamponamiento fue Pipes 12 mM, $MgCl_2$ 2 mM, DTT 1 mM a pH 6,8 (tampón PM12). Los datos se indicaron como AC1,4, que es la concentración a la que el compuesto aumentó la actividad enzimática en 40%. Los resultados se resumen en la Tabla 2 posteriormente.

Ejemplo 40: Preparación y Ensayo de Proteínas Sarcoméricas de Músculo Esquelético

Preparación de Polvo

1. Los volúmenes se proporcionan por aproximadamente 1000 g del músculo picado.
2. Precortar y hervir estopilla durante 10 minutos en agua. Escurrir y secar.
3. Picar pechuga de pollo en una picadora de carne pre-enfriada.
4. Extraer con agitación en 2 l de KCl 0,1 M, fosfato potásico 0,15 M, pH 6,5 durante 10 minutos a 4°C. Centrifugar a 5000 rpm, 10 minutos, 4°C en JLA. Recoger el sedimento.
5. Extraer los sedimentos con agitación con 2 l de $NaHCO_3$ 0,05 M durante 5 minutos. Centrifugar a 5000 rpm, 10 minutos, 4°C en JLA. Recoger el sedimento. Repetir la extracción una vez más.
6. Extraer el resto filtrado, con 2 l de EDTA 1 mM, pH 7,0 durante 10 minutos con agitación.
7. Extraer con 2 l de H_2O durante 5 minutos con agitación. Centrifugar a 10.000 rpm, 15 minutos, 4°C en JLA. Recoger cuidadosamente el sedimento, parte del cual estará suelto y gelatinoso.
8. Extraer 5 veces con acetona (2 l de acetona durante 10 minutos cada una con agitación). Exprimir a través de la estopilla suavemente. Todas las extracciones de acetona se realizan a temperatura ambiente. La acetona debería pre-enfriarse a 4°C.
9. Secado: colocar el resto filtrado extendido sobre una estopilla en una bandeja de vidrio grande y dejar en una campana durante una noche. Cuando el resto está seco, colocar en una botella de plástico de boquilla ancha y almacenar a 20°C.

Preparación de Polvo Alternativa

(Véase Zot & Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) pág. 381-395)

1. Diseccionar los ventrículos izquierdos del músculo cardiaco. Retirar tanto del tejido pericárdico y la grasa como sea posible. Moler en una picadora de carne pre-enfriada. Pesar.

2. Preparar 5 volúmenes de tampón de extracción (véase posteriormente). Homogeneizar la carne en un mezclador, 4 veces durante 15 segundos en mezcla con 15 segundos entre ellas. Hacer esto con un volumen (peso/volumen) de tampón tomado de los 5 volúmenes ya preparados. Añadir el homogeneizado de nuevo al tampón de extracción y agitar hasta que esté bien mezclado (5 minutos).

3. Filtrar a través de una capa de estopilla en tamiz de polipropileno grande. Resuspender de nuevo en 5 volúmenes de tampón de extracción como anteriormente.

4. Repetir la Etapa 3 cuatro veces más. Al final, no resuspender en tampón de extracción sino pasar a la Etapa 5. Los sedimentos deberían ser Blanco amarillentos.

5. Resuspender en 3 volúmenes (de acuerdo con su peso original) de etanol frío 95%. Agitar durante 5 minutos y exprimir a través de la estopilla como anteriormente, repetir dos veces más.

6. Pesar el resto exprimido y después resuspender en 3 volúmenes (nuevo peso/volumen) de dietil éter frío.

7. Repetir la Etapa 6 en un total de tres veces.

8. Dejar durante una noche en una capa sencilla en una estopilla en una bandeja de vidrio.

9. Cuando esté seco, recoger el polvo, pesar y almacenar en un tarro de boquilla ancha a 4°C.

TAMPÓN DE EXTRACCIÓN: KCl 50 mM, Tris 5 mM pH 8,0. Preparar como concentrado de 50 veces. Para 2 l: Tris 250 mM pH 8,0. Tris base (121,14 g/mol, 60,6 g), pH a 8,0 con HCl concentrado, después añadir KCl 2,5 M (74,55 g/mol, 372 g).

Preparación de Actina

1. Extraer el polvo (como se ha descrito anteriormente) con 20 ml de tampón A (véase posteriormente, añadir BME y ATP justo antes del uso en cada una de las etapas siguientes) por gramo de polvo (200 ml por 10 g). Usar un vaso de precipitados grande de 4 l para 150 g de polvo. Mezclar vigorosamente hasta disolver el polvo. Agitar a 4°C durante 30 minutos.

2. Separar el extracto del polvo hidratado exprimiendo a través de varias capas de estopilla. La estopilla puede pre-esterilizarse sometiéndola a microondas en humedad durante 1-2 minutos.

3. Re-extraer el resto con el mismo volumen de tampón A y combinar los

extractos.

4. Centrifugar en rotor o rotores JLA10 durante 1 hora a 10.000 rpm (4°C). Recoger el sobrenadante a través de 2 capas de estopilla.

5. Añadir ATP a 0,2 mM y $MgCl_2$ a 50 mM. Agitar en placa de agitación a 4°C durante 60 minutos para permitir que la actina polimerice/forme paracristales.

6. Añadir lentamente KCl sólido a 0,6 M (45 g/l). Agitar a 4°C durante 30 minutos.

7. Centrifugar en rotor o rotores JLA10 a 10.000 rpm durante 1 hora.

8. Despolimerización: Aclarar rápidamente la superficie de los sedimentos con tampón A y eliminar el lavado. Ablandar los sedimentos por pre-incubación en hielo con una pequeña cantidad de tampón A en cada tubo (usar menos de la mitad del volumen de resuspensión final total en todos los tubos). Resuspender a mano primero con raspador celular y combinar los sedimentos. Lavar los tubos con tampón extra usando una pipeta de 25 ml y pipeteador mecánico, retirando con fuerza la actina de los laterales de los tubos. Homogeneizar en homogeneizador dounce grande en tampón A frío en hielo. Usar 3 ml por gramo del polvo extraído originalmente.

9. Dializar frente a tampón A con 4 cambios durante un período de 48 horas.

10. Recoger la actina dializada y centrifugar en el rotor 45Ti a 40.000 rpm durante 1,5 horas (4°C).

11. Recoger el sobrenadante (G-Actina). Conservar una muestra para análisis en gel y determinación de concentración de proteínas.

12. Para polimerizar G-actina para almacenamiento, añadir KCl a 50 mM (de reserva de 3 M), $MgCl_2$ a 1 mM y NaN_3 a 0,02% (de reserva de 10%). Almacenar a 4°C. No congelar.

Tampón A: Tris/HCl 2 mM, $CaCl_2$ 0,2 mM, 2-mercaptoetanol 0,5 mM (36 µl/l), Na_2 ATP 0,2 mM (añadido fresco) y azida de Na 0,005%; pH 8,0.

Purificación de Miosina de Músculo Esquelético.

(Véase Margossian, S.S. y Lowey, S. (1982) Methods Enzymol. 85, 55-123; y Goldmann, W.H. y Geeves, M.A. (1991) Anal. Biochem. 192, 55-58)

Solución A: KCl 0,3 M, fosfato potásico 0,15 M, EDTA 0,02 M, $MgCl_2$ 0,005 M, ATP 0,001 M, pH 6,5.

Solución B: KCl 1 M, EDTA 0,025 M, fosfato potásico 0,06 M, pH 6,5.

Solución C: KCl 0,6 M, fosfato potásico 0,025 M, pH 6.5.

Solución D: KCl 0,6 M, fosfato potásico 0,05 M, pH 6,5.

Solución E: fosfato potásico 0,15 M, EDTA 0,01 M, pH 7,5.

Solución F: KCl 0,04 M, fosfato potásico 0,01 M, DTT 0,001 M, pH 6,5.

Solución G: KCl 3 M, fosfato potásico 0,01 M, pH 6,5.

Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4°C.

1. Obtener aproximadamente 1000 g de músculo esquelético, tal como músculo esquelético de conejo.

2. Moler dos veces; extraer con 2 l de solución A durante 15 minutos en agitación; añadir 4 l de H_2O frío, filtrar a través de tamiz; diluir con H_2O frío a fuerza iónica de 0,04, (aproximadamente 10 veces); dejar reposar durante 3 horas; recoger el precipitado a 7.000 rpm in rotor GSA durante 15 minutos.

3. Dispersar el sedimento en 220 ml de solución B; dializar durante una noche frente a 6 l de solución C; añadir lentamente ~400 ml de volumen igual de H_2O destilada fría; agitar durante 30 minutos; centrifugar a 10.000 rpm durante 10 minutos en rotor GSA.

4. Centrifugar el sobrenadante a 19.000 rpm durante 1 hora.

5. Diluir el sobrenadante a fuerza iónica de 0,04 (~8 veces); dejar que la miosina repose durante una noche; recoger aproximadamente 5-6 l de precipitado de miosina esponjoso por centrifugación a 10.000 rpm durante 10 minutos en rotor GSA.

6. Resuspender el sedimento en volumen mínimo de solución G; dializar durante una noche frente a 2 l de solución D; centrifugar a 19.000 rpm durante 2 horas, en tubos de nitrato de celulosa; perforar los tubos y separar la miosina de la grasa y el sedimento insoluble.

7. Diluir el sobrenadante a 5-10 mg/ml y dializar frente a solución E exhaustivamente, cargar en columna de DEAE-sephadex.

8. Pre-equilibrar con solución E; aplicar 500-600 g de miosina a 30 ml/h; lavar con 350 ml de solución E; eluir con gradiente lineal de KCl 0-0,5 M en solución E (2 x 1 litro); recoger fracciones de 10 ml; agrupar fracciones de miosina (KCl > 0,1 M); concentrar por diálisis durante una noche frente a solución F; centrifugar a 25.000 rpm durante 30 minutos; almacenar como anteriormente.

9. La miosina se corta después con quimiotripsina o papaína en presencia de EDTA para generar el fragmento S1 que es soluble en las condiciones de baja salinidad óptimas para actividad ATPasa (Margossian, mencionado anteriormente).

Preparación y Ensayo

La miosina se prepara por precipitación de extractos salinos de músculo

psoas de conejo y se prepara una fracción soluble S1 por digestión con quimiotripsina (Margossian y Lowey, 1982).

La actina se purifica por preparación primero de un polvo de éter de músculo cardiaco (Zot HG y Potter J D. (1981) Preparative Biochemistry 11:381-395) como se ha descrito anteriormente. Posteriormente, la actina se alterna entre el estado filamentoso y soluble a través de ciclos de centrifugación y diálisis (Spudich J A y Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871).

Se extrae tropomiosina del polvo de éter y se separa de las otras proteínas basándose en precipitaciones dependientes de pH seguidas de cortes de sulfato de amonio sucesivos a 53% y 65% (Smillie LB. (1981) Methods Enzymol 85 Pt B:234-41). Las troponinas se aíslan como un complejo intacto de TnC, TnT y TnI. Se extrae polvo de éter en un tampón salino alto. Se realizan cortes de sulfato de amonio sucesivos de 30% y 45%; el precipitado se solubiliza por diálisis en un tampón de baja salinidad y después se purifica adicionalmente en una columna de DEAE Toyopearl con un gradiente de KCl de 25-350 mM. No existe ATPasa medible en ninguno de los componentes excepto para miosina que naturalmente tiene una ATPasa basal muy baja en ausencia de actina.

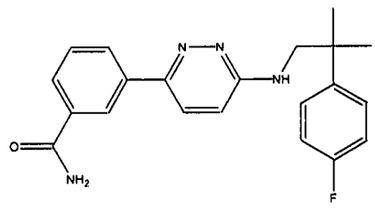
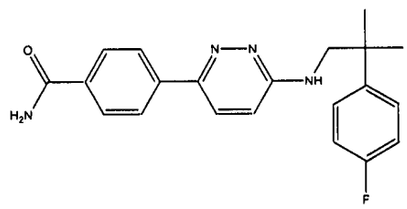
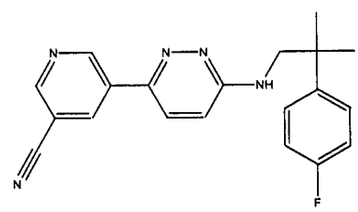
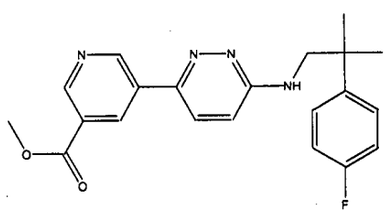
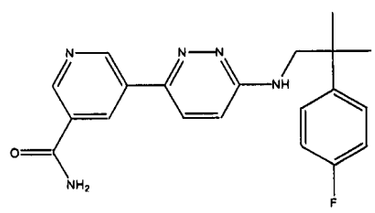
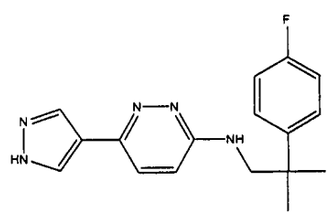
Antes de la exploración, la actina, tropomiosina y el complejo de troponina se mezclan juntos a la relación deseada (por ejemplo, 7:1:1) para conseguir la máxima regulación de calcio en el filamento de actina. La exploración se realiza a una concentración que proporciona 25% de activación. Esta concentración de calcio está en el intervalo fisiológico durante la contracción muscular.

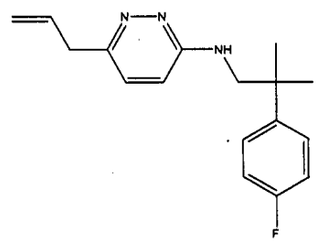
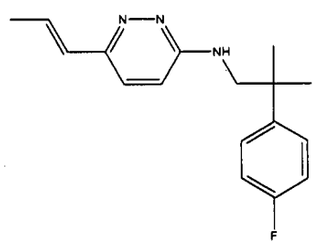
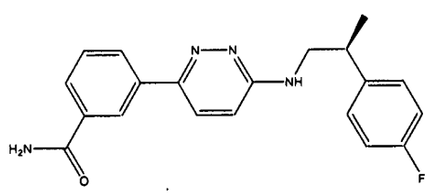
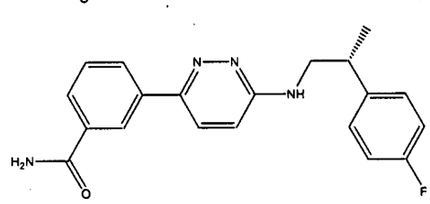
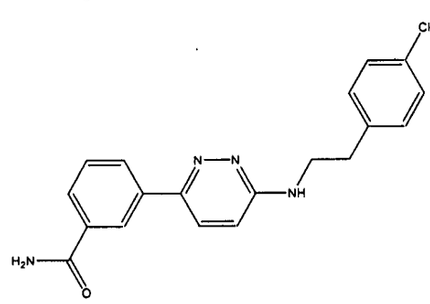
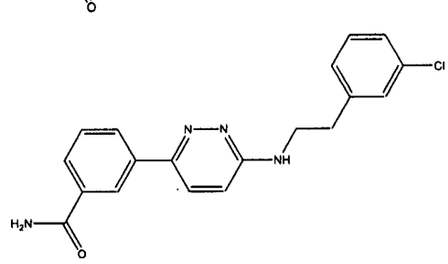
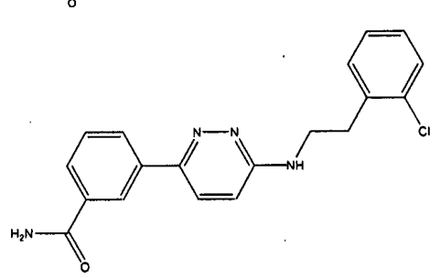
Para medir la generación de ADP durante la reacción, se añade un sistema de enzima acoplada a NADH/lactato deshidrogenasa/piruvato quinasa (PK/LDH) a la actina. La miosina se mantiene de forma separada y se añade a los filamentos finos regulados para iniciar la reacción. La oxidación de NADH se controla en tiempo real, de modo que se obtienen curvas cinéticas. Los compuestos se disuelven en DMSO y se aplican por puntos en los fondos de placas de 384 pocillos a concentración final de 10 a 40 μg/ml.

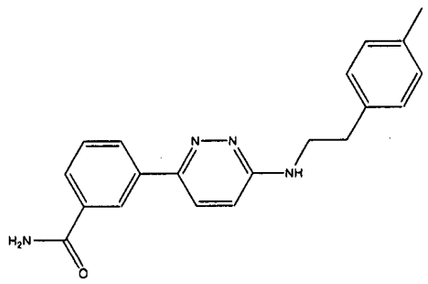
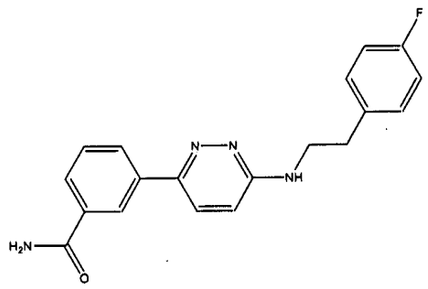
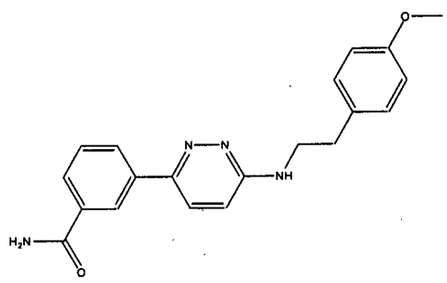
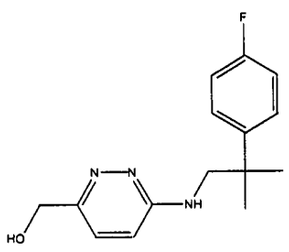
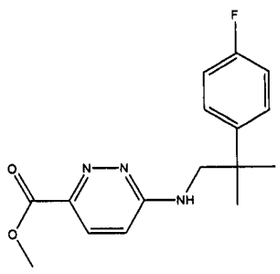
Usando procedimientos similares a los descritos en la presente memoria, utilizando reactivos e intermedios disponibles en el mercado (por ejemplo, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) o fácilmente sintetizados por un experto en la materia, los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron, caracterizaron y ensayaron. Se determinaron los valores de AC1,4 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 39 y la mediana indicada de los valores de AC1,4 son los siguientes: A = < 1 μM; B = 1-10

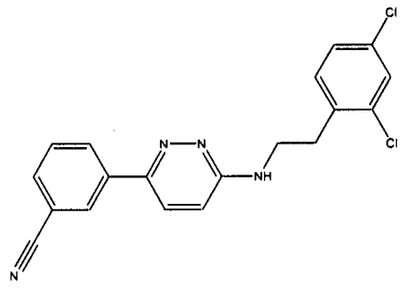
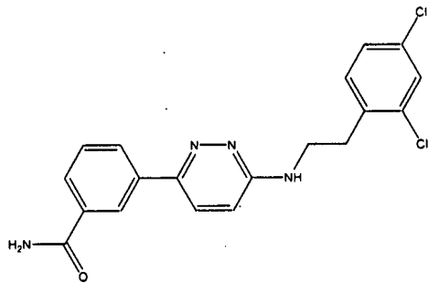
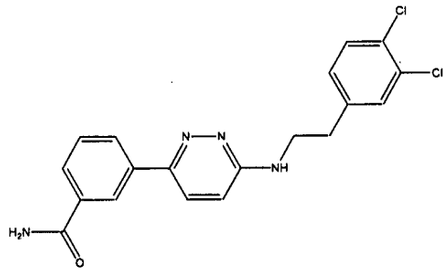
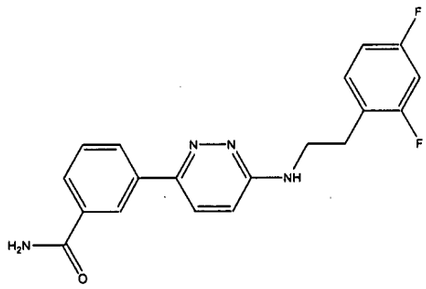
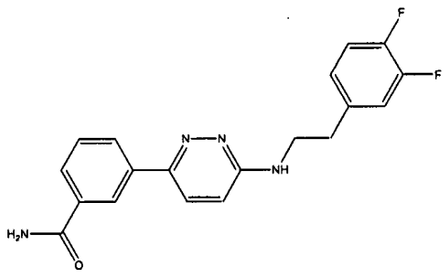
μM; C = 10-20 μM; D = >20 μM.

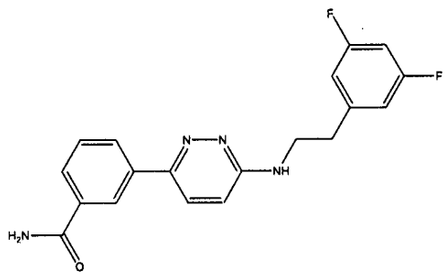
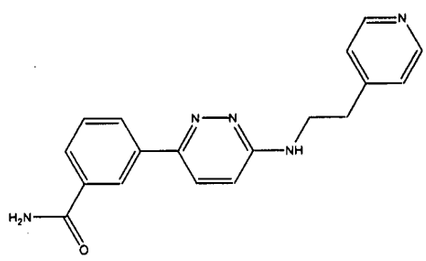
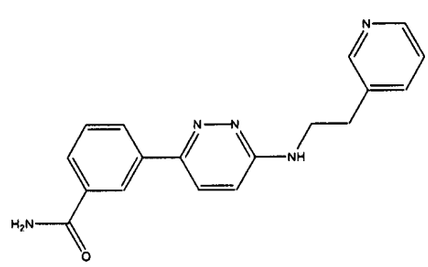
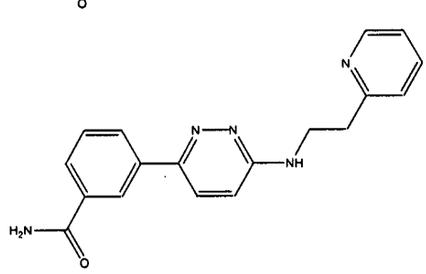
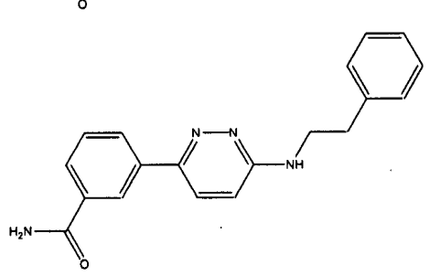
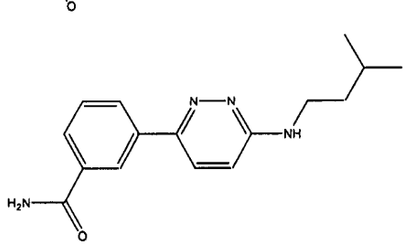
Tabla 2

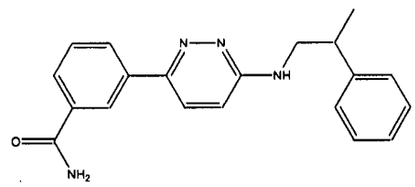
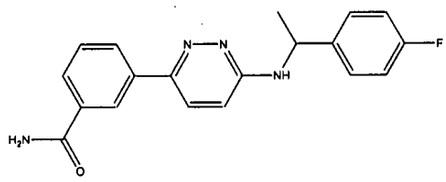
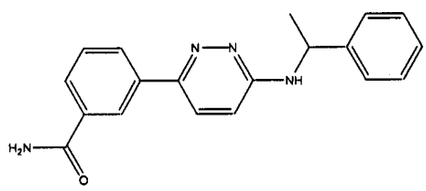
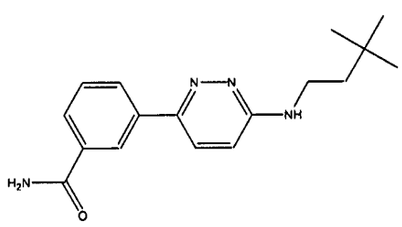
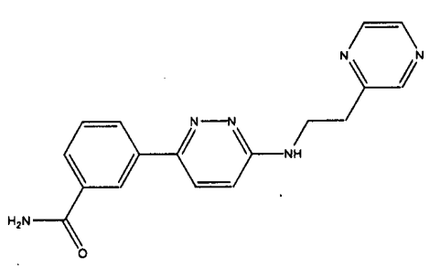
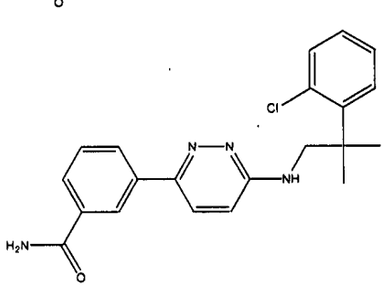
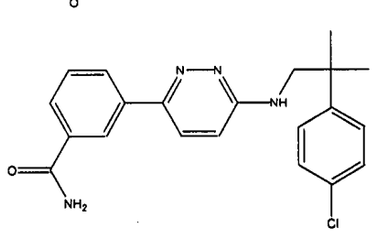
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC1.4
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		365,2	A
4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		365,1	B
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-carbonitrilo		348,1	B
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-carboxilato de metilo		381,1	B
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-carboxamida		366,1	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-pirazol-4-ilpiridazin-3-il)amina		312,1	B

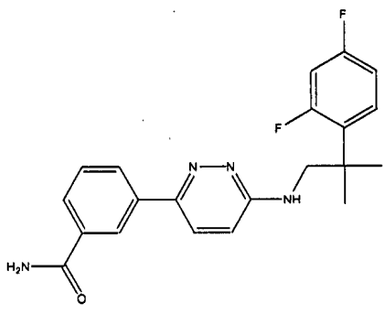
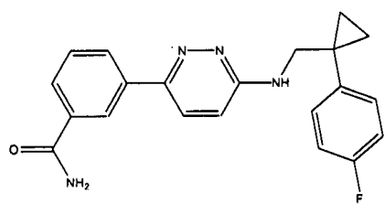
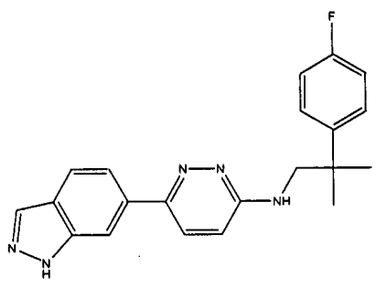
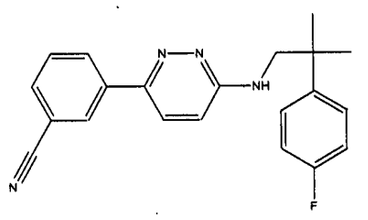
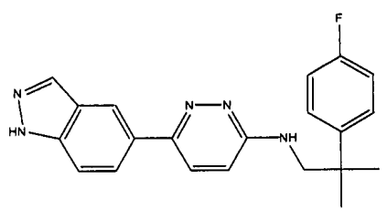
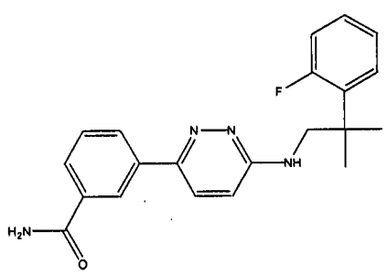
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-prop-2-enilpiridazin-3-il)amina		281,6	B
[6-((1E)prop-1-enil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina			B
3-(6-{[(2S)-2-(4-fluorofenil)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		351,0	B
3-(6-{[(2R)-2-(4-fluorofenil)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		351,0	B
3-(6-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		353,1	D
3-(6-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		353,1	B
3-(6-{[2-(2-clorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		353,1	B

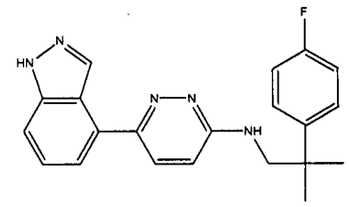
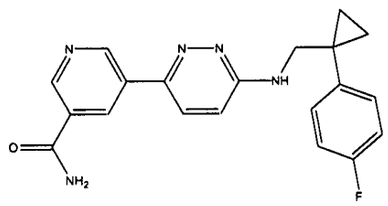
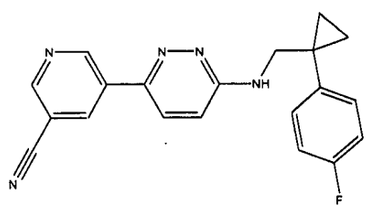
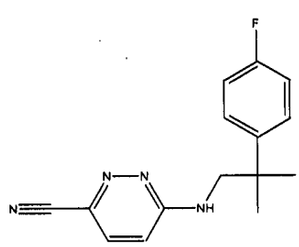
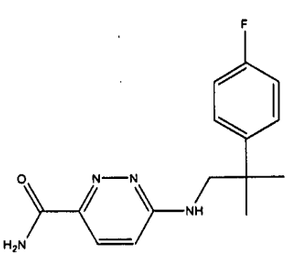
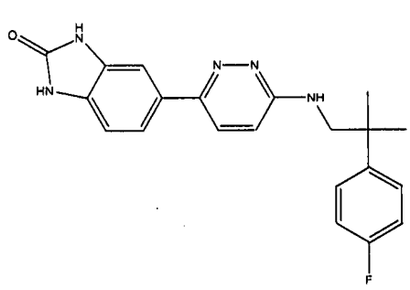
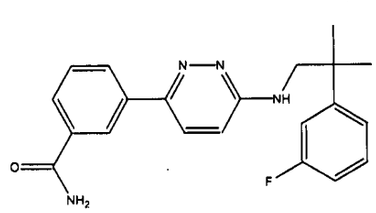
3-(6-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		333,2	C
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		337,1	D
3-(6-{[2-(4-metoxifenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		349,1	D
(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)metan-1-ol		276,1	D
6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-carboxilato de metilo		304,2	C

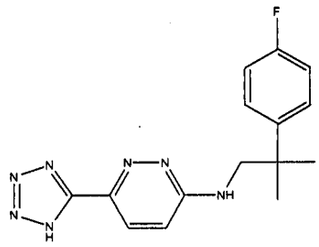
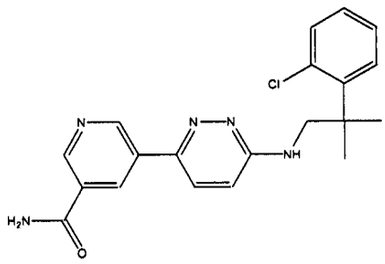
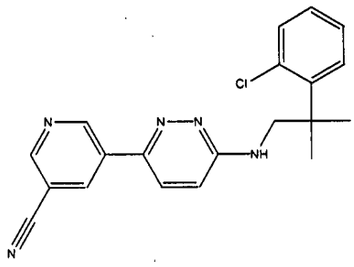
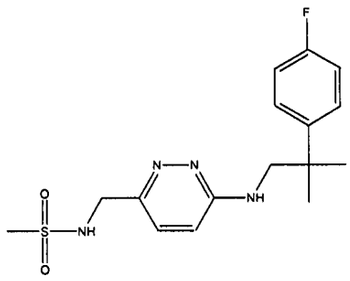
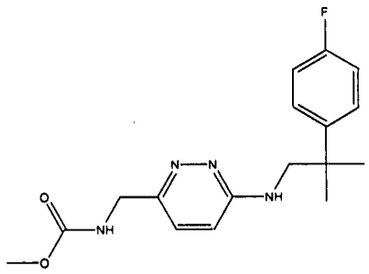
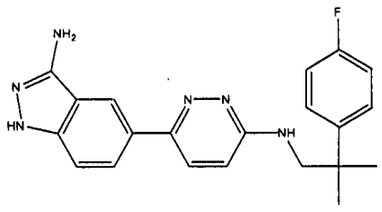
3-(6-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		369,0	D
3-(6-{[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		387,0	C
3-(6-{[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		387,0	C
3-(6-{[2-(2,4-difluorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		355,1	D
3-(6-{[2-(3,4-difluorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		355,1	C

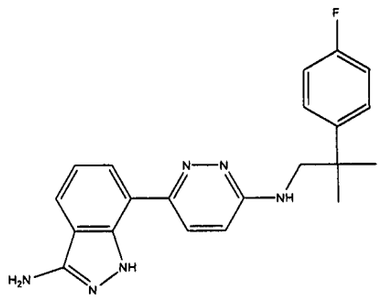
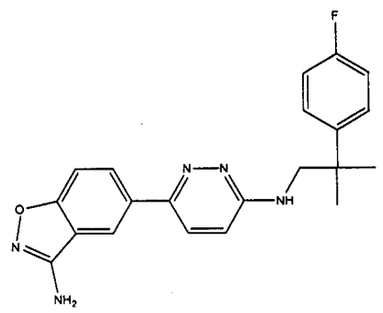
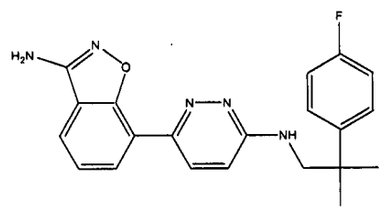
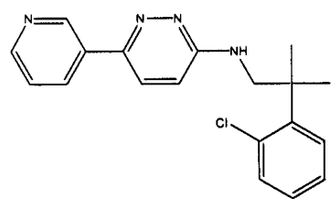
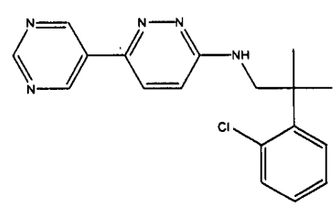
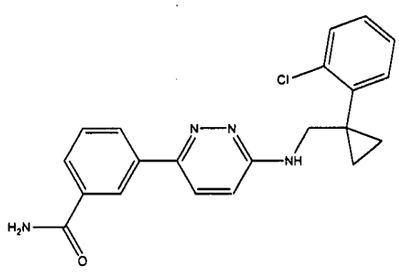
3-(6-{[2-(3,5-difluorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		355,1	D
3-{6-[(2-(4-piridil)etil)amino]piridazin-3-il}benzamida		320,1	D
3-{6-[(2-(3-piridil)etil)amino]piridazin-3-il}benzamida		320,1	D
3-{6-[(2-(2-piridil)etil)amino]piridazin-3-il}benzamida		320,1	D
3-{6-[(2-feniletil)amino]piridazin-3-il}benzamida		319,1	D
3-{6-[(3-metilbutil)amino]piridazin-3-il}benzamida		319,1	D

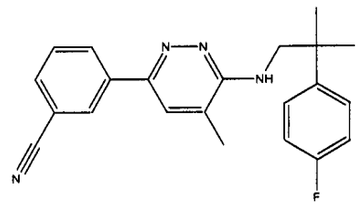
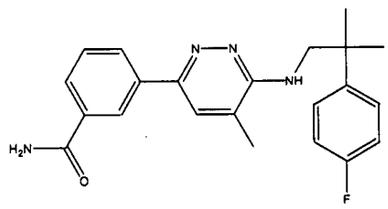
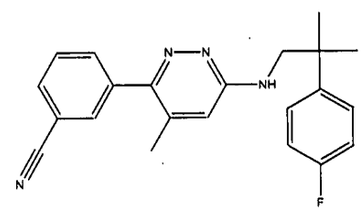
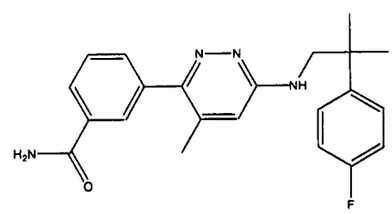
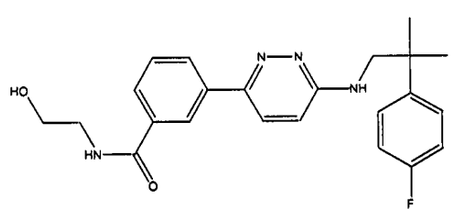
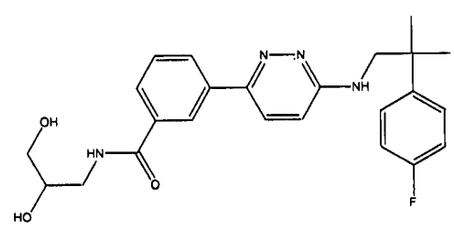
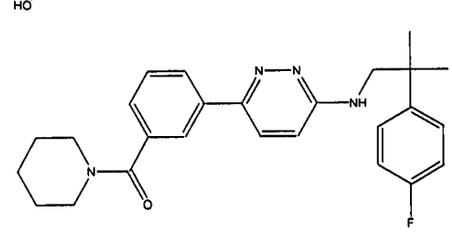
3-{6-[(2-fenilpropil)amino]piridazin-3-il}benzamida		333,1	B
3-(6-{[(4-fluorofenil)etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		337,1	C
3-{6-[(feniletil)amino]piridazin-3-il}benzamida		319,1	D
3-{6-[(3,3-dimetilbutil)amino]piridazin-3-il}benzamida		299,2	D
3-{6-[(2-pirazin-2-iletil)amino]piridazin-3-il}benzamida		321,1	D
3-(6-{[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		381,1	A
3-(6-{[2-(4-clorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		381,1	B

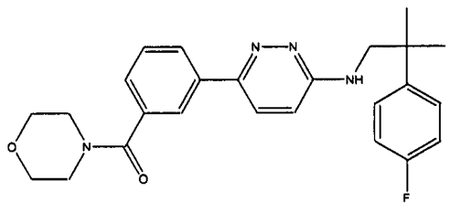
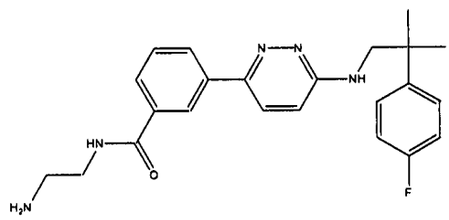
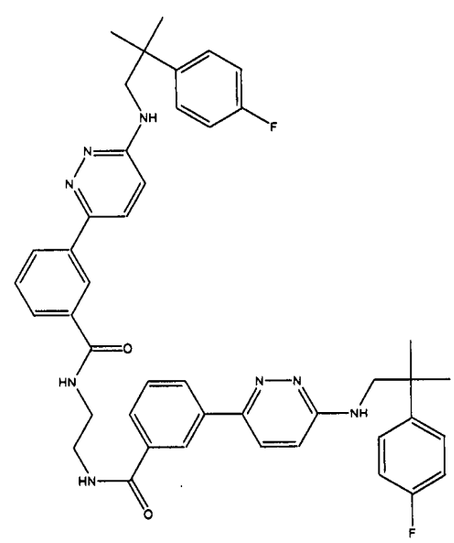
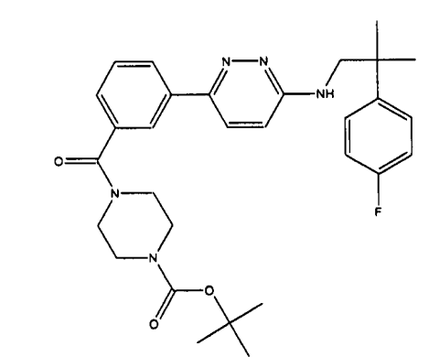
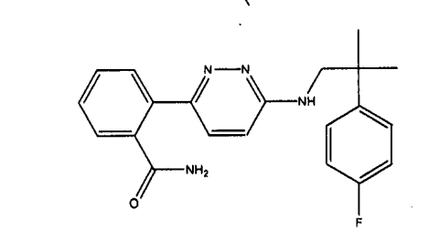
3-(6-{[2-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		383,1	B
3-[6-({[(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		362,2	A
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		362,1	A
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		347,1	B
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		362,2	A
3-(6-{[2-(2-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		365,1	A

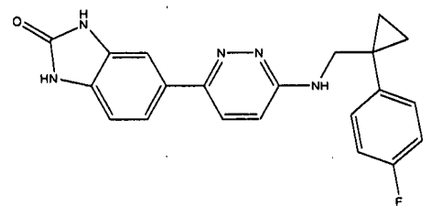
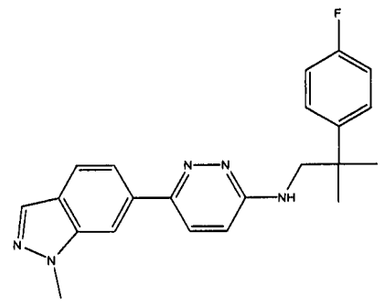
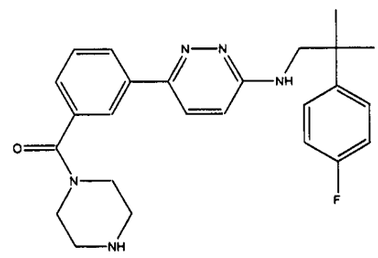
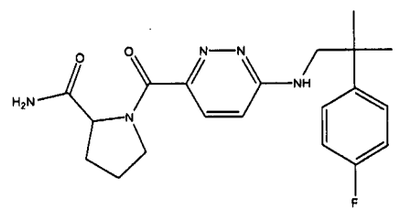
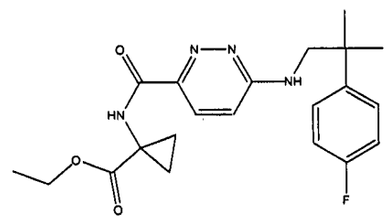
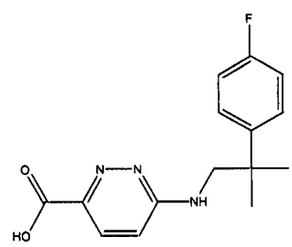
(6-(1H-indazol-4-il)piridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		362,1	A
5-[6-({[(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}amino)piridazin-3-il]piridin-3-carboxamida		364,1	B
5-[6-({[(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}amino)piridazin-3-il]piridin-3-carbonitrilo		346,1	B
6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-carbonitrilo		271,1	D
6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-carboxamida		289,1	C
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		378,1	A
3-(6-{[2-(3-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		365,1	A

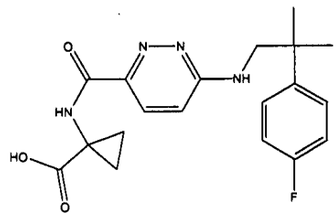
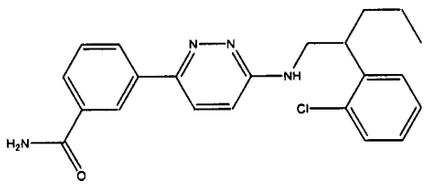
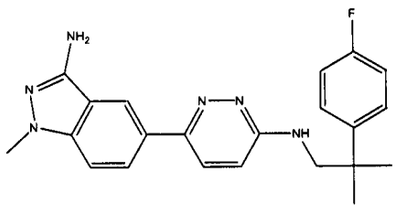
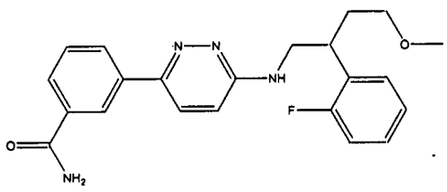
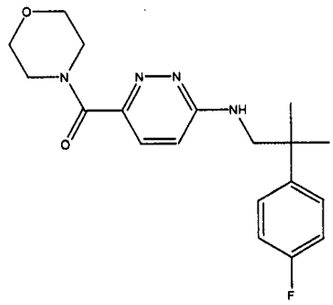
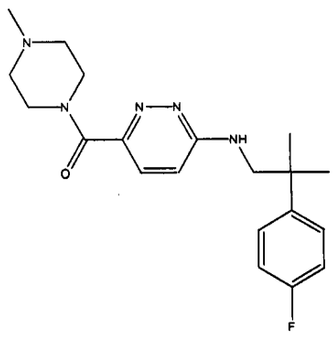
(6-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)piridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		314,1	D
5-(6-{[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-carboxamida		382,1	B
5-(6-{[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-carbonitrilo		364,1	B
[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)metil](metilsulfonil)amina		353,1	B
N-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)metil]metoxicarboxamida		333,2	D
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		377,1	A

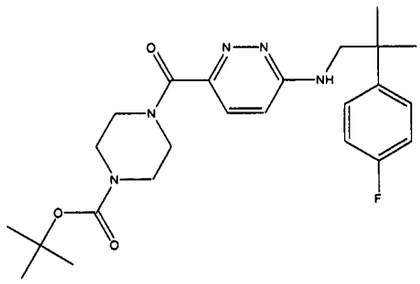
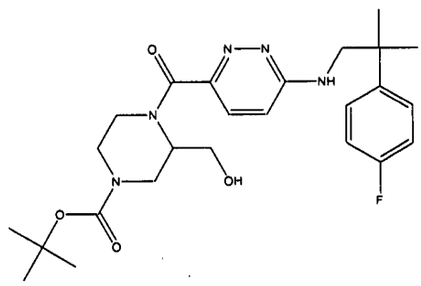
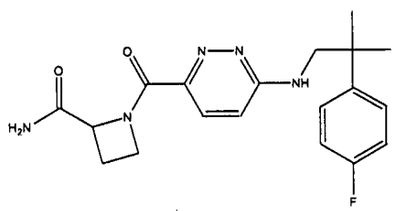
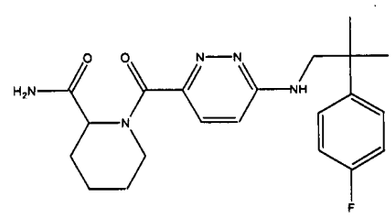
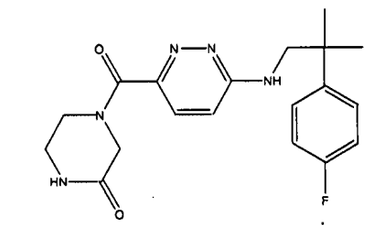
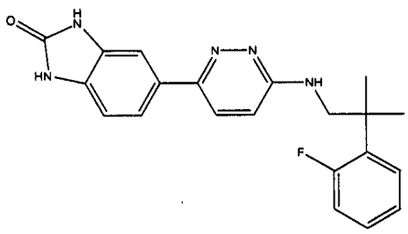
[6-(3-amino(1H-indazol-7-il))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		377,0	B
[6-(3-aminobenzo[3,4-d]isoxazol-5-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		378,0	B
[6-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		388,0	B
[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil](6-(3-piridil)piridazin-3-il)amina		339,1	B
[2-(2-clorofenil)-2-metilpropil](6-pirimidin-5-ilpiridazin-3-il)amina		340,1	B
3-[6-({[(2-clorofenil)ciclopropil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		379,1	A

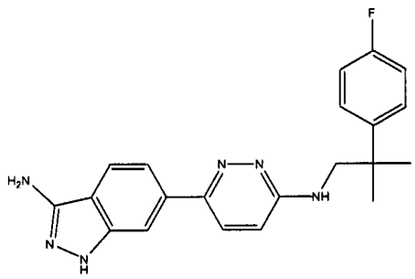
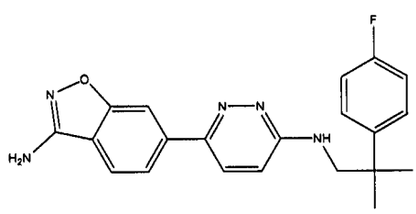
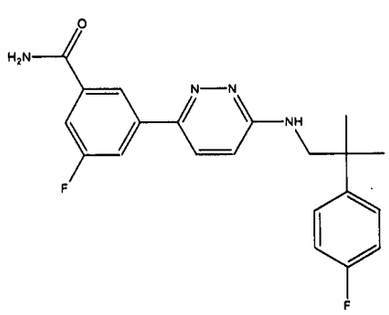
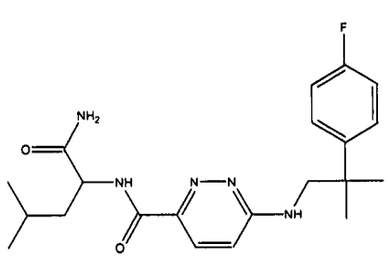
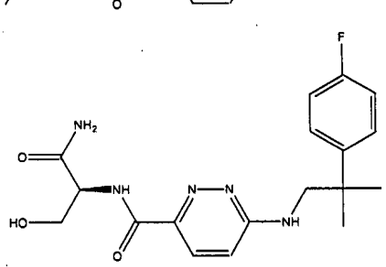
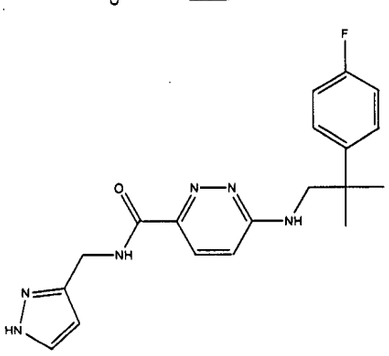
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}-5-metilpiridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		361,1	C
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}-5-metilpiridazin-3-il)benzamida		379,1	B
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}-4-metilpiridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		361,1	B
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}-4-metilpiridazin-3-il)benzamida		379,1	B
[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]-N-(2-hidroxietil)carboxamida		409,1	B
N-(2,3-dihidroxipropil)[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]carboxamida		439,1	B
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil piperidil cetona		433,2	B

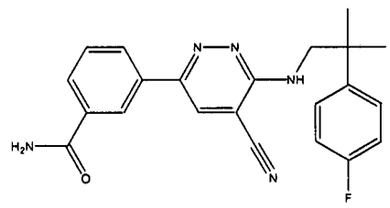
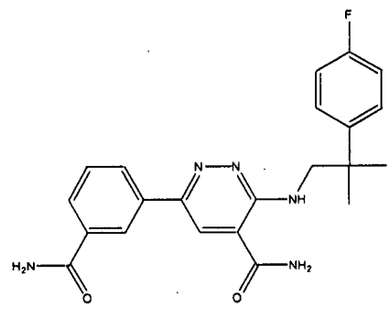
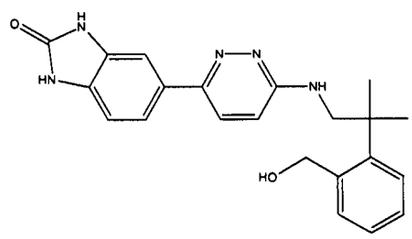
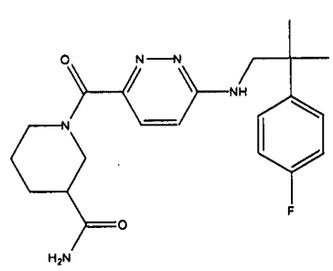
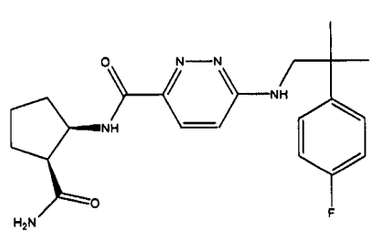
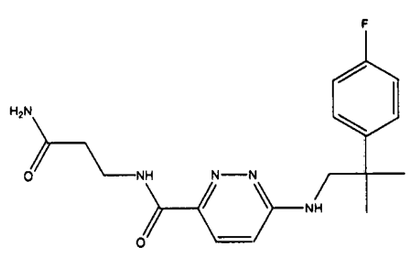
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil morfolin-4-il cetona		435,1	B
N-(2-aminoetil)[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]carboxamida		408,2	A
[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]-N-(2-{[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]carbonilamino}etil)carboxamida		755,3	B
4-{[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]carbonil}piperazincarboxilato de terc-butilo		534,2	B
2-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		365,0	B

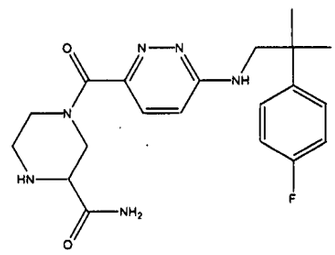
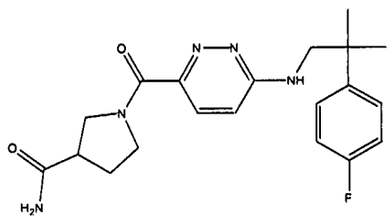
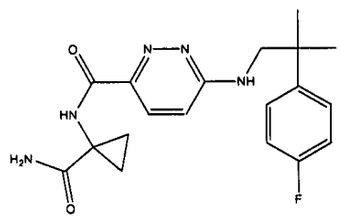
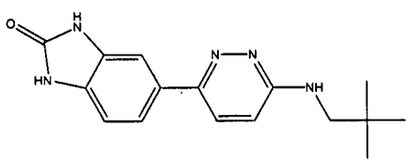
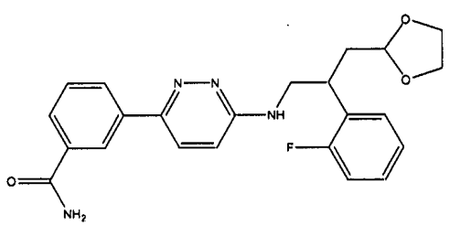
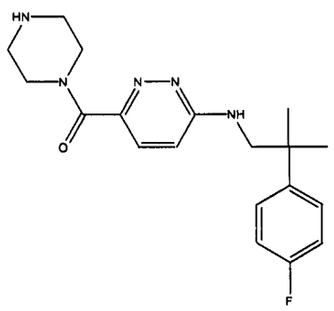
5-[6-({[(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}amino)piridazin-3-il]-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		376,1	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(1-metil(1H-indazol-6-il))piridazin-3-il]amina		376,2	B
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil piperazinil cetona		434,2	B
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]pirrolidin-2-carboxamida		386,1	D
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxilato de etilo		401,1	D
ácido 6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-carboxílico		290,1	D

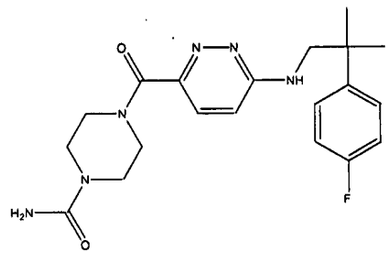
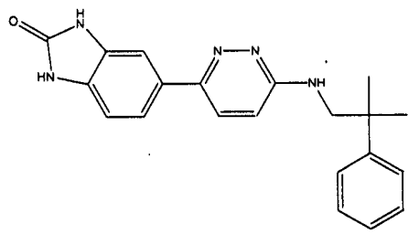
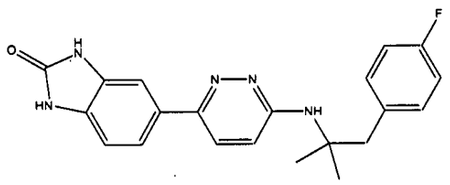
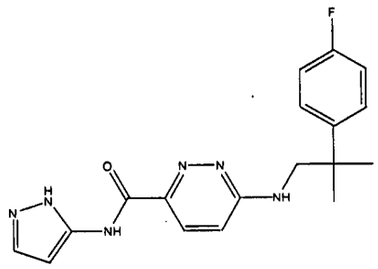
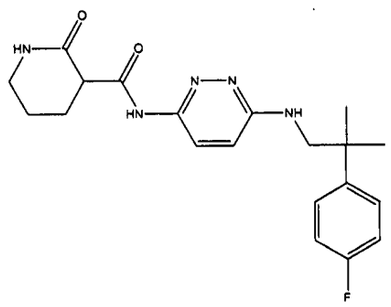
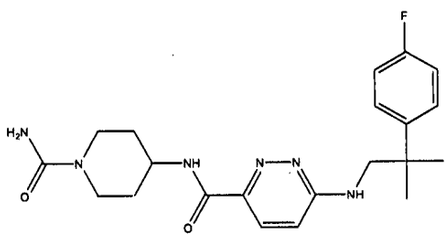
ácido 1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxílico		373,1	D
3-(6-{[2-(2-clorofenil)pentil]amino}piridazin-3-il)benzamida		395,1	B
[6-(3-amino-1-metil(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		391,0	B
3-(6-{[2-(2-fluorofenil)-4-metoxibutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		395,1	D
6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il morfolin-4-il cetona		359,1	D
6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il 4-metilpiperazinil cetona		372,1	D

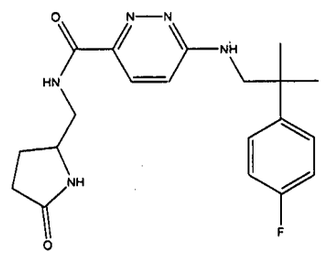
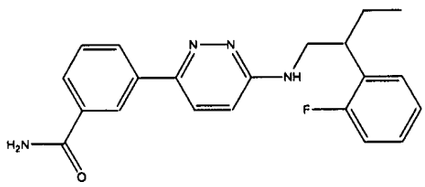
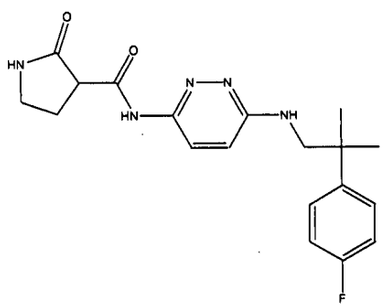
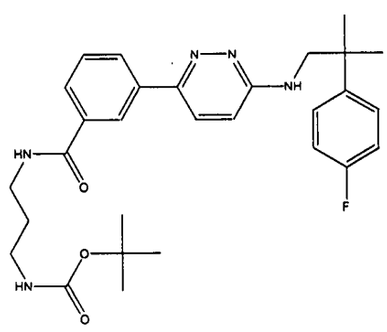
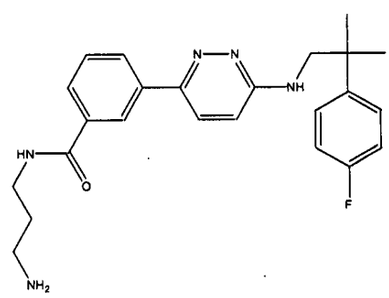
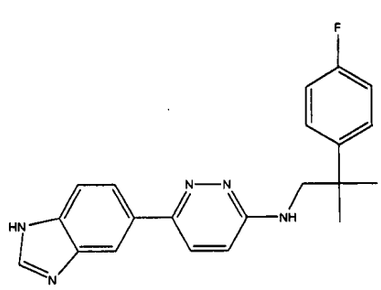
4-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperazincarboxilato de terc-butilo		458,2	D
4-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]-3-(hidroximetil)piperazincarboxilato de terc-butilo		488,2	D
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]azetidin-2-carboxamida		372,1	D
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperidin-2-carboxamida		400,1	D
4-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperazin-2-ona		372,1	D
5-(6-{[2-(2-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		378,2	A

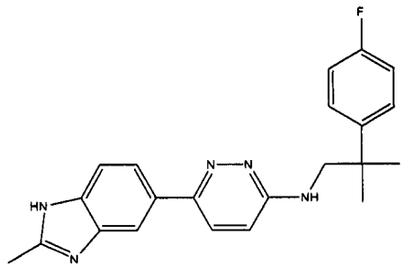
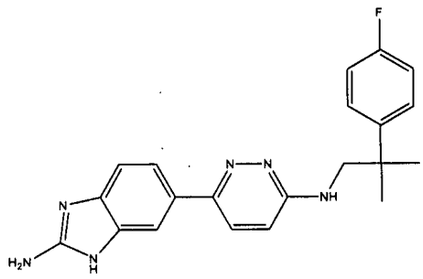
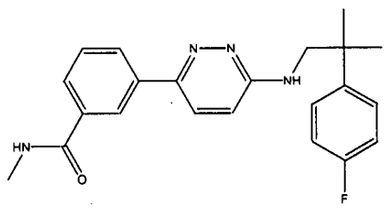
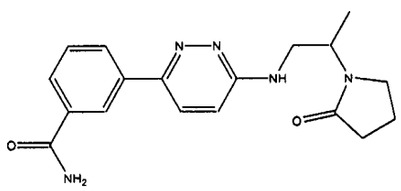
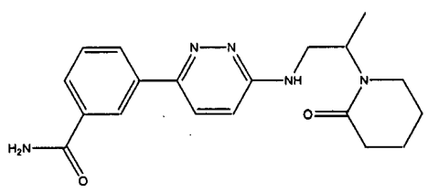
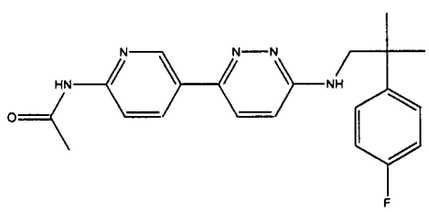
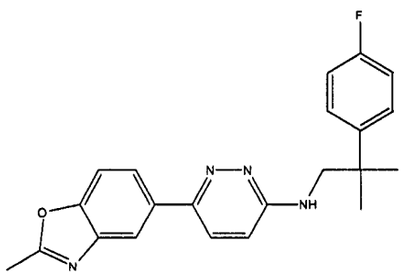
[6-(3-amino(1H-indazol-6-il))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		377,0	A
[6-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		378,0	A
3-fluoro-5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		383,1	B
N-(1-carbamoil-3-metilbutil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		402,2	C
N-((1S)-1-carbamoil-2-hidroxietil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		376,1	D
(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-N-(pirazol-3-ilmetil)carboxamida		369,1	C

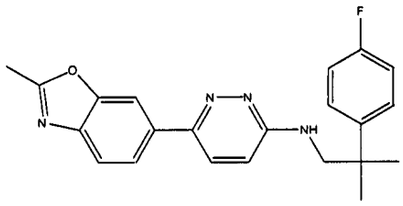
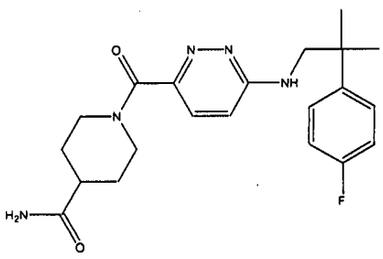
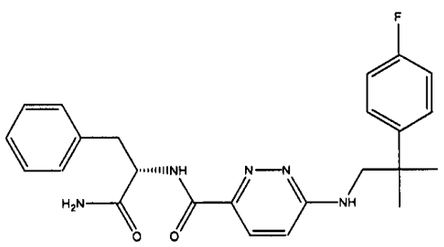
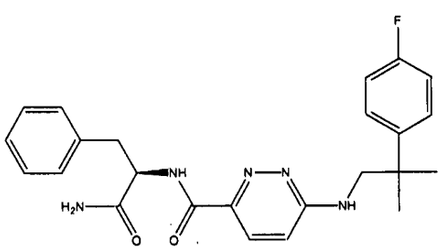
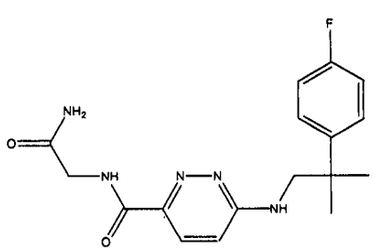
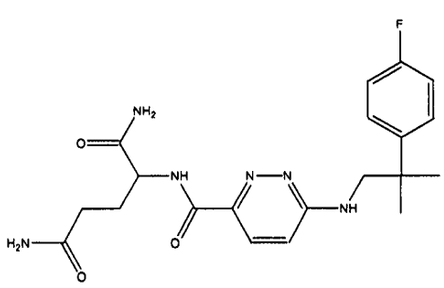
3-(5-ciano-6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		390,2	C
6-(3-carbamoilfenil)-3-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-4-carboxamida		408,2	B
5-[6-({2-[2-(hidroximetil)fenil]-2-metilpropil}amino)piridazin-3-il]-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		390,1	B
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperidin-3-carboxamida		400,1	D
(2S,1R)-2-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonilamino]ciclopentanocarboxamida		400,1	D
N-(2-carbamoiletil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		360,1	D

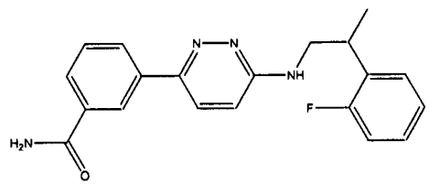
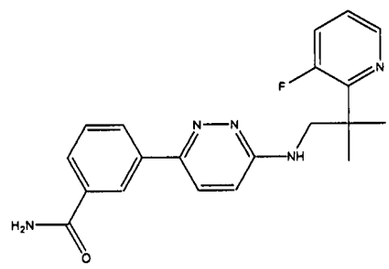
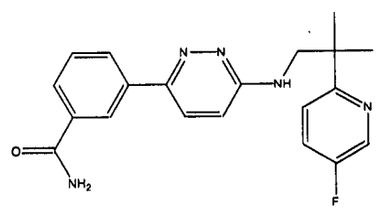
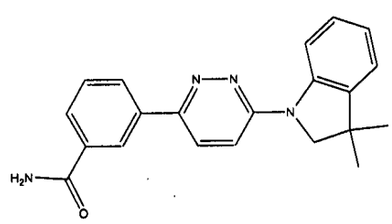
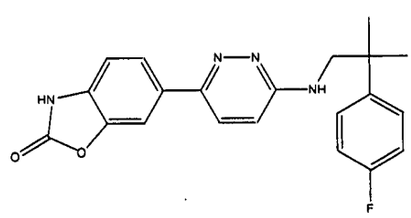
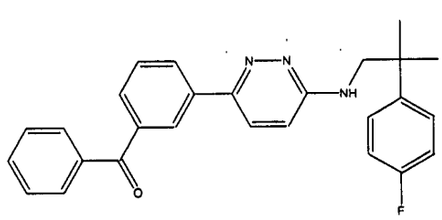
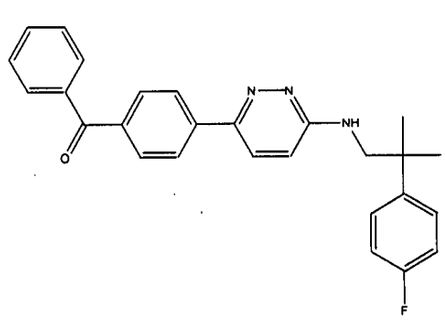
4-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperazin-2-carboxamida		401,1	D
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-carboxamida		386,1	D
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxamida		372,1	D
5-{6-[(2,2-dimetilpropil)amino]piridazin-3-il}-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		298,2	D
3-(6-{[3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(2-fluorofenil)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		423,1	D
6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il piperazinil cetona		358,0	D

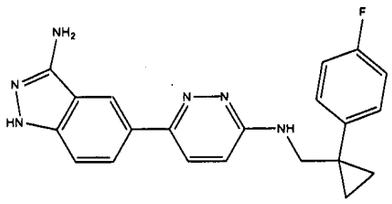
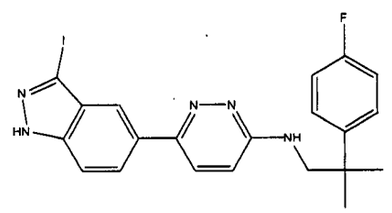
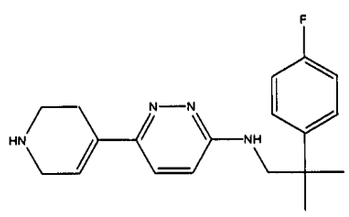
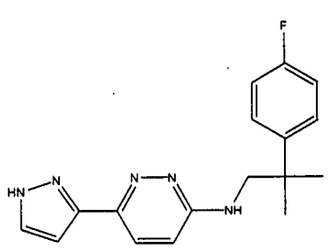
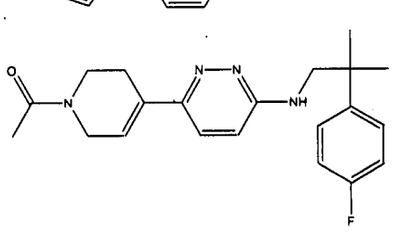
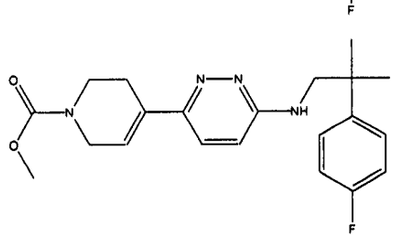
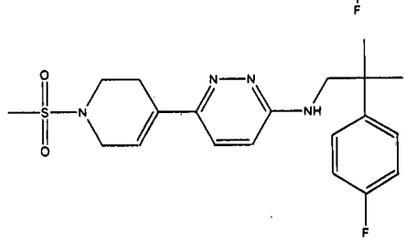
4-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperazincarboxamida		401,0	D
5-{6-[(2-metil-2-fenilpropil)amino]piridazin-3-il}-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		360,1	A
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-terc-butil]amino}piridazin-3-il)-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		378,1	D
(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-N-pirazol-5-ilcarboxamida		355,1	D
(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-N-(2-oxo(3-piperidil))carboxamida		386,1	D
4-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonilamino]piperidincarboxamida		401,1	D

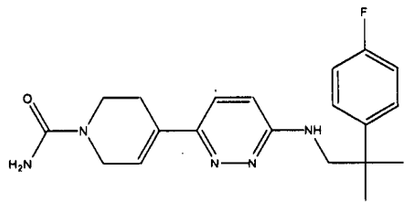
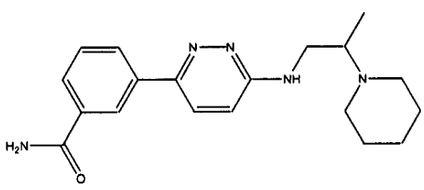
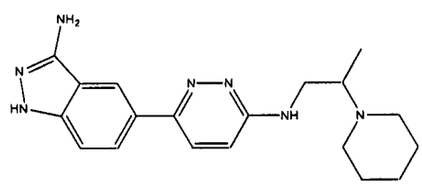
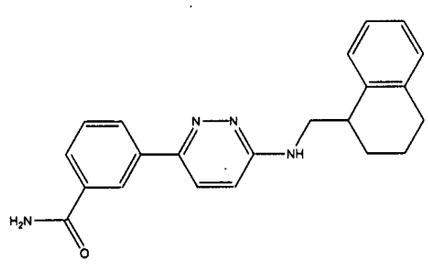
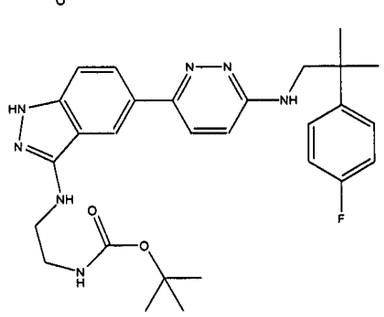
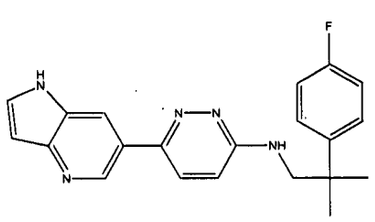
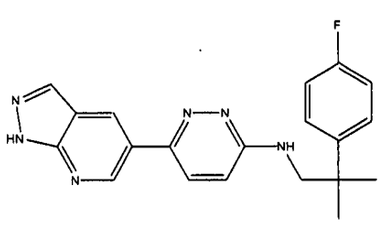
(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-N-[(5-oxopirrolidin-2-il)metil]carboxamida		386,2	C
3-(6-{[2-(2-fluorofenil)butil]amino}piridazin-3-il)benzamida		365,1	B
(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-N-(2-oxopirrolidin-3-il)carboxamida		372,1	C
N-{3-[(terc-butoxi)carbonilamino]propil}[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]carboxamida		522,2	B
N-(3-aminopropil)[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]carboxamida		422,2	B
(6-benzoimidazol-5-ilpiridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		362,2	A

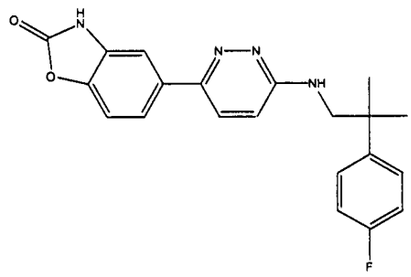
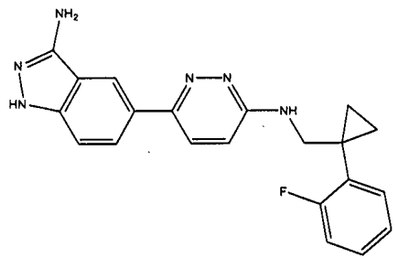
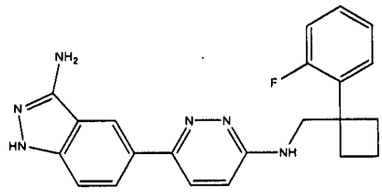
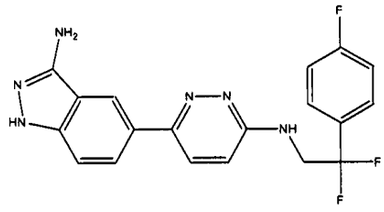
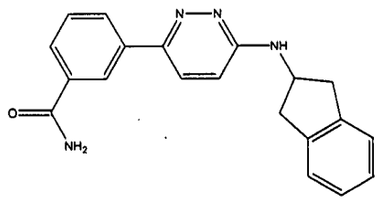
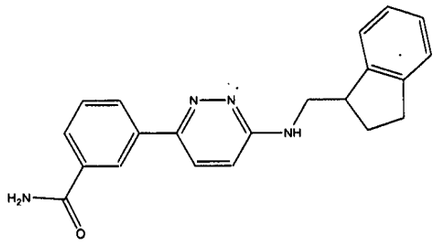
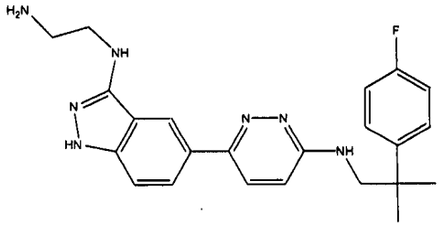
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metilbenzoimidazol-5-il)piridazin-3-il]amina		376,2	B
[6-(2-aminobenzoimidazol-5-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		377,2	A
[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]-N-metilcarboxamida		379,1	B
3-(6-{[2-(2-oxopirrolidinil)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		340,1	D
3-(6-{[2-(2-oxopiperidil)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		354,1	D
N-[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-2-piridil]acetamida		380,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metilbenzoxazol-5-il)piridazin-3-il]amina		377,2	B

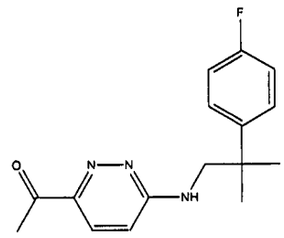
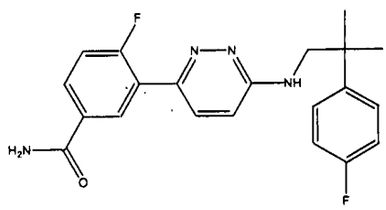
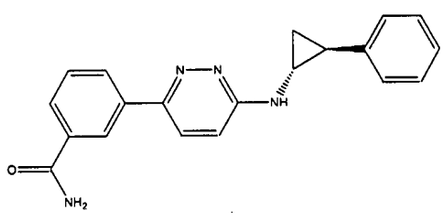
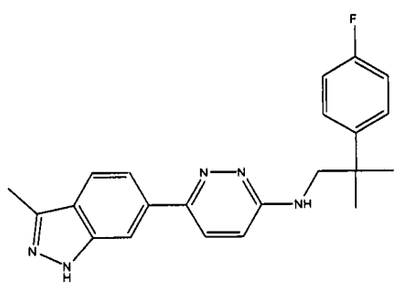
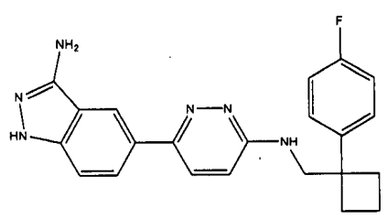
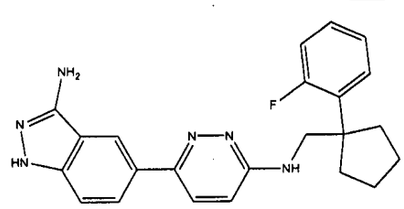
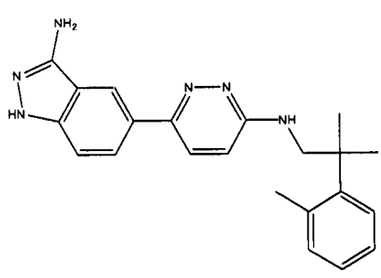
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metilbenzoxazol-6-il)piridazin-3-il]amina		377,2	B
1-[(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carbonil]piperidin-4-carboxamida		400,2	D
N-((1S)-1-carbamoil-2-feniletil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		436,1	C
N-((1R)-1-carbamoil-2-feniletil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		436,1	C
N-(carbamoilmetil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		346,1	D
N-(1,3-dicarbamoilpropil)(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)carboxamida		417,1	D

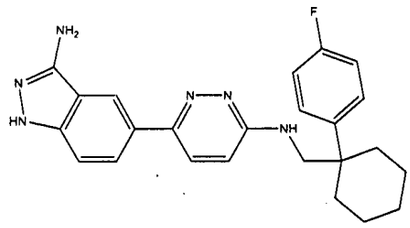
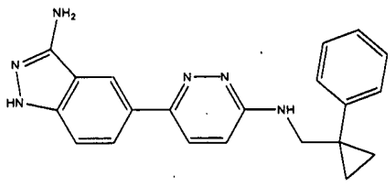
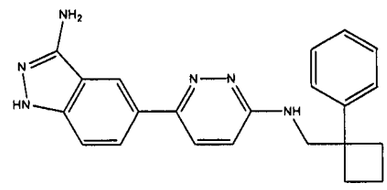
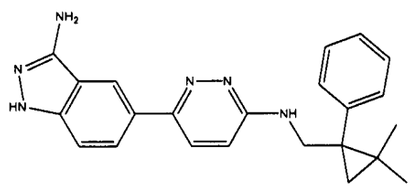
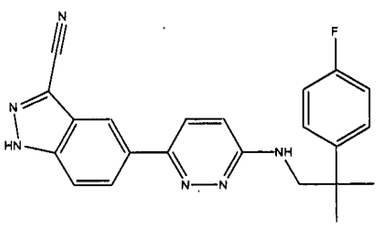
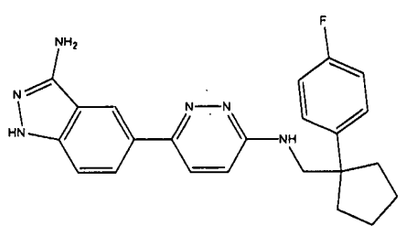
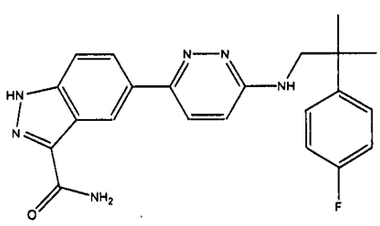
3-(6-{[2-(2-fluorofenil)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		351,1	B
3-(6-{[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		366,1	B
3-(6-{[2-(5-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		366,1	C
3-[6-(3,3-dimetilindolinil)piridazin-3-il]benzamida		345,2	D
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidrobenzoxazol-2-ona		379,2	A
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil fenil cetona		426,2	D
4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil fenil cetona		426,2	D

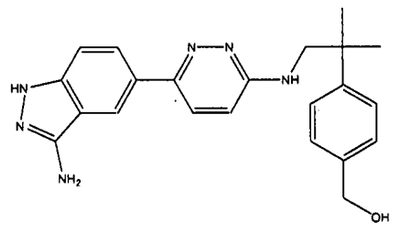
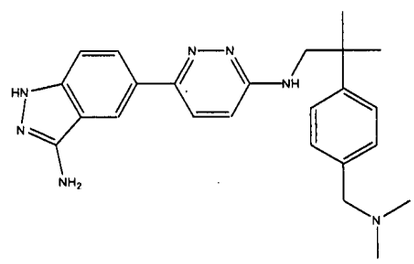
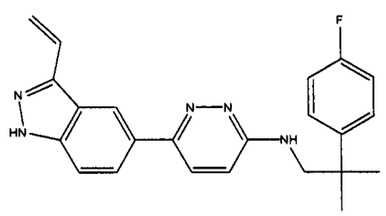
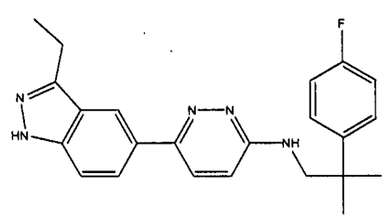
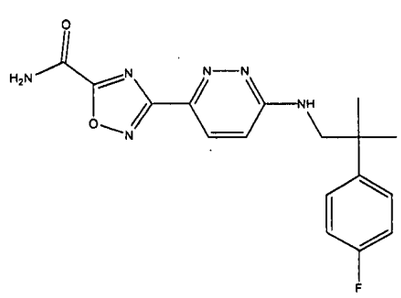
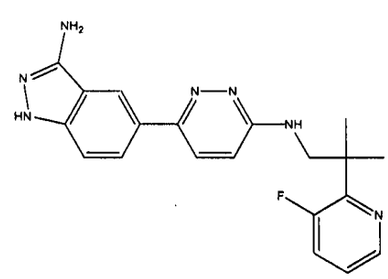
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(4-fluorofenil)ciclopropil]metil}amina		375,3	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(3-yodo(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amina		488,0	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-(4-1,2,5,6-tetrahidropiridil)piridazin-3-il)amina		327,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-pirazol-3-ilpiridazin-3-il)amina		312,1	B
1-acetil-4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridina		369,1	D
4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridincarboxilato de metilo		385,1	C
4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1-(metilsulfonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina		405,1	B

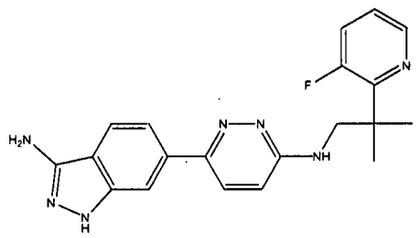
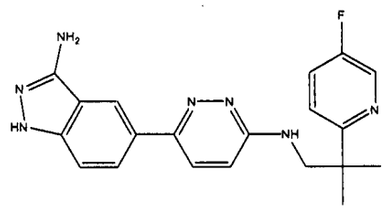
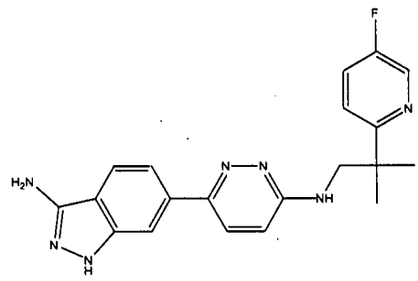
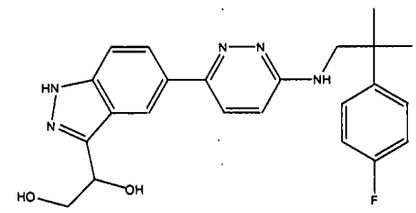
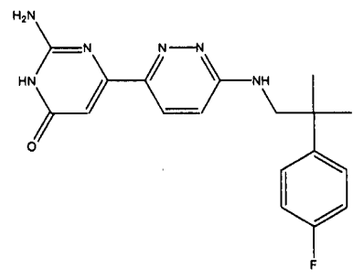
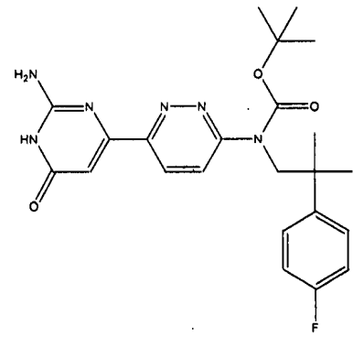
4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridincarboxamida		370,1	B
3-{6-[(2-piperidilpropil)amino]piridazin-3-il}benzamida		340,1	D
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il](2-piperidilpropil)amina		352,2	D
3-{6-[(1,2,3,4-tetrahidronaftilmetil)amino]piridazin-3-il}benzamida		359,0	B
(terc-butoxi)-N-(2-{[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1H-indazol-3-il)]amino}etil)carboxamida		520,2	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilpiridazin-3-il)amina		362,2	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-pirazolo[5,4-b]piridin-5-ilpiridazin-3-il)amina		363,2	B

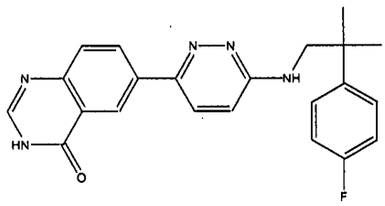
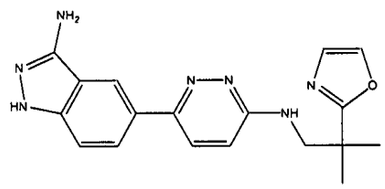
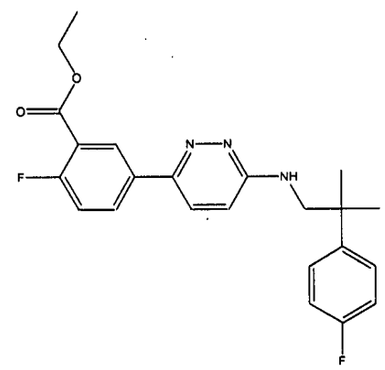
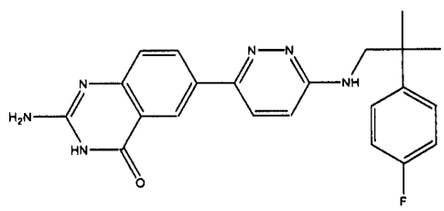
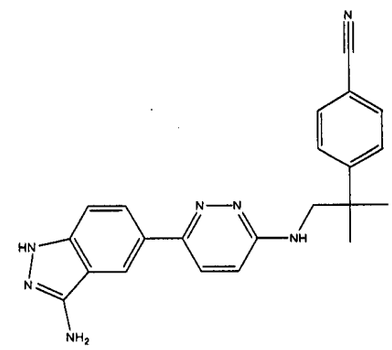
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidrobenzoxazol-2-ona		379,2	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(2-fluorofenil)ciclopropil]metil}amina		375,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(2-fluorofenil)ciclobutil]metil}amina		389,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etil]amina		385,0	B
3-[6-(indan-2-ilamino)piridazin-3-il]benzamida		331,0	D
3-{6-[(indanilmetil)amino]piridazin-3-il}benzamida		345,0	B
(6-{3-[(2-aminoetil)amino](1H-indazol-5-il)}piridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		420,1	A

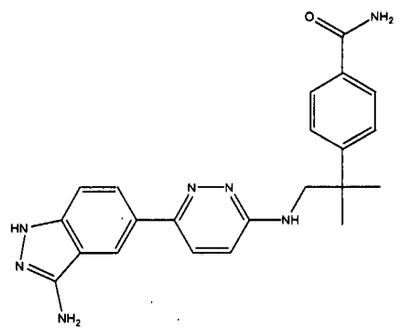
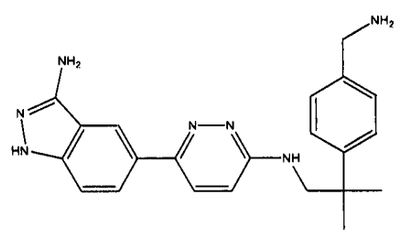
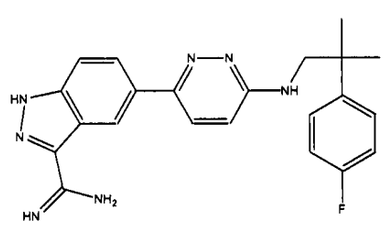
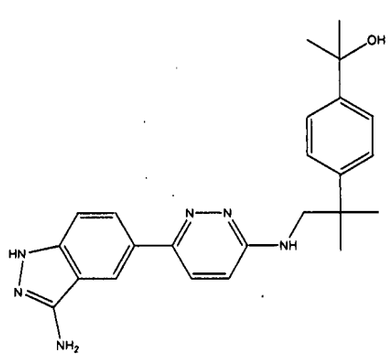
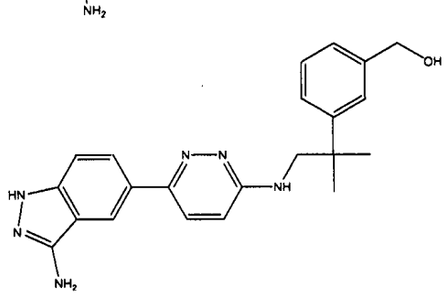
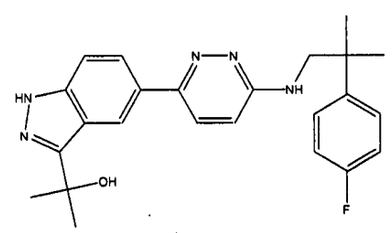
1-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)etan-1-ona		288,1	D
4-fluoro-3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		283,1	A
3-{6-[((2S,1R)-2-fenilciclopropil)amino]piridazin-3-il}benzamida		331,0	D
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(3-metil(1H-indazol-6-il))piridazin-3-il]amina		376,0	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(4-fluorofenil)ciclobutil]metil}amina		389,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(2-fluorofenil)ciclopentil]metil}amina		403,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-metil-2-(2-metilfenil)propil]amina		373,2	A

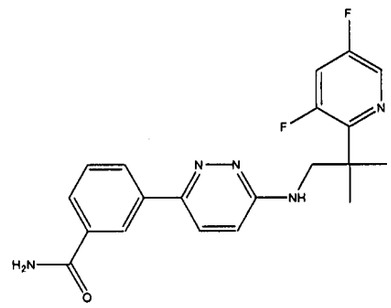
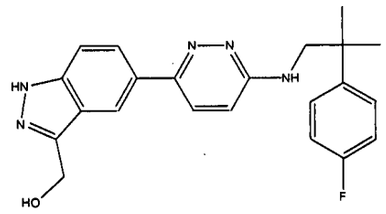
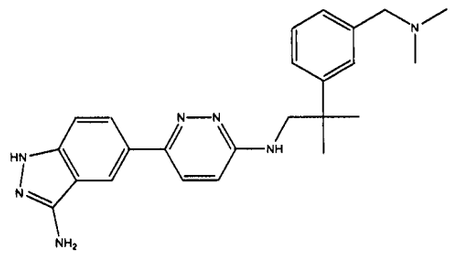
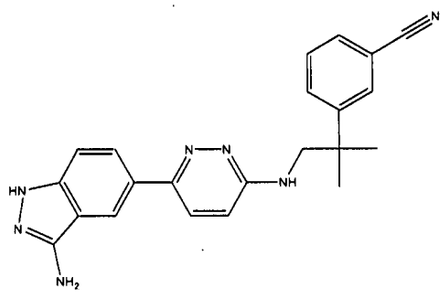
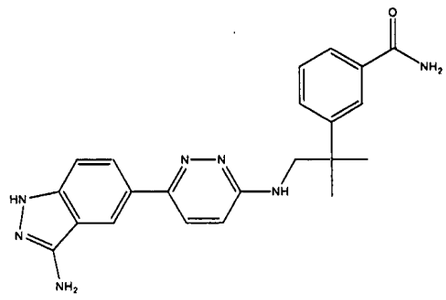
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(4-fluorofenil)ciclohexil]metil}amina		417,2	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][(fenilciclopropil)metil]amina		357,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][(fenilciclobutil)metil]amina		371,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][(2,2-dimetil-1-fenilciclopropil)metil]amina		385,2	A
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo		387,1	D
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(4-fluorofenil)ciclopentil]metil}amina		403,1	A
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida		405,1	A

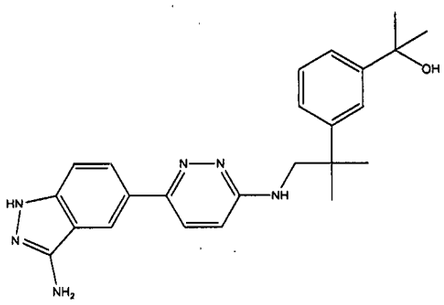
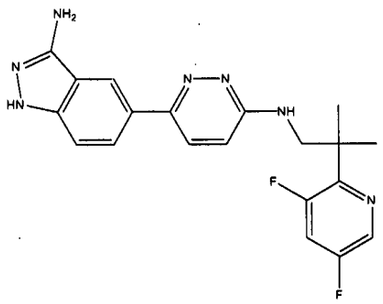
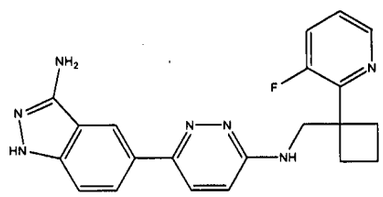
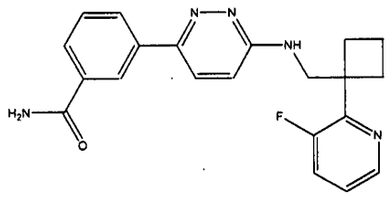
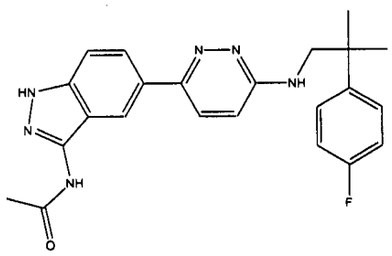
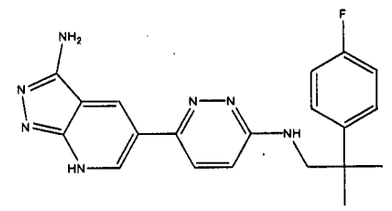
[4-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]metan-1-ol		389,2	D
{[4-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]metil}dimetilamina		416,2	D
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(3-vinil(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amina		388,1	A
[6-(3-etil(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		390,2	B
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida		357,1	C
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		378,1	B

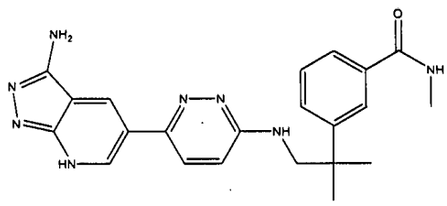
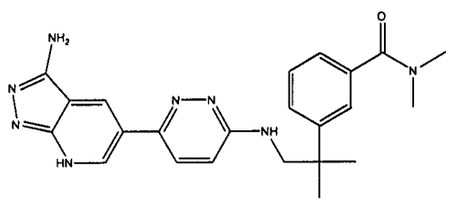
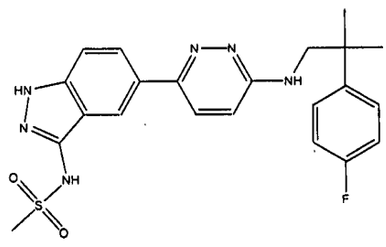
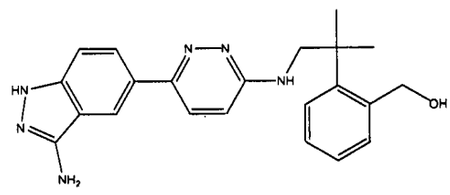
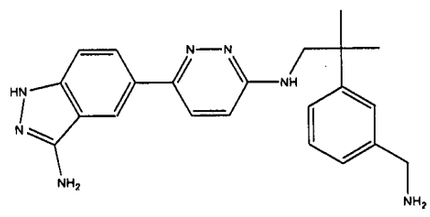
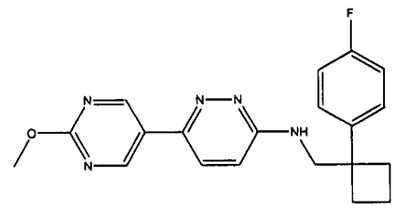
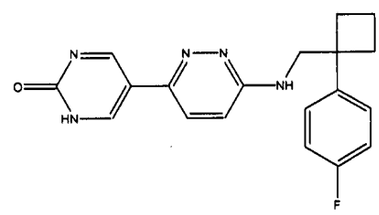
[6-(3-amino(1H-indazol-6-il))piridazin-3-il][2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		378,1	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(5-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		378,1	B
[6-(3-amino(1H-indazol-6-il))piridazin-3-il][2-(5-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		378,1	C
1-[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il]etano-1,2-diol		422,1	B
2-amino-6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidropirimidin-4-ona		355,1	B
N-[6-(2-amino-6-oxohidropirimidin-4-il)piridazin-3-il](terc-butoxi)-N-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]carboxamida		455,1	B

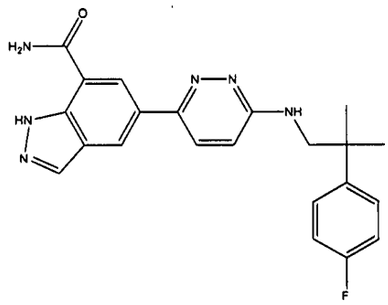
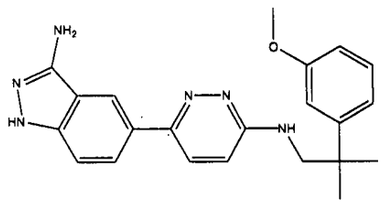
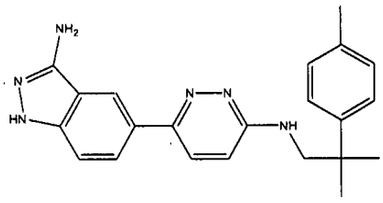
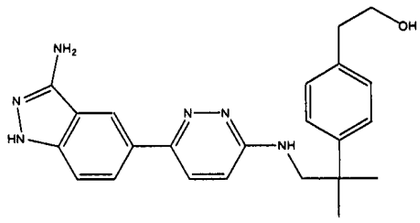
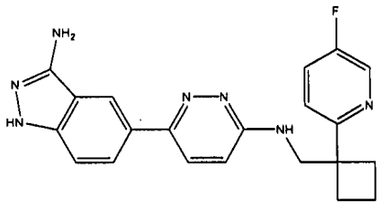
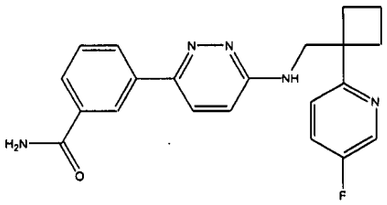
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidroquinazolin-4-ona		390,1	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il](2-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)propil)amina		350,3	D
2-fluoro-5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzoato de etilo		412,2	B
2-amino-6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidroquinazolin-4-ona		405,1	A
4-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)bencenocarbonitrilo		384,1	A

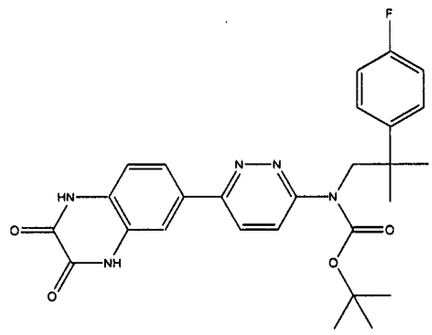
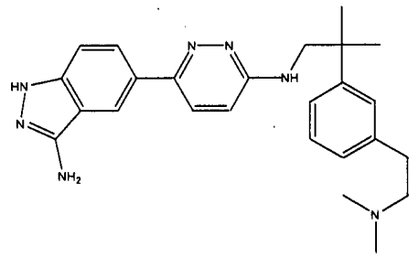
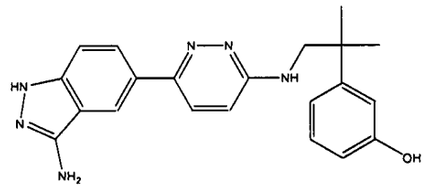
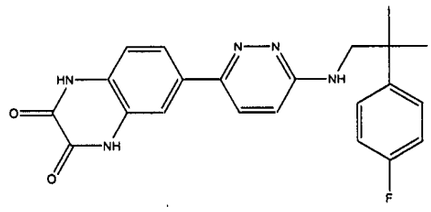
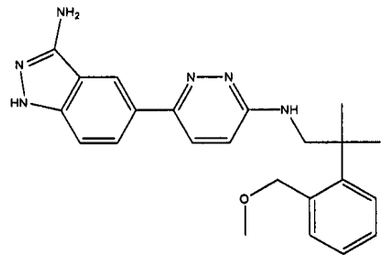
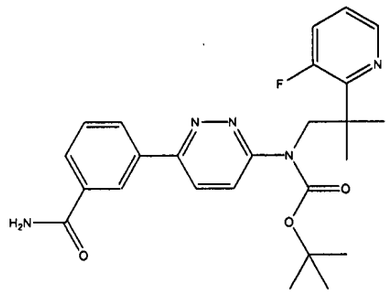
4-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)benzamida		402,2	D
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropil}amina		388,2	D
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamidina		404,1	B
2-[4-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]propan-2-ol		417,2	D
[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]metan-1-ol		389,2	B
2-[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il]propan-2-ol		420,1	B

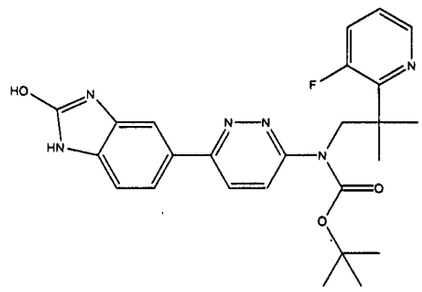
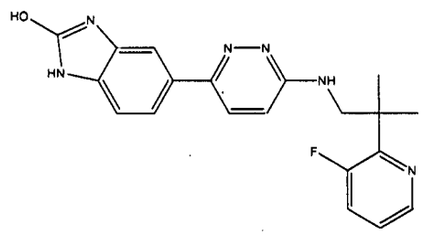
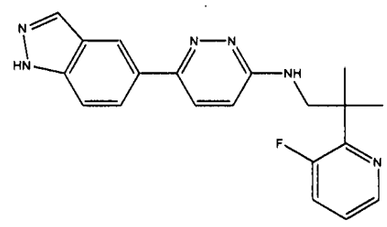
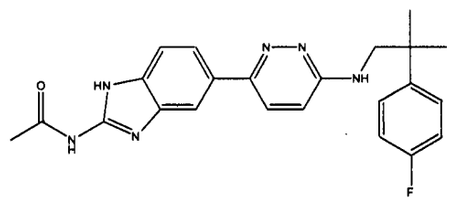
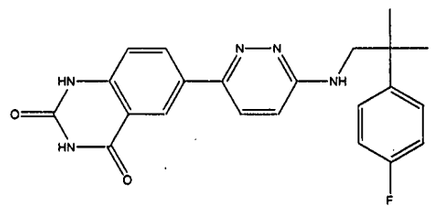
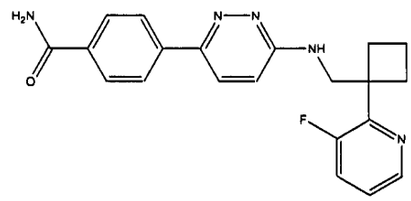
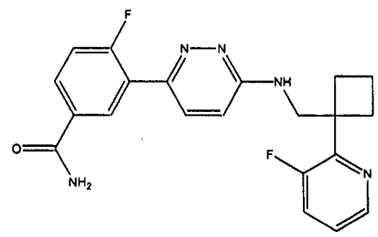
3-(6-{[2-(3,5-difluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		384,0	B
[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il]metan-1-ol		392,1	A
{[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]metil}dimetil amina		416,3	D
3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)bencenocarbonitrilo		384,2	A
3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)benzamida		402,2	D

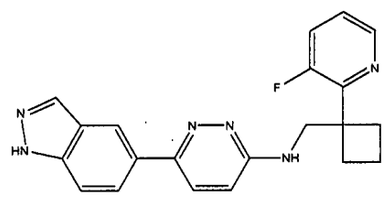
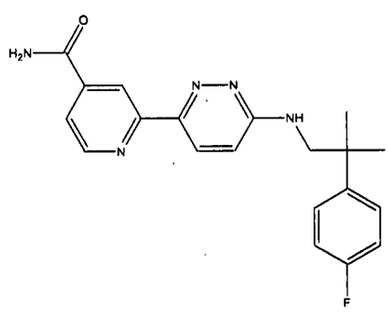
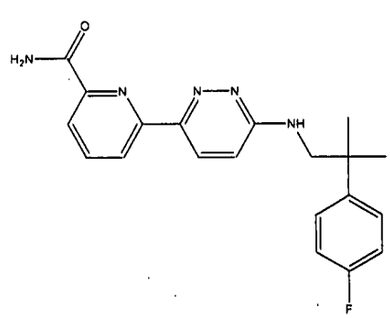
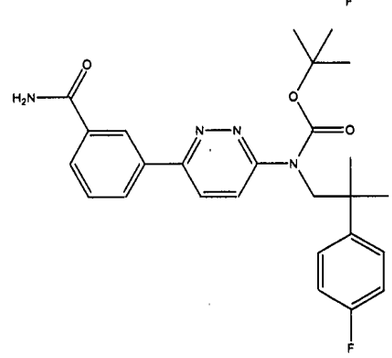
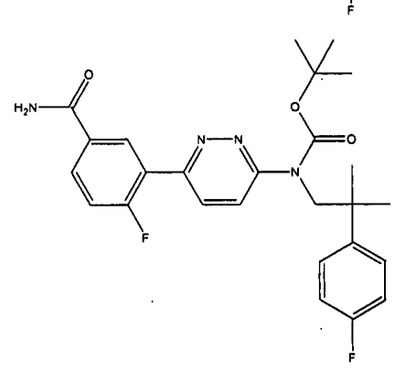
2-[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]propan-2-ol		417,2	C
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(3,5-difluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		396,0	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		390,0	A
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		378,2	A
N-[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il]acetamida		419,1	A
[6-(3-aminopirazolo[5,4-b]piridin-5-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		387,3	A

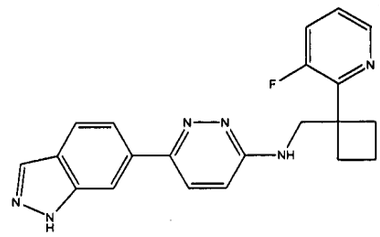
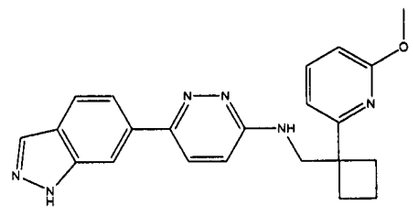
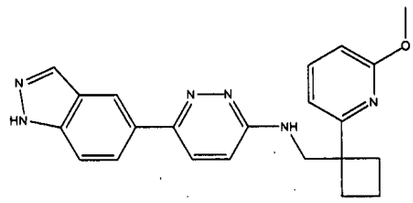
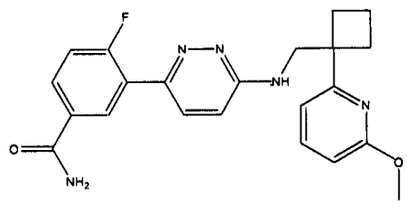
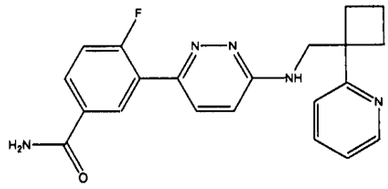
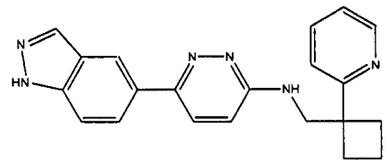
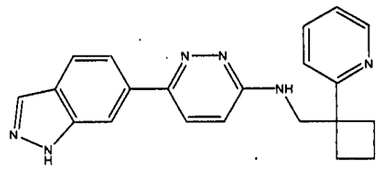
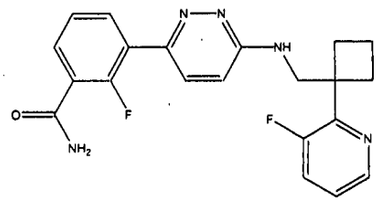
[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]-N-metilcarboxamida		416,2	D
[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]-N,N-dimetilcarboxamida		430,2	C
[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1H-indazol-3-il)](metilsulfonil)amina		455,1	A
[2-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]metan-1-ol		389,1	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{2-[3-(aminometil)fenil]-2-metilpropil}amina		388,2	C
{[(4-fluorofenil)ciclobutil]metil}[6-(2-metoxipirimidin-5-il)piridazin-3-il]amina		366,1	B
5-[6-({[(4-fluorofenil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-3-hidropirimidin-2-ona		352,1	B

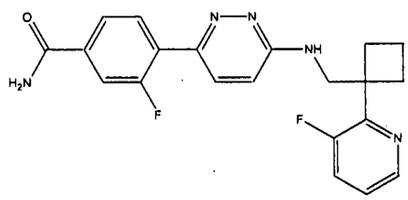
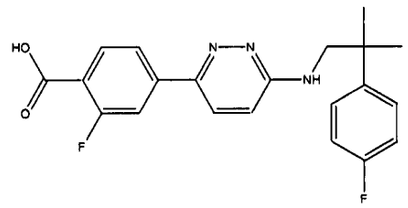
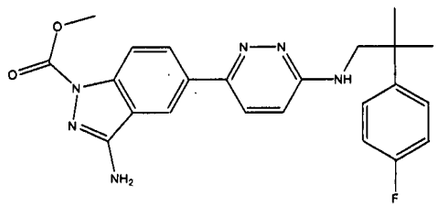
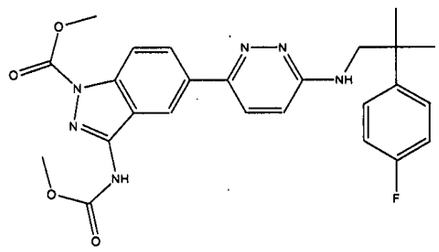
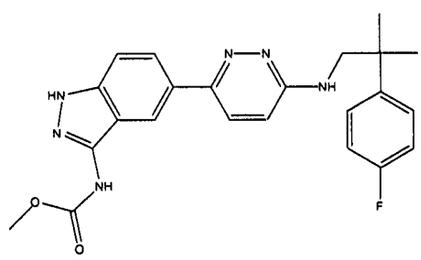
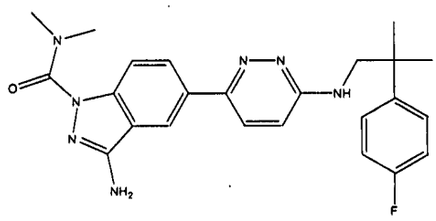
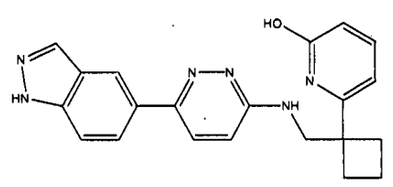
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-7-carboxamida		405,1	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-(3-metoxifenil)-2-metilpropil]amina		389,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][2-metil-2-(4-metilfenil)propil]amina		373,1	A
2-[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]etan-1-ol		403,2	B
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[(5-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		390,0	A
3-[6-({[(5-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		378,0	B

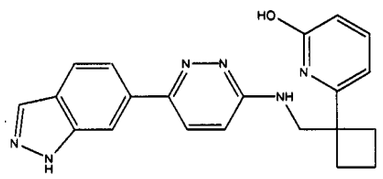
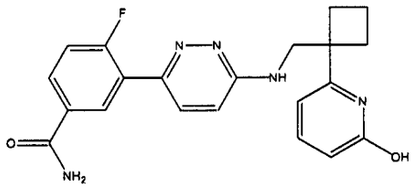
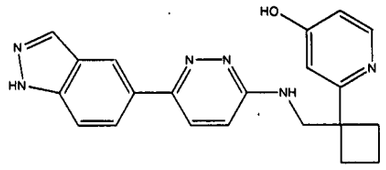
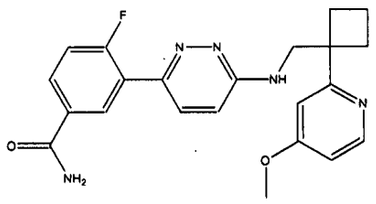
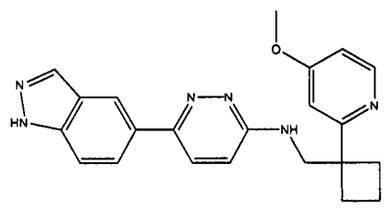
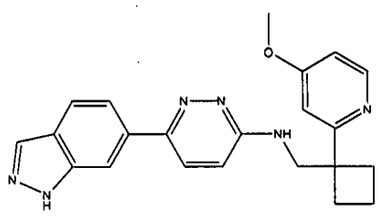
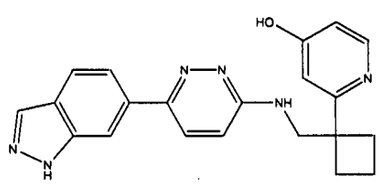
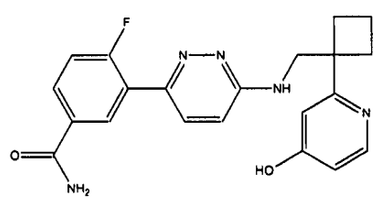
(terc-butoxi)-N-[6-(2,3-dioxo(1,4-dihidroquinoxalin-6-il))piridazin-3-il]-N-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]carboxamida		506,1	D
{2-[3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenil]etil}dimetilamina		430,2	D
3-(2-{[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amino}-terc-butil)fenol		375,1	B
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona		406,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{2-[2-(metoximetil)fenil]-2-metilpropil}amina		403,2	C
3-(6-{(terc-butoxi)-N-[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]carbonilamino}piridazin-3-il)benzamida		466,1	D

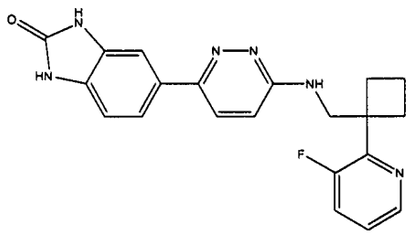
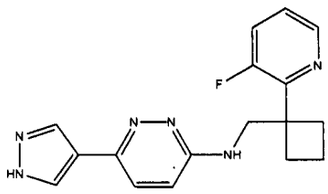
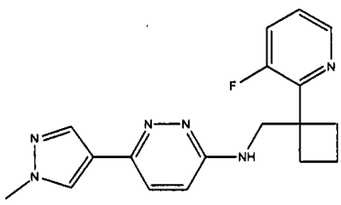
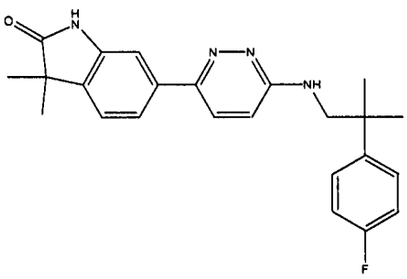
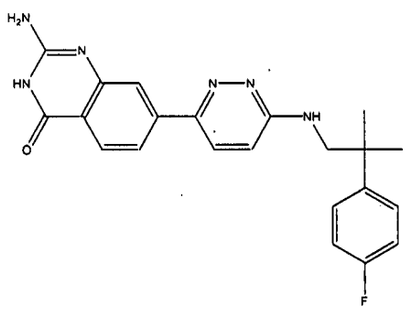
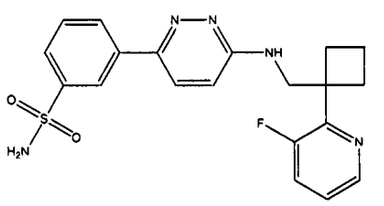
(terc-butoxi)-N-[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]-N-[6-(2-hidroxibenzoimidazol-5-il)piridazin-3-il]carboxamida		479,1	D
5-(6-{[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzoimidazol-2-ol		379,1	A
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		363,1	B
N-[6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzoimidazol-2-il]acetamida		419,1	A
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona		406,1	B
4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		378,0	B
4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		396,2	A

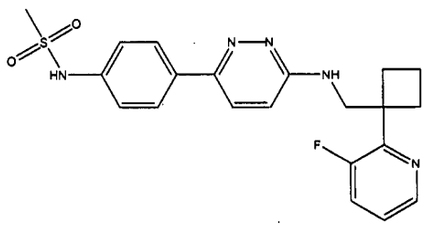
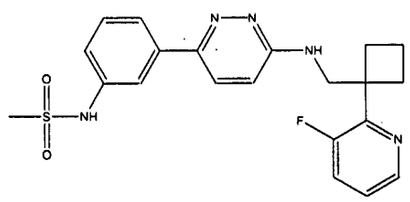
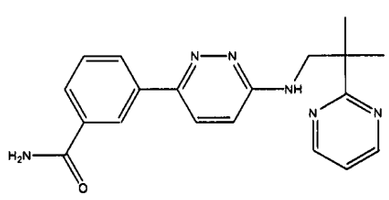
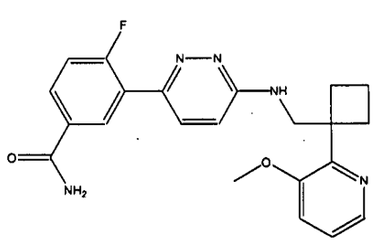
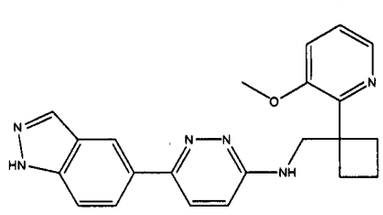
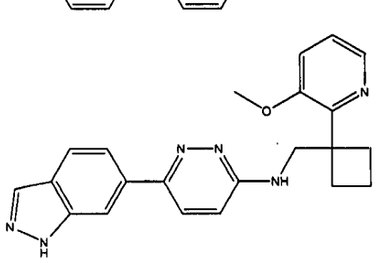
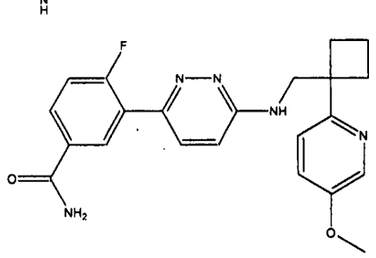
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		375,0	A
2-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-4-carboxamida		366,0	A
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-carboxamida		366,1	B
3-(6-{(terc-butoxi)-N-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]carbonilamino}piridazin-3-il)benzamida		465,3	D
3-(6-{(terc-butoxi)-N-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]carbonilamino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		483,3	D

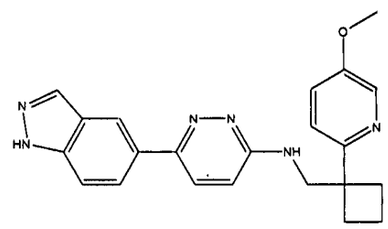
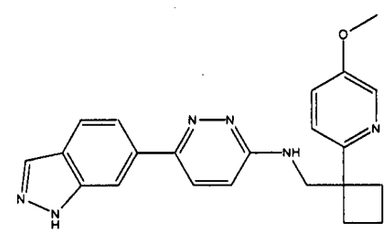
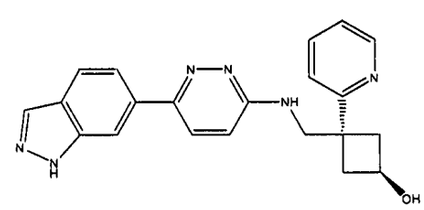
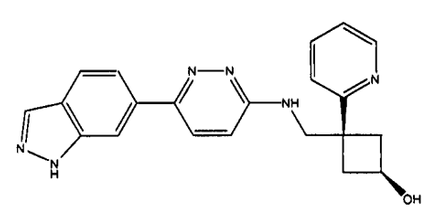
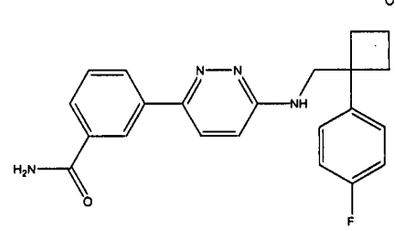
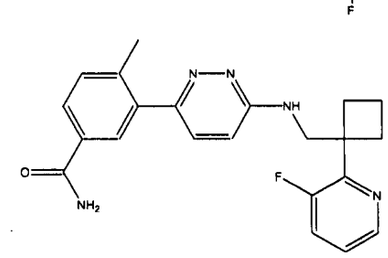
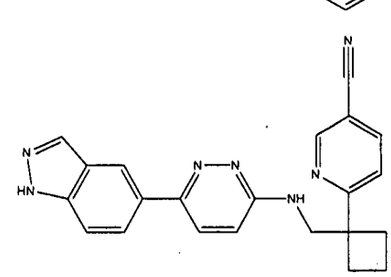
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		375,0	A
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[(6-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,1	A
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[(6-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,1	A
4-fluoro-3-[6-({[(6-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		408,1	A
4-fluoro-3-(6-{[(2-piridilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzamida		378,1	A
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)[(2-piridilciclobutil)metil]amina		357,2	A
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)[(2-piridilciclobutil)metil]amina		357,2	A
2-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		396,0	B

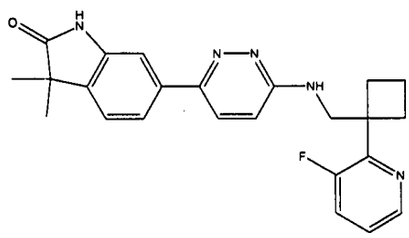
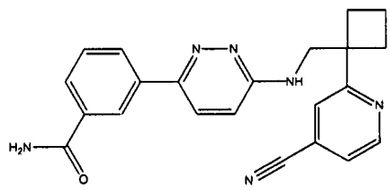
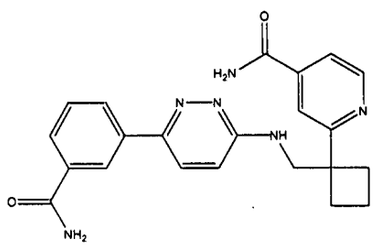
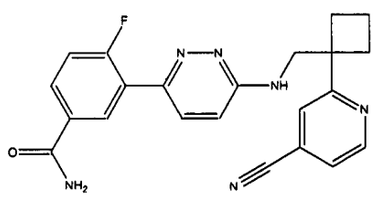
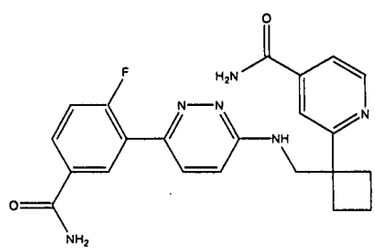
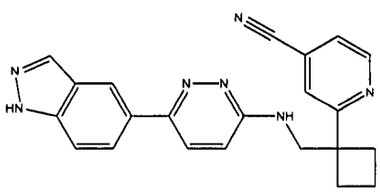
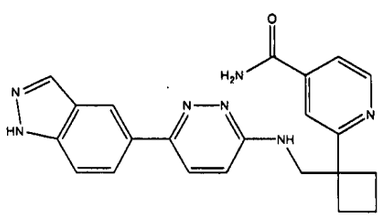
3-fluoro-4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		396,0	B
ácido 2-fluoro-4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzoico		384,1	D
3-amino-5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazolcarboxilato de metilo		435,1	B
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-(metoxicarbonilamino)-1H-indazolcarboxilato de metilo		493,1	C
N-[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1H-indazol-3-il)]metoxicarboxamida		435,1	A
[3-amino-5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1H-indazolil)]-N,N-dimetilcarboxamida		448,1	B
6-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil)piridin-2-ol		373,1	D

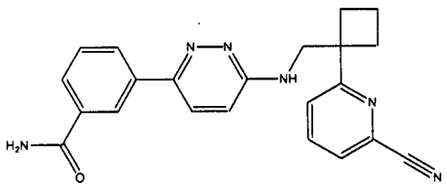
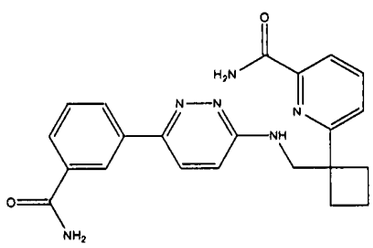
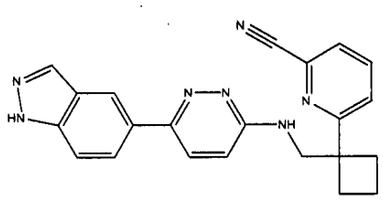
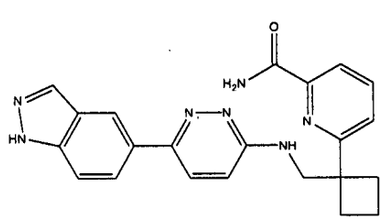
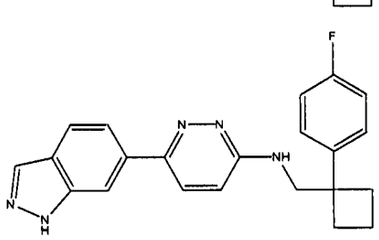
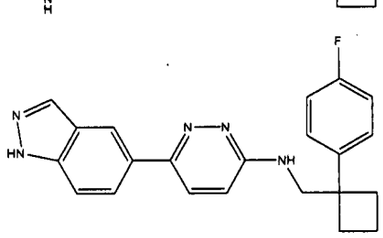
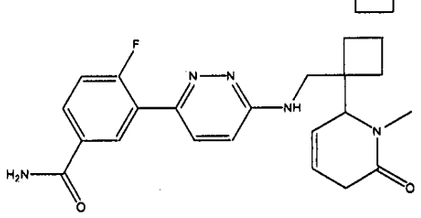
6-({[(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil)piridin-2-ol		373,1	D
4-fluoro-3-[6-({[(6-hidroxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		394,1	D
2-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil)piridin-4-ol		373,1	D
4-fluoro-3-[6-({[(4-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		408,2	B
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[(4-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,2	A
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[(4-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,2	A
2-({[(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil)piridin-4-ol		373,2	D
4-fluoro-3-[6-({[(4-hidroxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		394,2	D

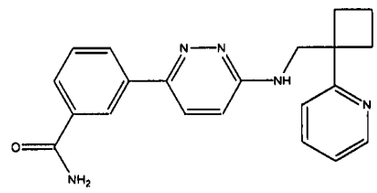
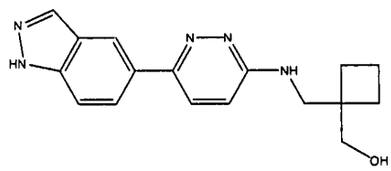
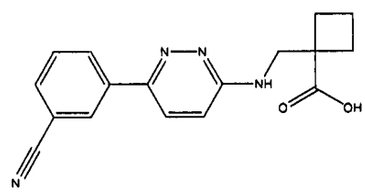
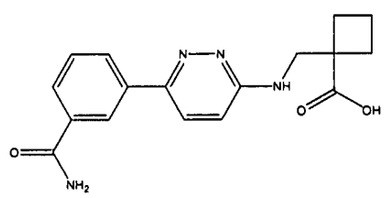
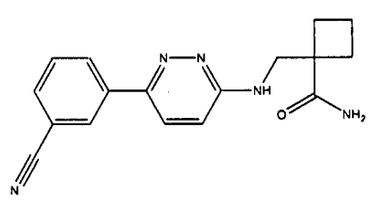
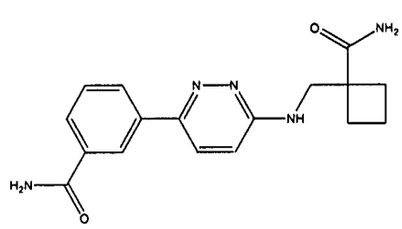
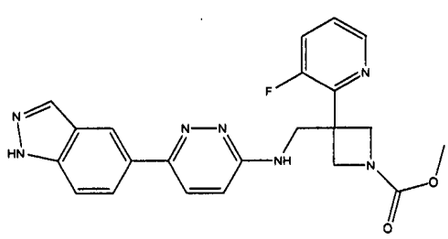
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-3-hidrobenzoimidazol-2-ona		391,0	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-pirazol-4-ilpiridazin-3-il)amina		325,0	C
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(1-metilpirazol-4-il)piridazin-3-il]amina		339,0	D
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona		405,0	D
2-amino-7-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidroquinazolin-4-ona		405,1	C
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenosulfonamida		414,4	A

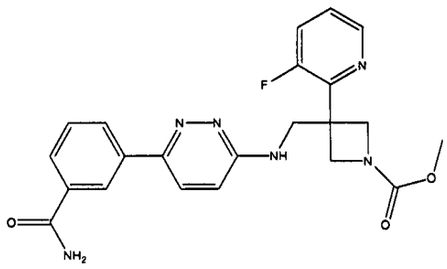
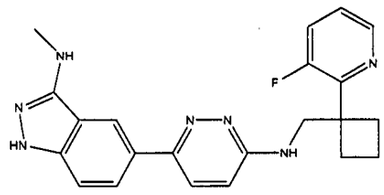
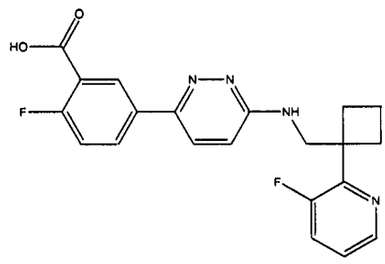
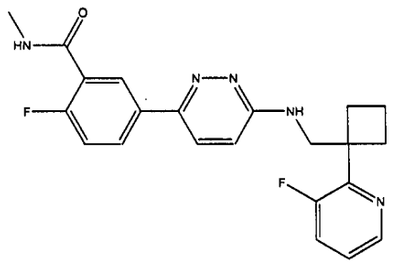
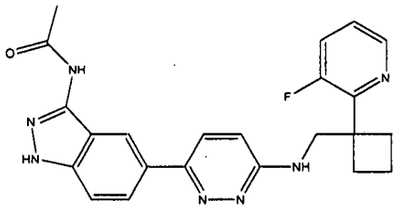
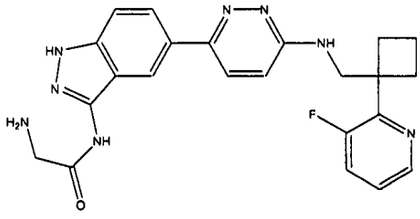
{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilsulfonil)amina		428,3	B
{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilsulfonil)amina		428,3	B
3-{6-[(2-metil-2-pirimidin-2-ilpropil)amino]piridazin-3-il}benzamida		349,0	D
4-fluoro-3-[6-({[(3-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		408,2	B
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[(3-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,2	B
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[(3-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,1	B
4-fluoro-3-[6-({[(5-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		408,1	D

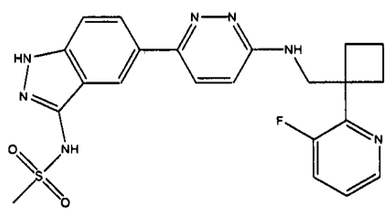
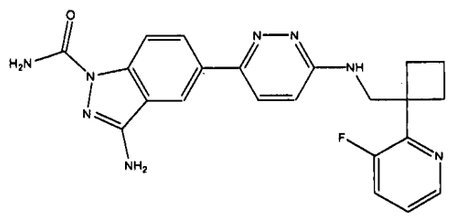
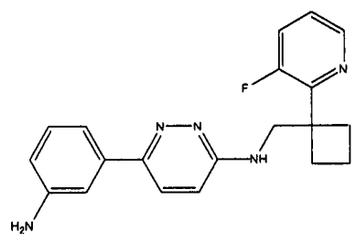
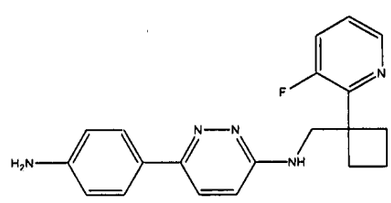
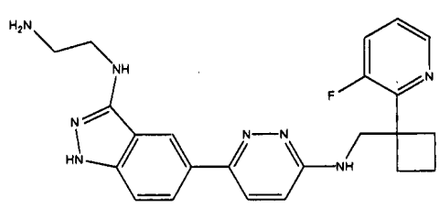
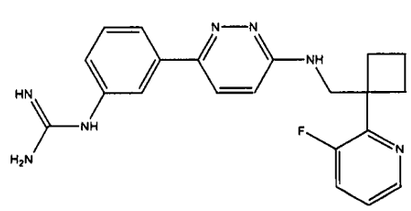
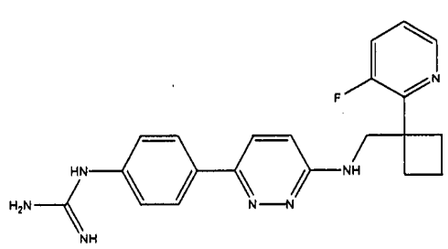
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[(5-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,2	B
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[(5-metoxi(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		387,2	B
3-{[(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)amino]metil}-3-(2-piridil)ciclobutan-1-ol		373,1	D
3-{[(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)amino]metil}-3-(2-piridil)ciclobutan-1-ol		373,2	D
3-[6-({[(4-fluorofenil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		377,3	A
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-metilbenzamida		392,3	B
6-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil)piridin-3-carbonitrilo		382,2	B

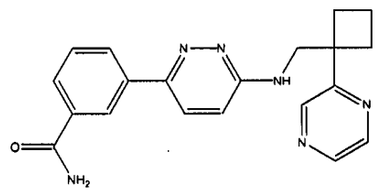
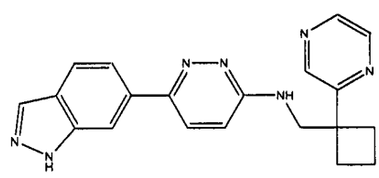
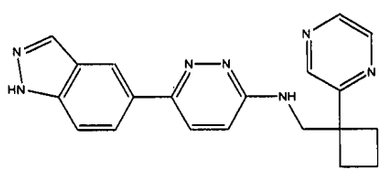
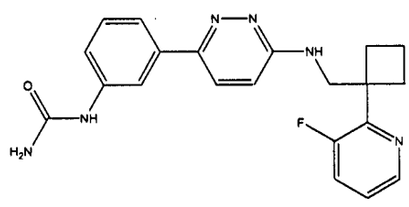
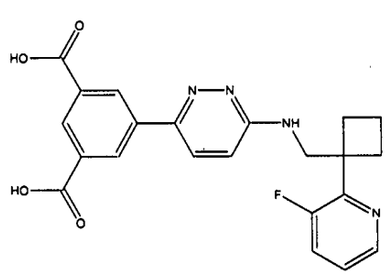
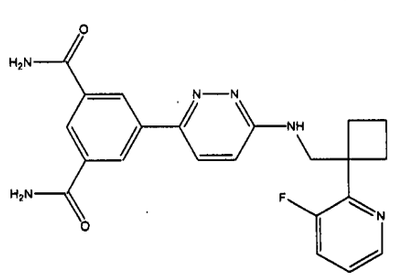
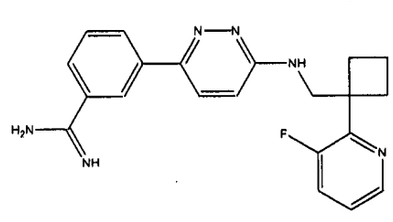
6-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-3,3-dimetilindolin-2-ona		418,0	D
3-[6-({[(4-ciano-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		385,1	B
2-[({[6-(3-carbamoilfenil)piridazin-3-il]amino}metil)ciclobutil]piridin-4-carboxamida		403,2	D
3-[6-({[(4-ciano(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-fluorobenzamida		403,1	B
2-[({[6-(3-carbamoil-6-fluorofenil)piridazin-3-il]amino}metil)ciclobutil]piridin-4-carboxamida		421,2	D
2-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil) piridin-4-carbonitrilo		382,1	A
2-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil) piridin-4-carboxamida		400,2	C

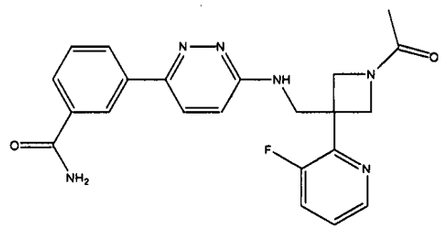
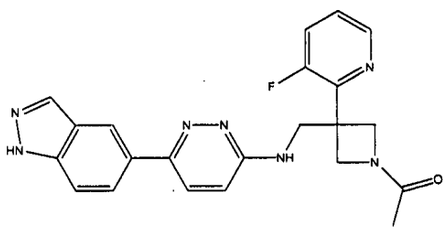
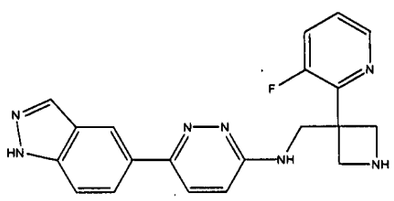
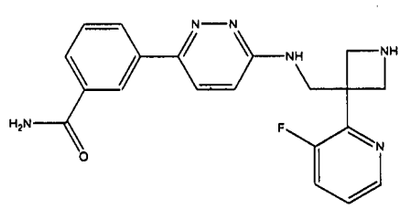
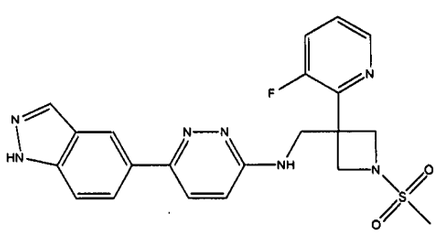
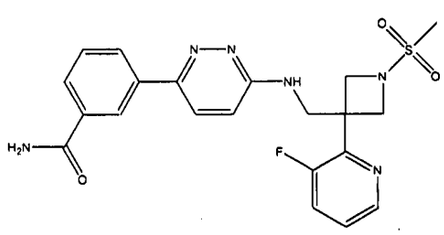
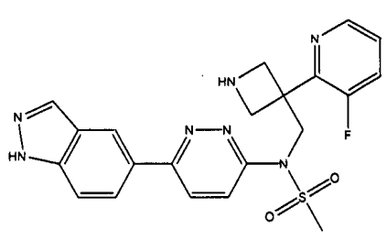
3-[6-({[(6-ciano-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		385,1	B
6-[({[6-(3-carbamoilfenil)piridazin-3-il]amino}metil)ciclobutil]piridin-2-carboxamida		403,2	D
6-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil) piridin-2-carbonitrilo		382,1	B
6-({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil) piridin-2-carboxamida		400,1	B
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[(4-fluorofenil)ciclobutil]metil} amina		374,1	A
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[(4-fluorofenil)ciclobutil]metil}amina		374,1	A
4-fluoro-3-[6-({[(1-metil-6-oxo(2-hidropiridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		408,1	D

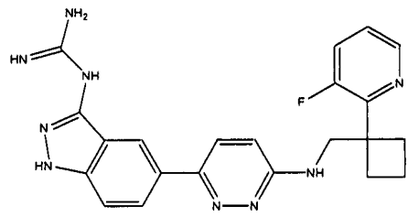
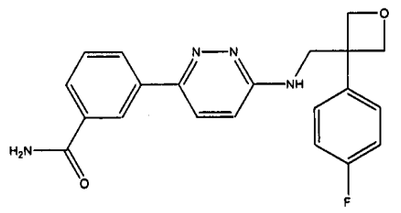
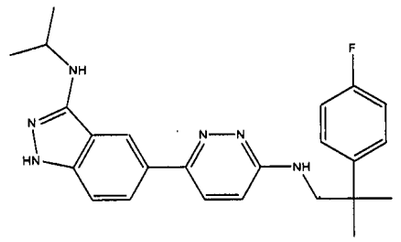
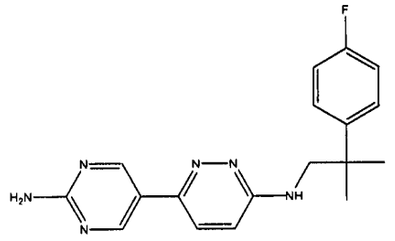
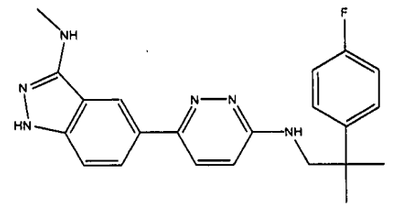
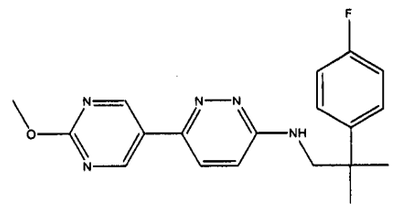
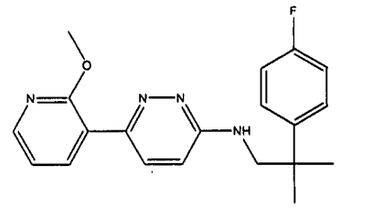
3-(6-{[(2-piridilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzamida		360,2	A
({[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}ciclobutil)metan-1-ol		310,2	D
ácido 1-({[6-(3-cianofenil)piridazin-3-il]amino}metil)ciclobutanocarboxílico		309,2	D
ácido 1-({[6-(3-carbamoilfenil)piridazin-3-il]amino}metil)ciclobutanocarboxílico		327,2	D
1-({[6-(3-cianofenil)piridazin-3-il]amino}metil)ciclobutanocarboxamida		308,2	D
3-(6-{[(carbamoilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzamida		326,2	D
3-(3-fluoro(2-piridil))-3-{[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}azetidincarboxilato de metilo		434,2	D

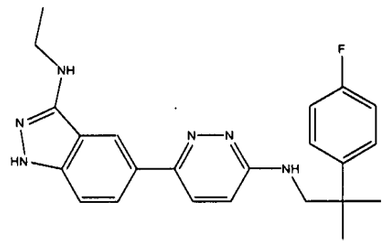
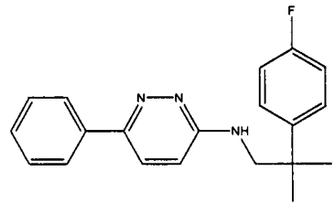
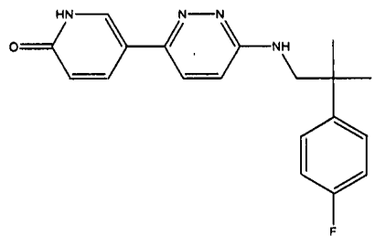
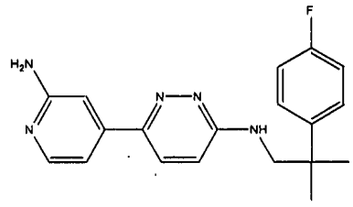
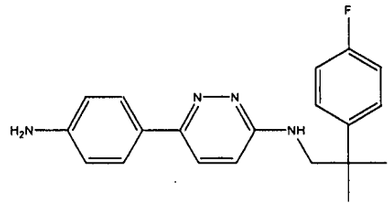
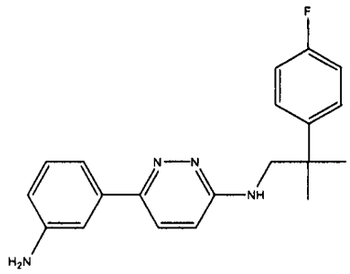
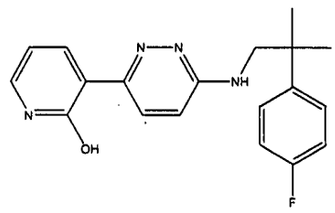
3-({[6-(3-carbamoilfenil)piridazin-3-il]amino}metil)-3-(3-fluoro(2-piridil))azetidincarboxilato de metilo		437,2	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[3-(metilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}amina		404,1	A
ácido 2-fluoro-5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoico		397,0	B
{2-fluoro-5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metilcarboxamida		410,0	B
N-{5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1H-indazol-3-il}acetamida		432,2	B
2-amino-N-{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1H-indazol-3-il)}acetamida		447,2	B

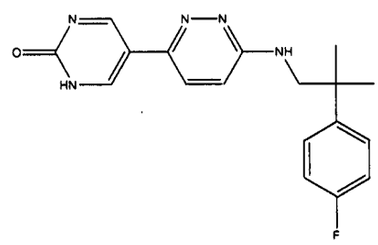
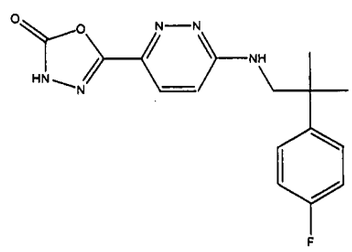
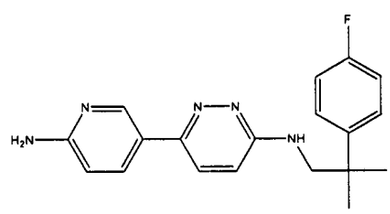
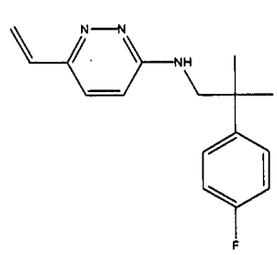
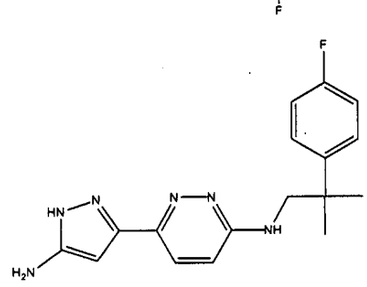
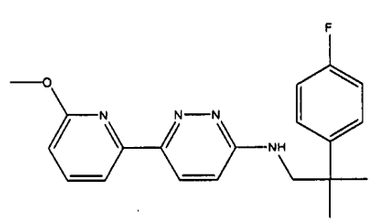
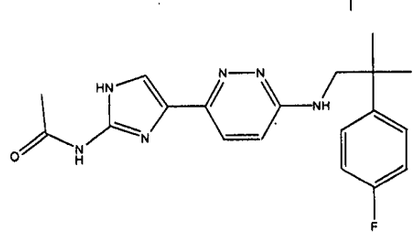
{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1H-indazol-3-il)}(metilsulfonil)amina		468,2	A
3-amino-5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1H-indazolcarboxamida		433,3	B
[6-(3-aminofenil)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		350,2	A
[6-(4-aminofenil)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		350,2	A
(6-{3-[(2-aminoetil)amino](1H-indazol-5-il)}piridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		433,0	A
amino{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamidina		392,2	B
amino{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamidina		392,2	B

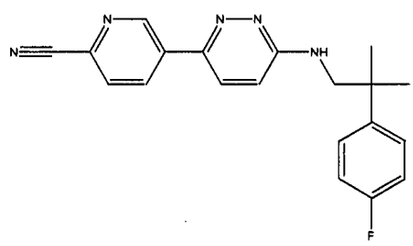
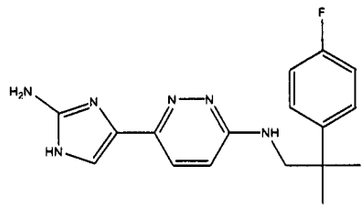
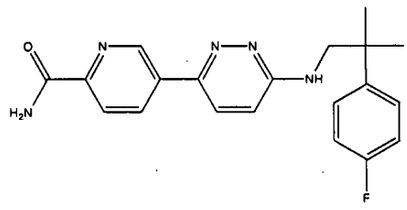
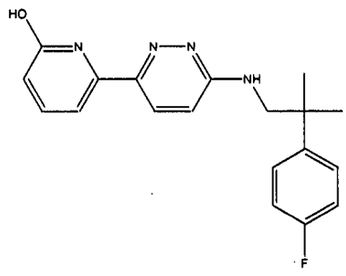
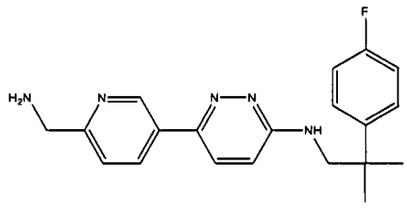
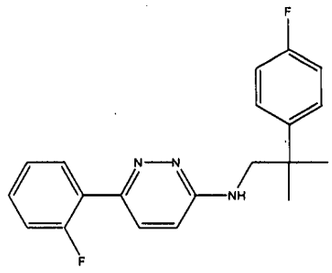
3-(6-{[(pirazin-2-ilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzamida		361,3	D
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)[(pirazin-2-ilciclobutil)metil]amina		358,3	C
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)[(pirazin-2-ilciclobutil)metil]amina		358,3	C
amino-N-{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}amida		393,2	A
ácido 5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benceno-1,3-dicarboxílico		423,2	D
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benceno-1,3-dicarboxamida		421,2	B
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenocarboxamidina		377,2	D

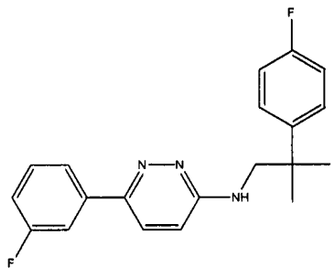
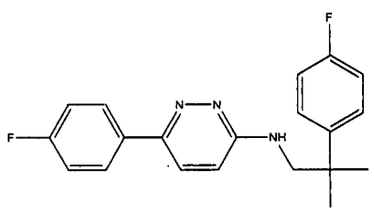
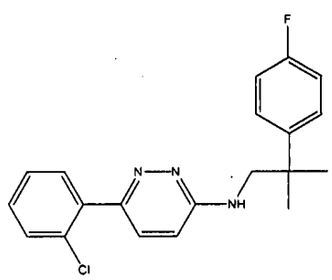
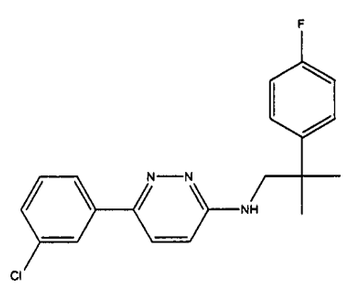
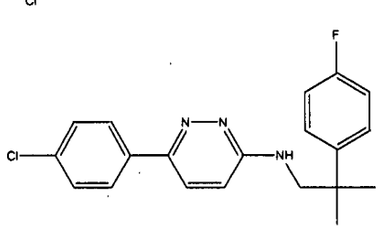
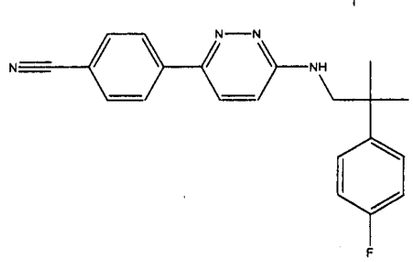
3-[6-({[1-acetil-3-(3-fluoro(2-piridil))azetidin-3-il]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		421,2	D
1-acetil-3-(3-fluoro(2-piridil))-3-{[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}azetidina		418,2	D
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[3-(3-fluoro(2-piridil))azetidin-3-il]metil}amina		376,2	D
3-[6-({[3-(3-fluoro-2-piridil)azetidin-3-il]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		379,2	D
3-(3-fluoro(2-piridil))-3-{[(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)amino]metil}-1-(metilsulfonil)azetidina		454,2	D
3-[6-({[3-(3-fluoro(2-piridil))-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		457,2	D
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[3-(3-fluoro(2-piridil))azetidin-3-il]metil}(metilsulfonil)amina		454,2	D

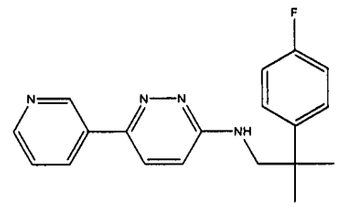
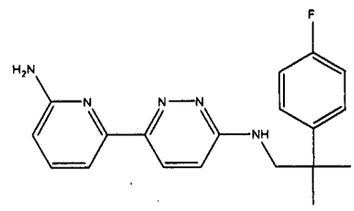
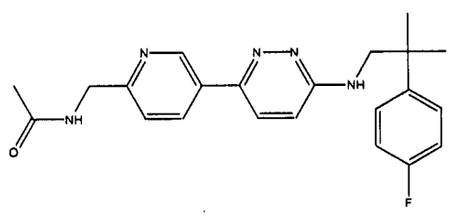
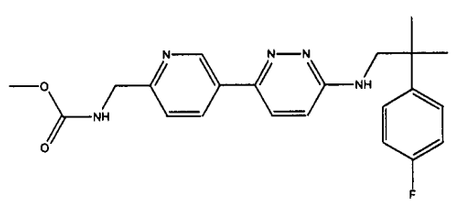
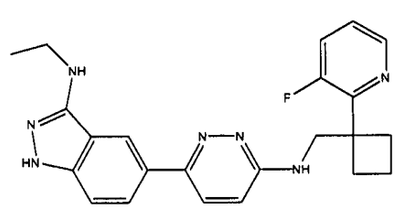
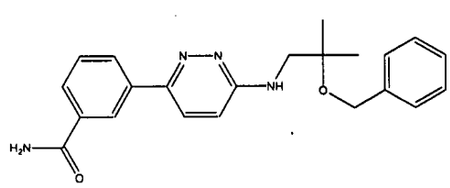
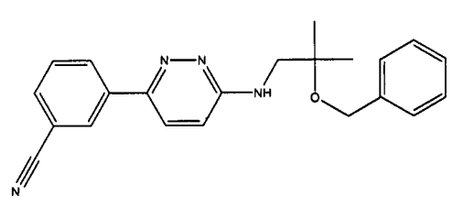
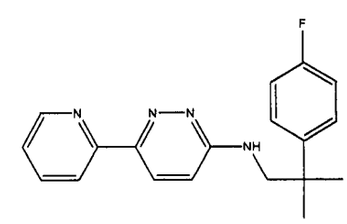
amino{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1H-indazol-3-il)}carboxamidina		432,2	B
3-[6-({[3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		379,0	D
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-{3-[(metiletil)amino](1H-indazol-5-il)}piridazin-3-il)amina		419,3	A
[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		339,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]{6-[3-(metilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}amina		391,3	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metoxipirimidin-5-il)piridazin-3-il]amina		354,2	C
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metoxi(3-piridil))piridazin-3-il]amina		353,1	A

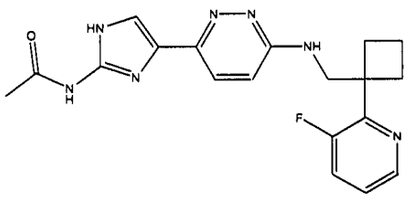
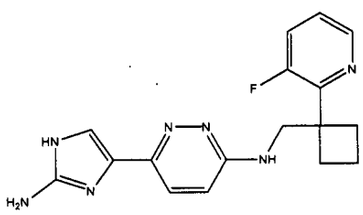
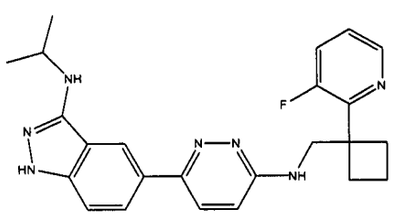
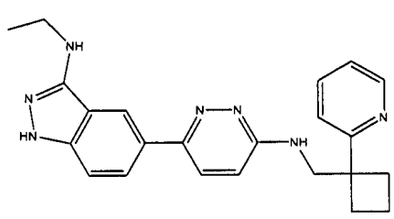
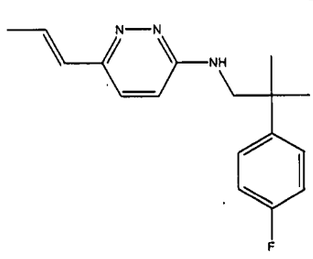
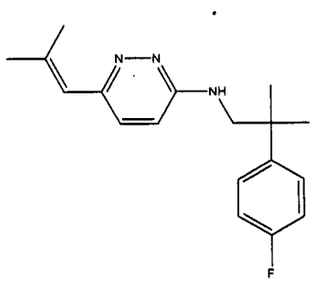
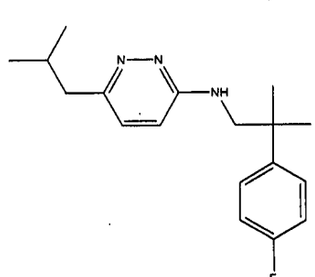
{6-[3-(etilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		405,2	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-fenilpiridazin-3-il)amina		322,2	A
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)hidropiridin-2-ona		339,2	B
[6-(2-amino(4-piridil))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		338,2	B
[6-(4-aminofenil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		337,1	A
[6-(3-aminofenil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		337,1	A
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-ol		339,1	B

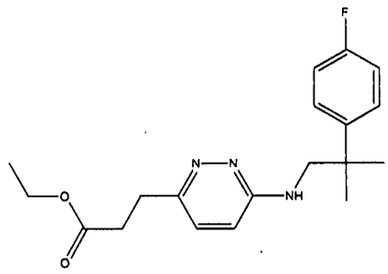
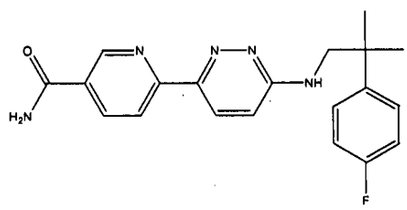
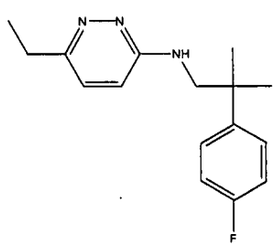
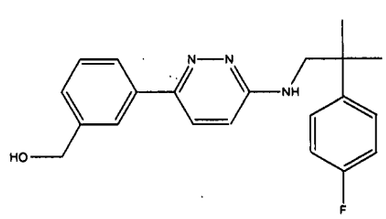
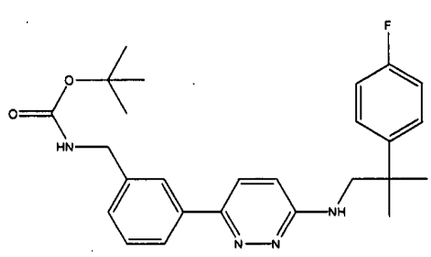
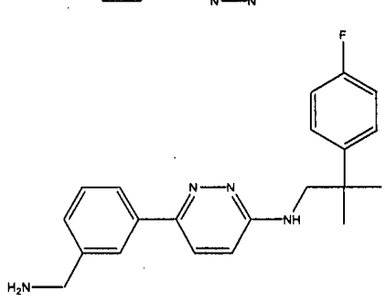
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-3-hidropirimidin-2-ona		340,1	D
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,3,4-oxadiazolin-2-ona		330,0	C
[6-(6-amino(3-piridil))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		338,2	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-vinilpiridazin-3-il)amina		272,0	B
[6-(5-aminopirazol-3-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		327,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(6-metoxi(2-piridil))piridazin-3-il]amina		353,1	A
N-[4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)imidazol-2-il]acetamida		369,2	C

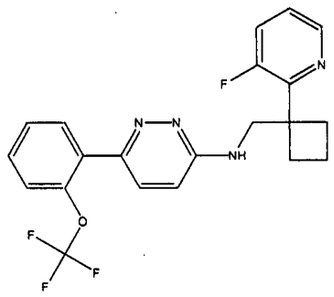
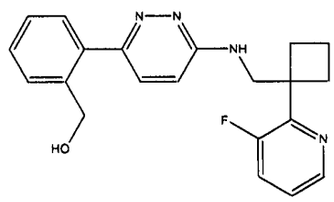
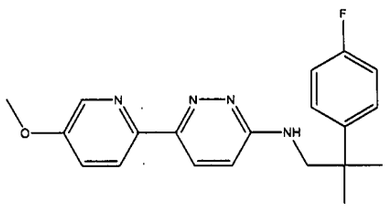
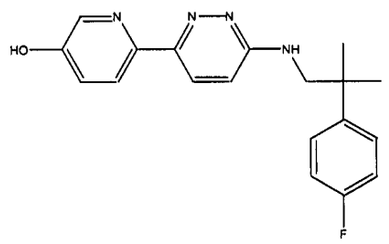
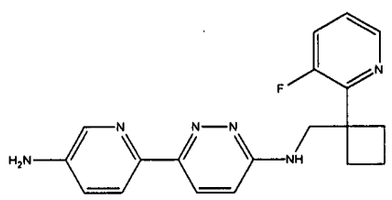
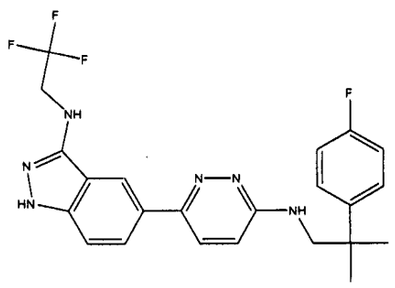
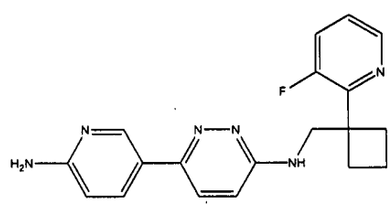
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-carbonitrilo		348,0	C
[6-(2-aminoimidazol-4-il)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		327,2	B
5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-carboxamida		366,1	B
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-ol		339,1	B
{6-[6-(aminometil)(3-piridil)]piridazin-3-il}[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		352,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-fluorofenil)piridazin-3-il]amina		340,1	A

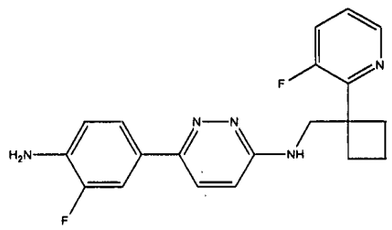
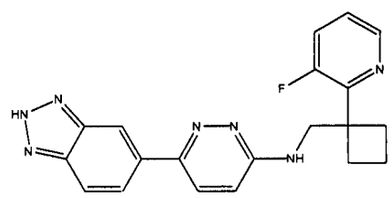
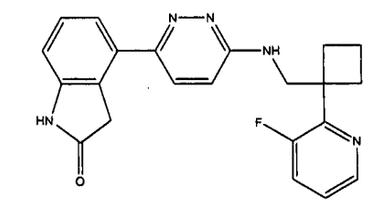
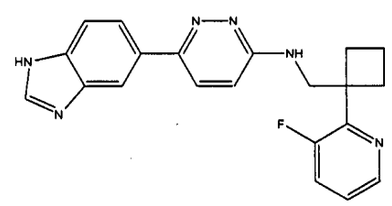
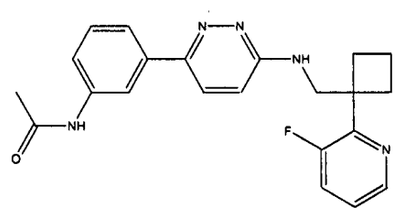
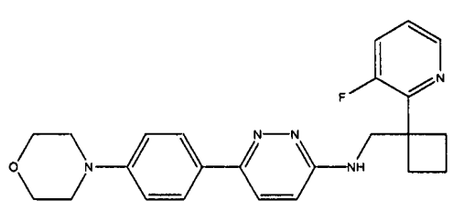
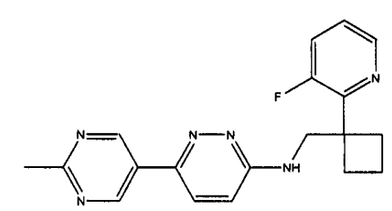
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(3-fluorofenil)piridazin-3-il]amina		340,1	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il]amina		340,1	B
[6-(2-clorofenil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		356,1	A
[6-(3-clorofenil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		356,1	A
[6-(4-clorofenil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		356,1	B
4-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		347,1	B

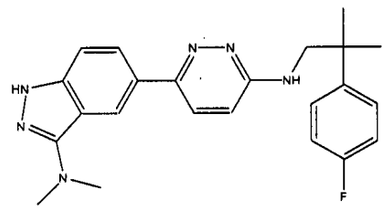
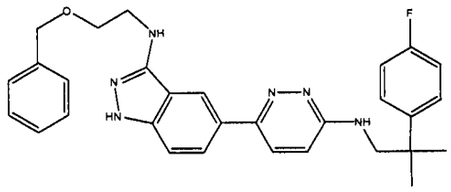
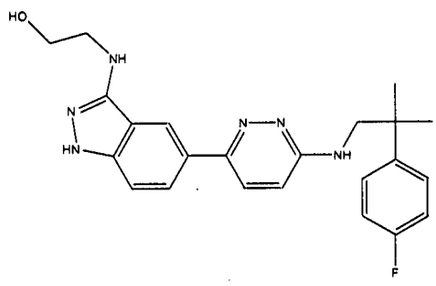
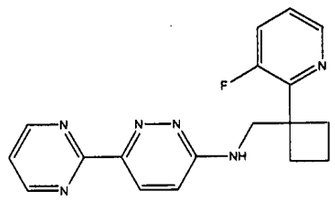
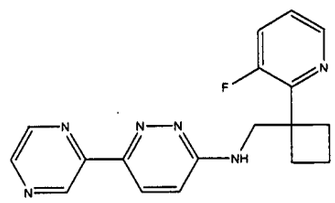
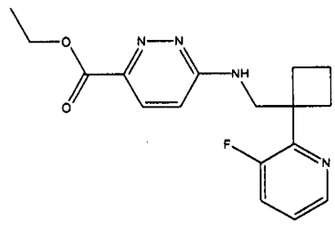
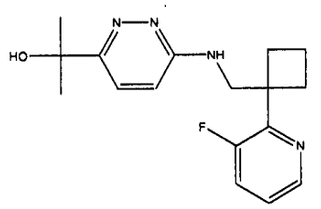
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-(3-piridil)piridazin-3-il)amina		323,1	B
[6-(6-amino(2-piridil))piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		338,2	B
N-{[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-2-piridil]metil}acetamida		394,2	C
N-{[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(2-piridil)]metil}metoxicarboxamida		410,2	C
{6-[3-(etilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		418,2	A
3-(6-{[2-metil-2-(fenilmetoxi)propil]amino}piridazin-3-il)benzamida		377,0	D
3-(6-{[2-metil-2-(fenilmetoxi)propil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		359,0	D
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-(2-piridil)piridazin-3-il)amina		323,1	B

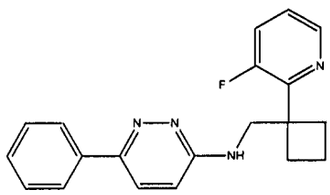
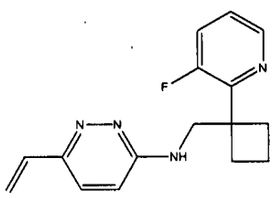
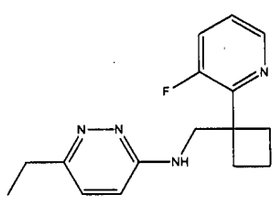
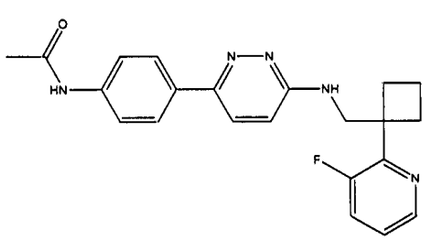
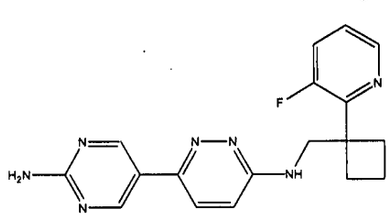
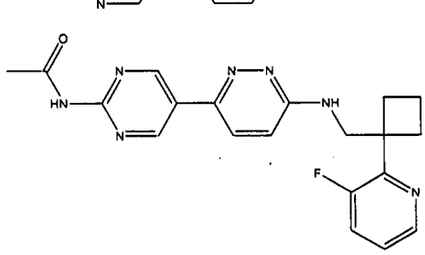
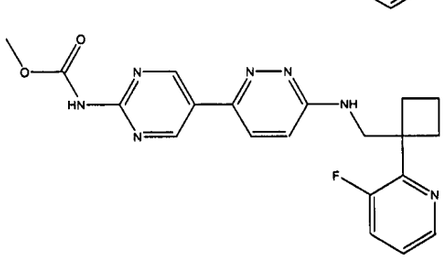
N-{4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazol-2-il}acetamida		382,1	D
[6-(2-aminoimidazol-4-il)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		340,1	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-{3-[(metiletil)amino](1H-indazol-5-il)}piridazin-3-il)amina		432,2	A
{6-[3-(etilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}[(2-piridilciclobutil)metil]amina		400,2	A
[6-((1E)prop-1-enil)piridazin-3-il][2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		286,0	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metilprop-1-enil)piridazin-3-il]amina		300,0	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(2-metilpropil)piridazin-3-il]amina		302,0	B

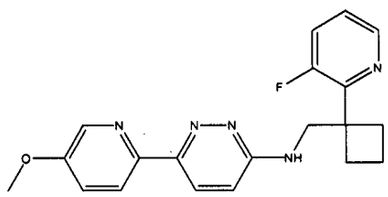
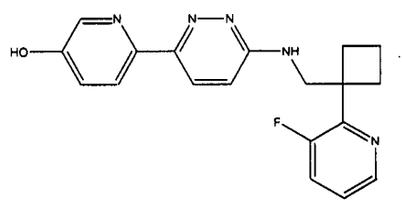
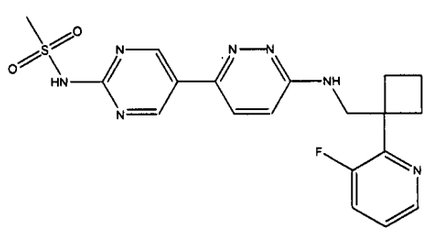
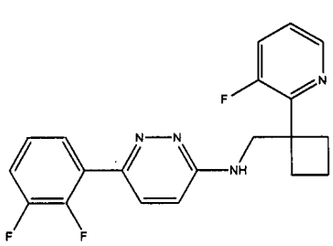
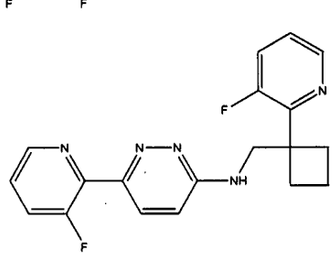
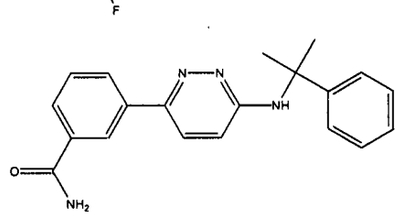
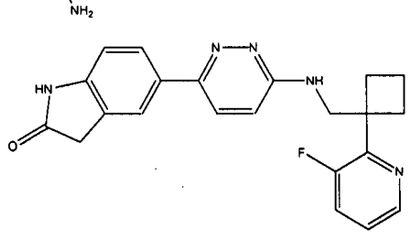
3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)propanoato de etilo		346,0	D
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-carboxamida		366,1	B
(6-etilpiridazin-3-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		274,0	C
[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]metan-1-ol		352,2	B
(terc-butoxi)-N-{[3-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)fenil]metil}carboxamida		451,1	B
{6-[3-(aminometil)fenil]piridazin-3-il}[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina		351,2	B

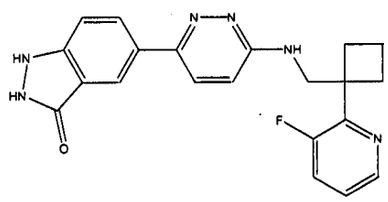
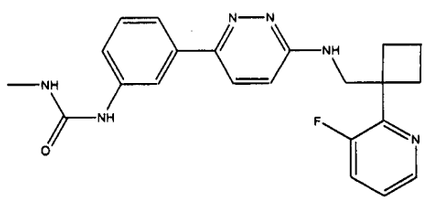
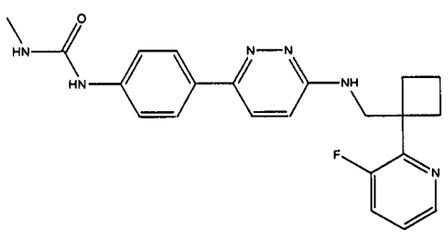
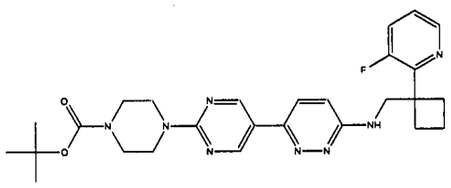
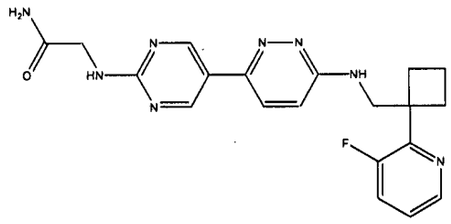
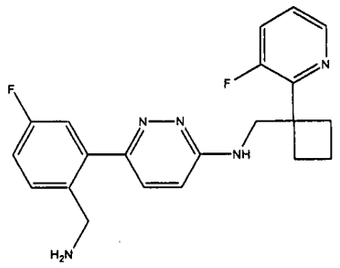
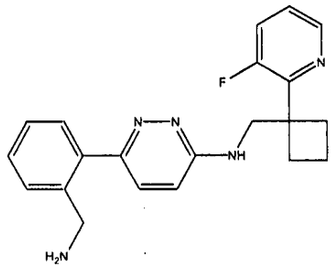
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridazin-3-il}amina		419,1	A
{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}metan-1-ol		365,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(5-metoxi(2-piridil))piridazin-3-il]amina		353,2	B
6-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)piridin-3-ol		339,1	A
[6-(5-amino(2-piridil))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		351,2	A
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](6-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino](1H-indazol-5-il)}piridazin-3-il)amina		459,2	A
[6-(6-amino(3-piridil))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		351,2	A

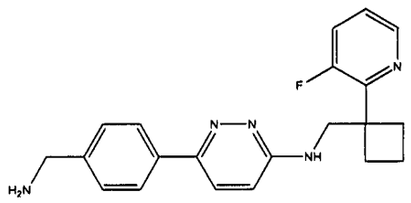
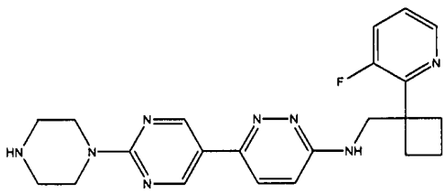
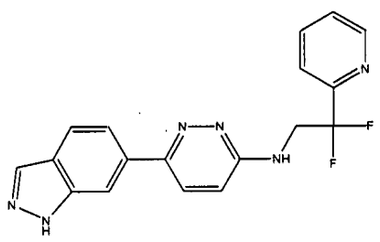
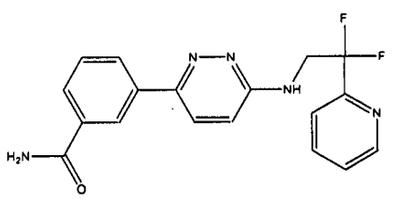
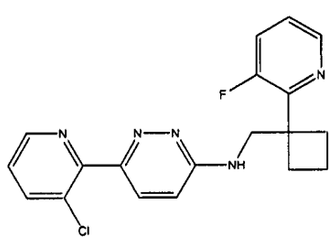
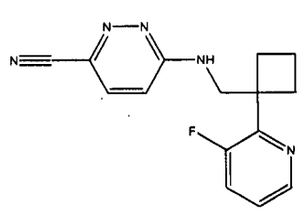
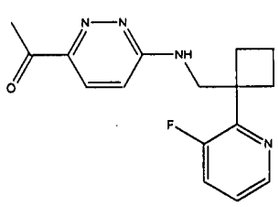
[6-(4-amino-3-fluorofenil)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		368,1	A
(6-benzotriazol-6-ilpiridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		376,1	A
4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indolin-2-ona		390,1	B
(6-benzoimidazol-5-ilpiridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		375,1	A
N-{3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}acetamida		392,2	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(4-morfolin-4-ilfenil)piridazin-3-il]amina		420,2	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(2-metilpirimidin-5-il)piridazin-3-il]amina		351,2	D

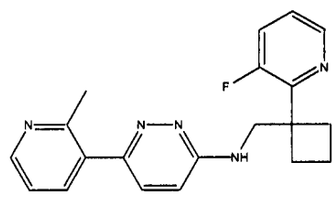
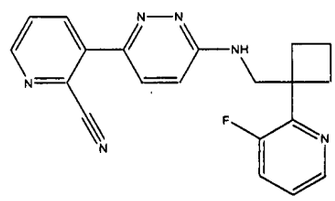
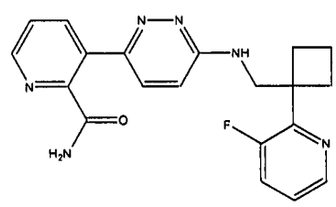
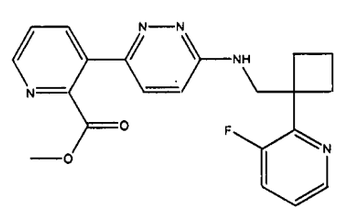
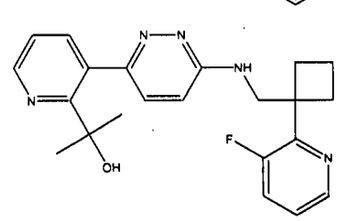
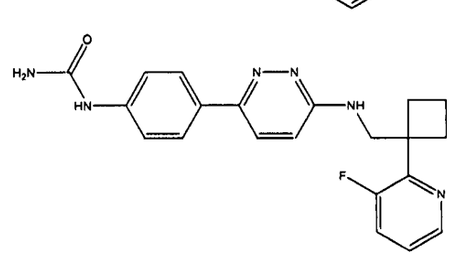
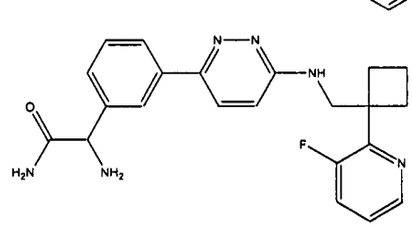
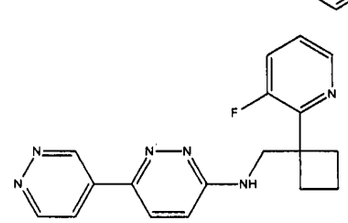
[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1H-indazol-3-il)]dimetilamina		405,2	B
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil][6-(3-{[2-(fenilmetoxi)etil]amino}(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]amina		511,2	A
2-{[5-(6-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1H-indazol-3-il]amino}etan-1-ol		421,2	A
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-pirimidin-2-ilpiridazin-3-il)amina		337,0	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-pirazin-2-ilpiridazin-3-il)amina		337,0	B
6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-carboxilato de etilo		331,0	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]propan-2-ol		317,0	D

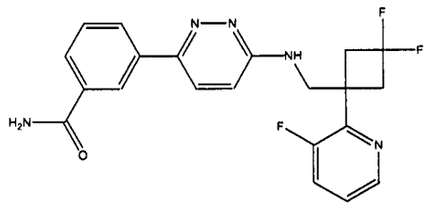
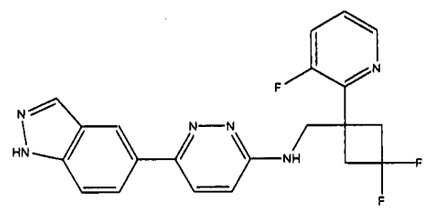
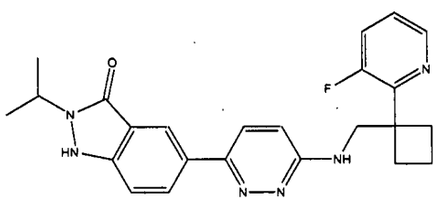
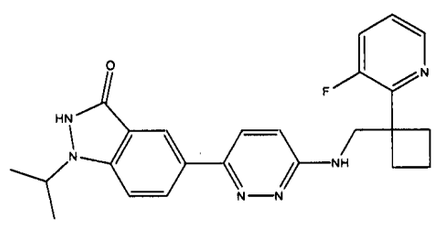
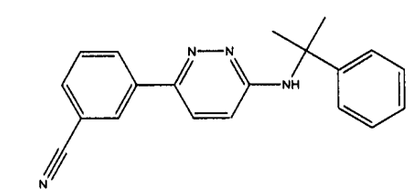
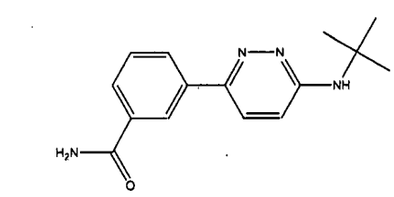
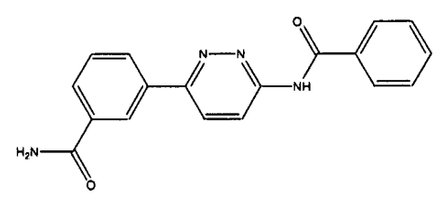
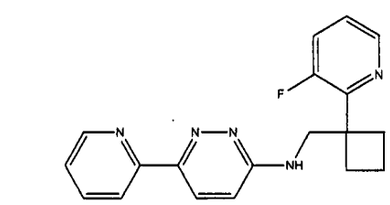
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-fenilpiridazin-3-il)amina		335,1	A
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-vinilpiridazin-3-il)amina		285,1	D
(6-etilpiridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		287,1	D
N-{4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}acetamida		392,2	A
[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		352,1	B
N-{5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}acetamida		394,2	C
N-{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}metoxicarboxamida		410,1	D

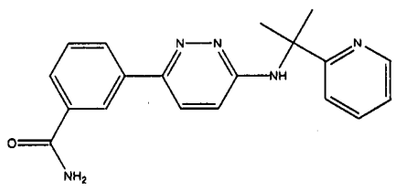
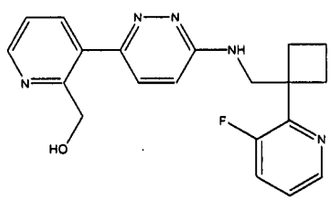
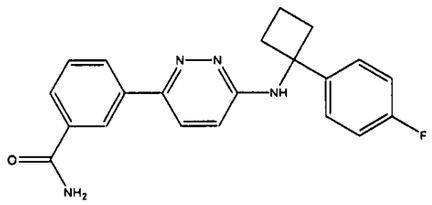
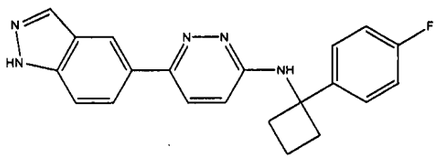
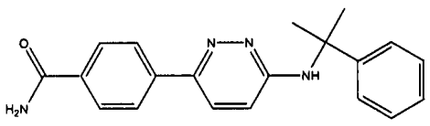
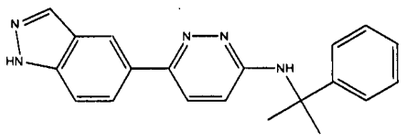
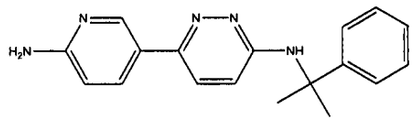
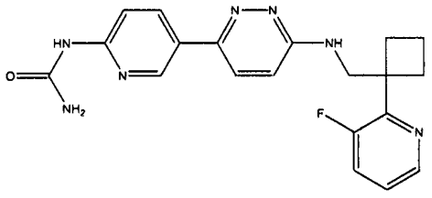
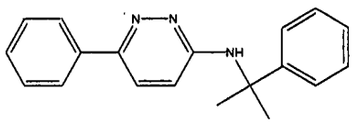
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(5-metoxi(2-piridil))piridazin-3-il]amina		366,2	B
6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]piridin-3-ol		352,1	A
{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}(metilsulfonil)amina		430,0	D
[6-(2,3-difluorofenil)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		371,0	A
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(3-fluoro(2-piridil))piridazin-3-il]amina		354,0	B
3-{6-[(1-metil-1-feniletil)amino]piridazin-3-il}benzamida		333,2	B
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indolin-2-ona		390,1	B

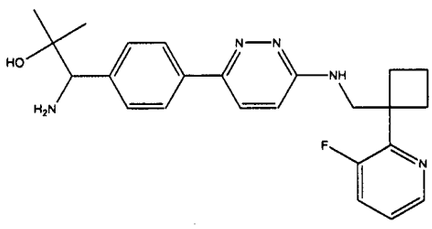
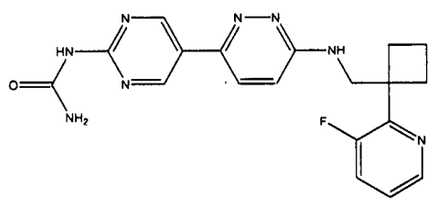
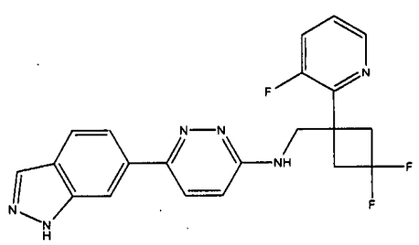
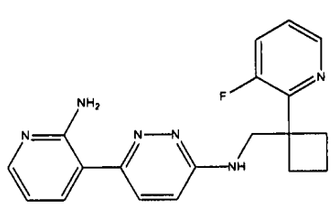
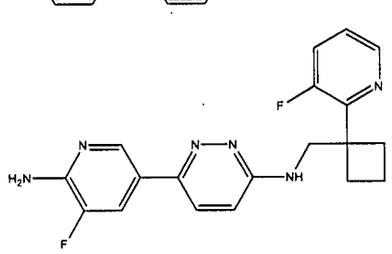
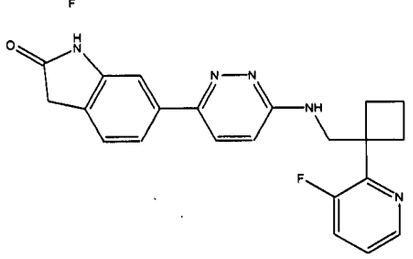
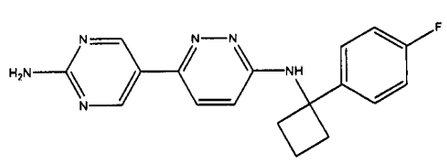
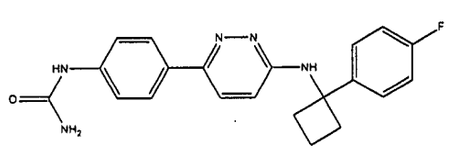
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1H-2-hidroindazol-3-ona		391,1	A
N-{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilamino)carboxamida		407,2	A
N-{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilamino)carboxamida		407,2	A
4-{5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}piperazincarboxilato de terc-butilo		521,3	D
2-({5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}amino)acetamida		409,1	C
{6-[2-(aminometil)-5-fluorofenil]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		382,2	C
{6-[2-(aminometil)fenil]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		364,2	D

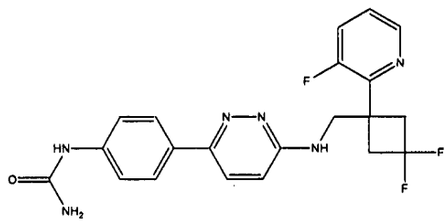
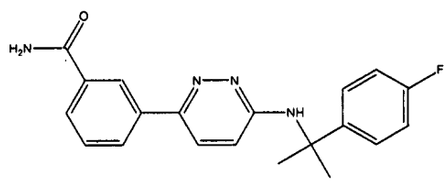
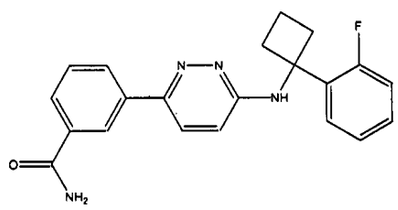
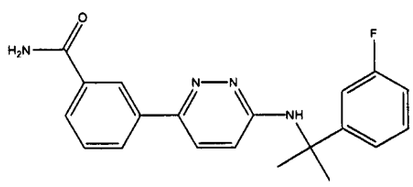
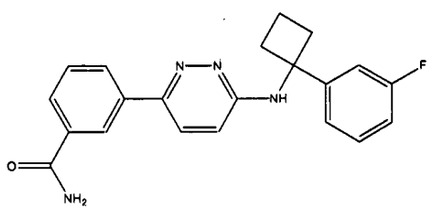
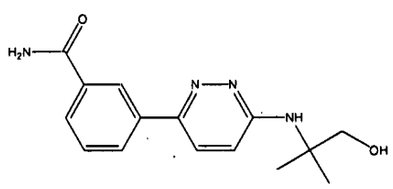
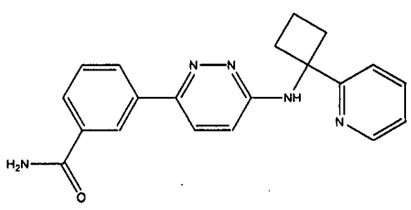
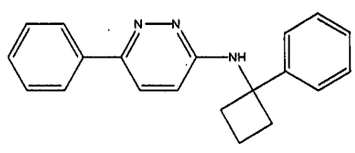
{6-[4-(aminometil)fenil]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		364,2	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(2-piperazinilpirimidin-5-il)piridazin-3-il]amina		421,2	D
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)(2,2-difluoro-2-(2-piridil)etil)amina		353,1	D
3-{6-[(2,2-difluoro-2-(2-piridil)etil)amino]piridazin-3-il}benzamida		356,1	D
[6-(3-cloro(2-piridil))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		370,1	C
6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-carbonitrilo		284,0	D
1-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]etan-1-ona		301,1	D

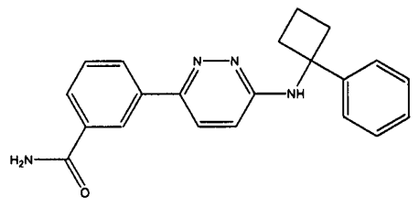
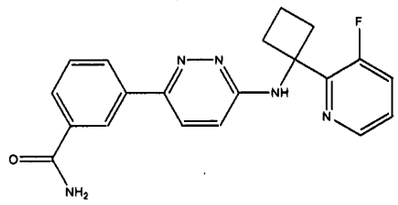
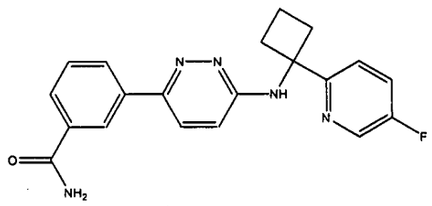
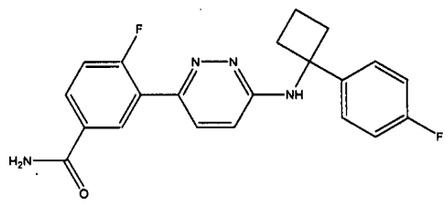
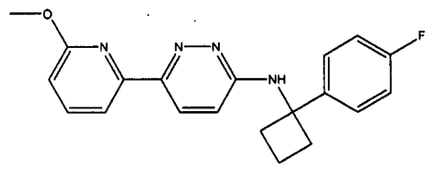
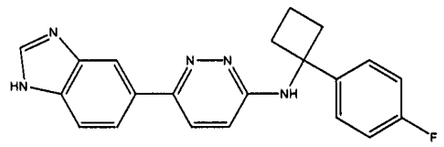
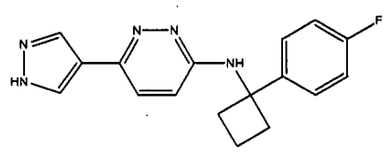
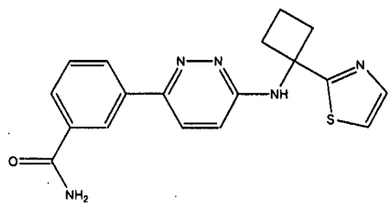
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(2-metil(3-piridil))piridazin-3-il]amina		350,2	C
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]piridin-2-carbonitrilo		361,1	C
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]piridin-2-carboxamida		379,2	C
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]piridin-2-carboxilato de metilo		394,2	C
2-{3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-piridil}propan-2-ol		394,2	D
amino-N-{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}amida		393,0	A
2-amino-2-{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}acetamida		407,0	C
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-piridazin-4-ilpiridazin-3-il)amina		337,2	D

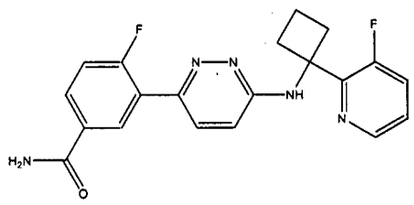
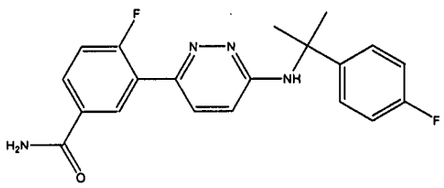
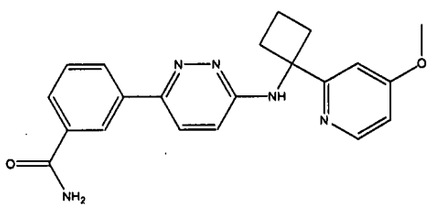
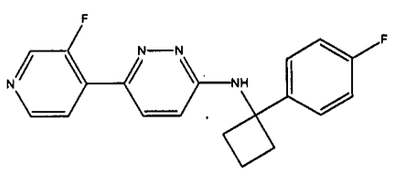
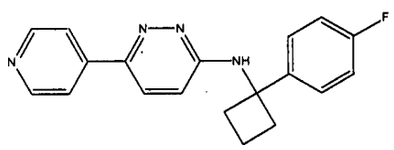
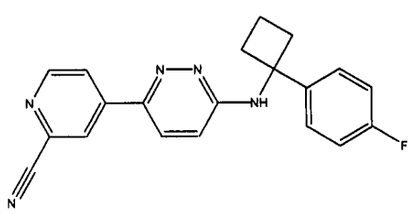
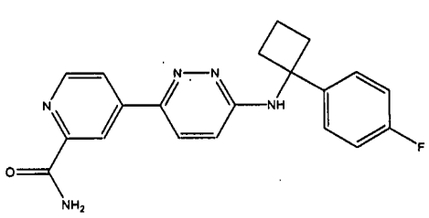
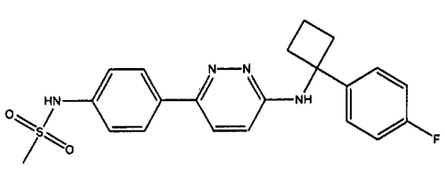
3-[6-({[3,3-difluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		414,0	B
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il){[3,3-difluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		411,0	B
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-(metiletil)-1H-2-hidroindazol-3-ona		433,1	B
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-(metiletil)-1H-2-hidroindazol-3-ona		433,1	C
3-{6-[(1-metil-1-feniletil)amino]piridazin-3-il}bencenocarbonitrilo		315,0	B
3-{6-[(terc-butil)amino]piridazin-3-il}benzamida		271,1	C
3-[6-(fenilcarbonilamino)piridazin-3-il]benzamida		319,1	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-(2-piridil)piridazin-3-il)amina		336,1	B

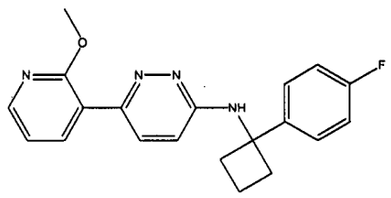
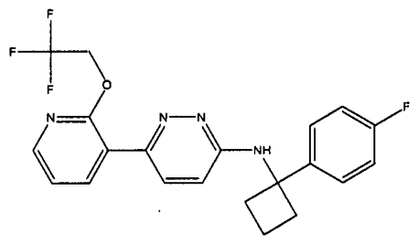
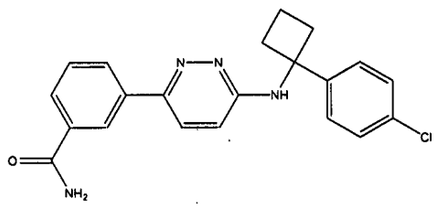
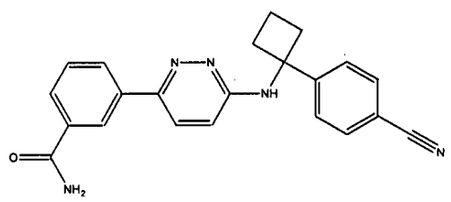
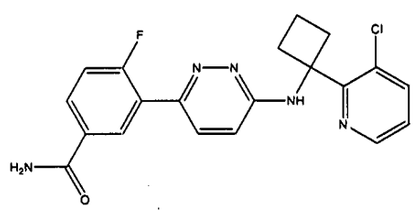
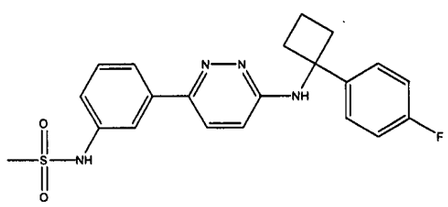
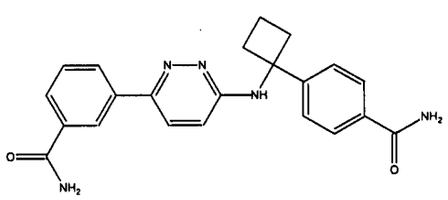
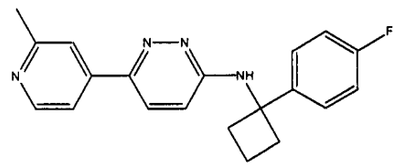
3-{6-[(1-metil-1-(2-piridil)etil)amino]piridazin-3-il}benzamida		334,1	D
{3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-piridil}metan-1-ol		366,2	C
3-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		363,1	A
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)[(4-fluorofenil)ciclobutil]amina		360,1	A
4-{6-[(1-metil-1-feniletil)amino]piridazin-3-il}benzamida		333,1	C
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)(1-metil-1-feniletil)amina		330,2	B
[6-(6-amino(3-piridil))piridazin-3-il](1-metil-1-feniletil)amina		306,2	B
amino-N-{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](2-piridil)}amida		394,2	B
(1-metil-1-feniletil)(6-fenilpiridazin-3-il)amina		290,1	B

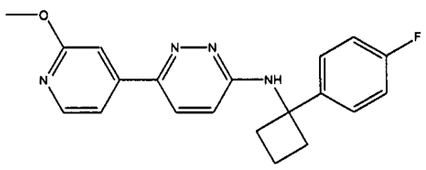
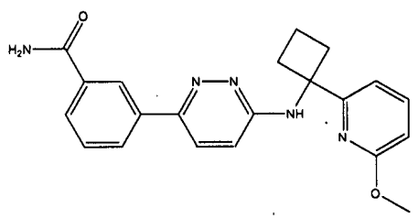
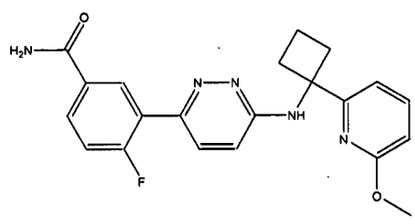
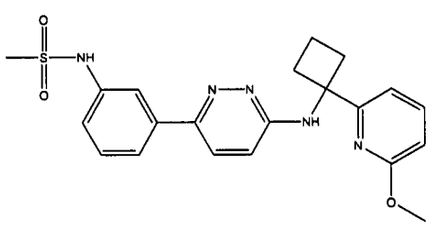
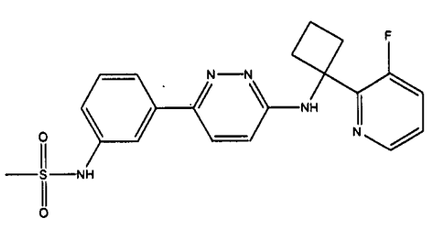
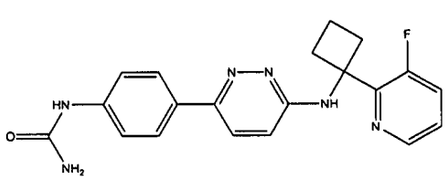
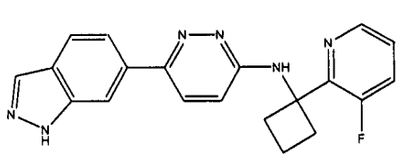
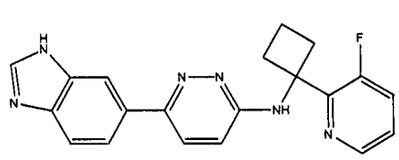
1-amino-1-{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-2-metilpropan-2-ol		422,2	D
amino-N-{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}amida		395,2	D
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il){[3,3-difluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		411,1	B
[6-(2-amino(3-piridil))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		351,1	B
[6-(6-amino-5-fluoro(3-piridil))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		369,1	A
6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indolin-2-ona		390,1	B
[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridazin-3-il][(4-fluorofenil)ciclobutil]amina		337,0	B
amino-N-[4-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]amida		378,2	A

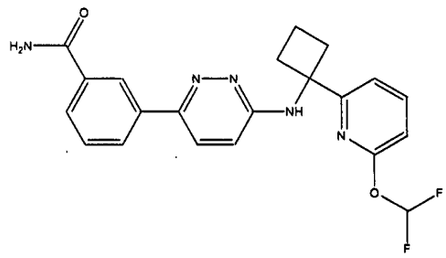
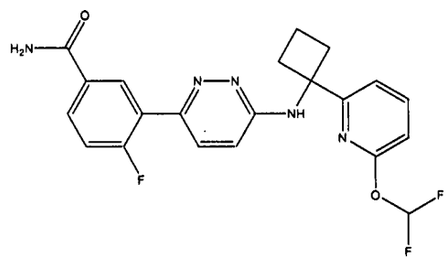
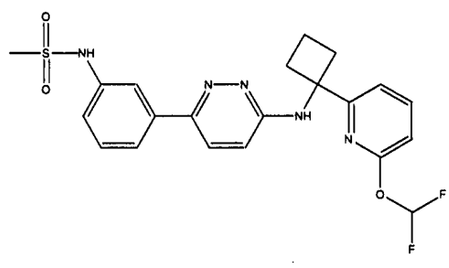
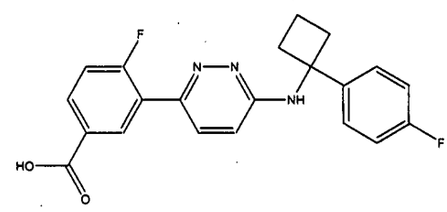
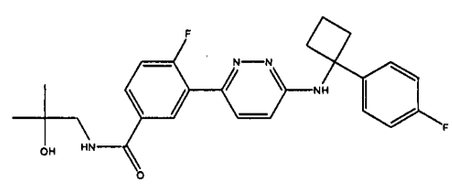
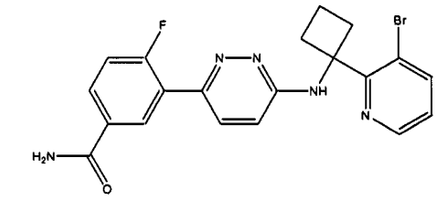
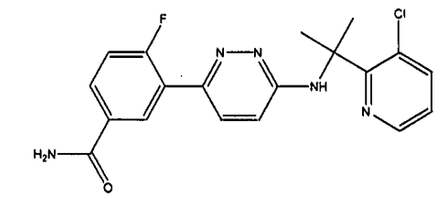
amino-N-{4-[6-({[3,3-difluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}amida		429,0	A
3-(6-{[1-(4-fluorofenil)-isopropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		351,1	B
3-(6-{[(2-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		363,2	A
3-(6-{[1-(3-fluorofenil)-isopropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		351,1	B
3-(6-{[(3-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		363,2	B
3-{6-[(2-hidroxi-terc-butil)amino]piridazin-3-il}benzamida		287,1	D
3-{6-[(2-piridilciclobutil)amino]piridazin-3-il}benzamida		346,1	D
(fenilciclobutil)(6-fenilpiridazin-3-il)amina		302,2	B

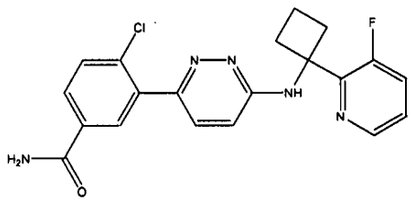
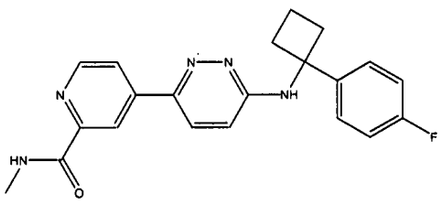
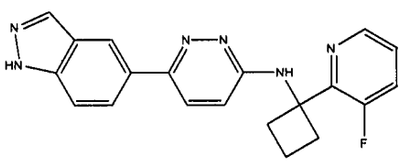
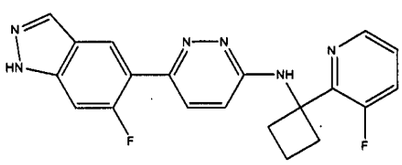
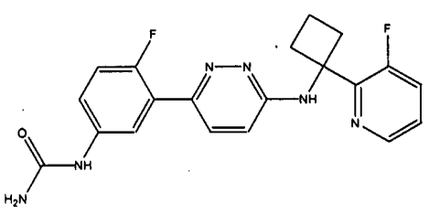
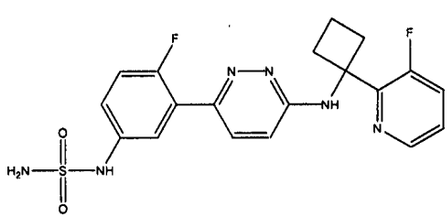
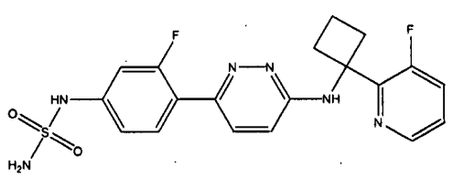
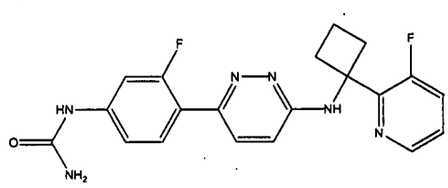
3-{6-[(fenilciclobutil)amino]piridazin-3-il}benzamida		345,1	B
3-(6-{[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		364,1	B
3-(6-{[(5-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		364,1	B
4-fluoro-3-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		381,1	A
[(4-fluorofenil)ciclobutil][6-(6-metoxi(2-piridil))piridazin-3-il]amina		351,1	B
(6-benzoimidazol-5-ilpiridazin-3-il)[(4-fluorofenil)ciclobutil]amina		360,1	A
[(4-fluorofenil)ciclobutil](6-pirazol-4-ilpiridazin-3-il)amina		310,1	B
3-{6-[(1,3-tiazol-2-ilciclobutil)amino]piridazin-3-il}benzamida		352,2	D

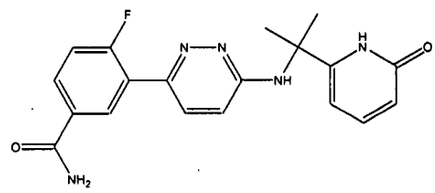
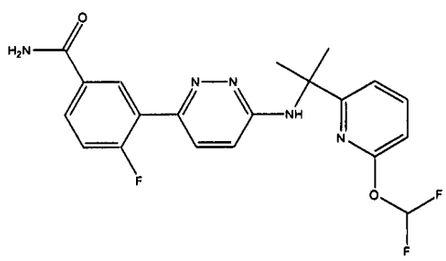
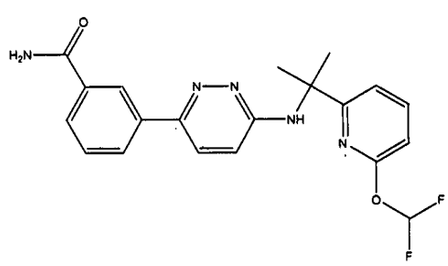
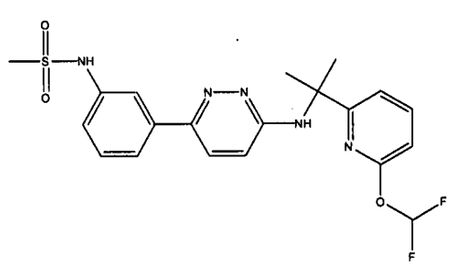
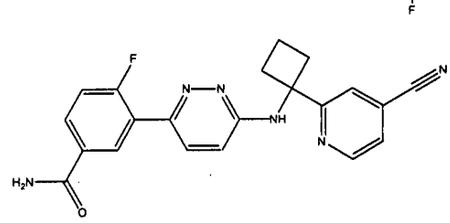
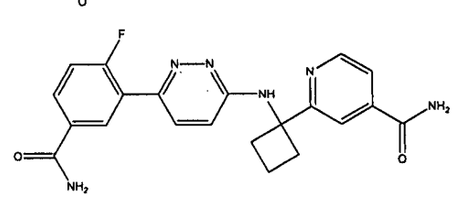
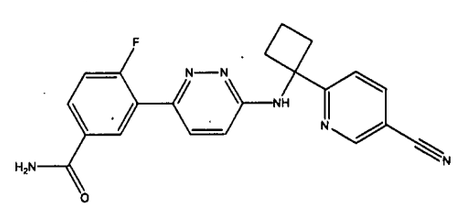
4-fluoro-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		382,1	B
4-fluoro-3-(6-{[1-(4-fluorofenil)-isopropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		369,1	A
3-(6-{[(4-metoxi-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		376,0	D
[6-(3-fluoro(4-piridil))piridazin-3-il][(4-fluorofenil)ciclobutil]amina		339,2	B
[(4-fluorofenil)ciclobutil](6-(4-piridil)piridazin-3-il)amina		321,2	B
4-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-carbonitrilo		346,2	B
4-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)piridin-2-carboxamida		364,2	B
[4-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil](metilsulfonil)amina		413,1	B

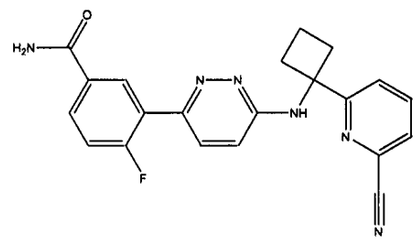
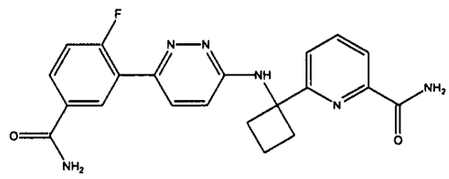
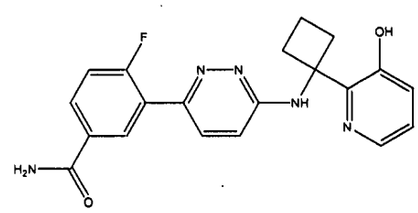
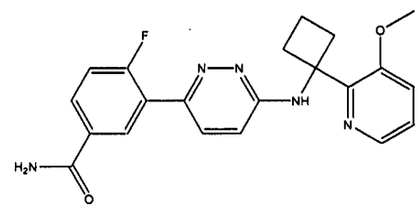
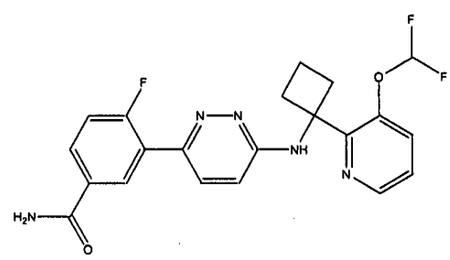
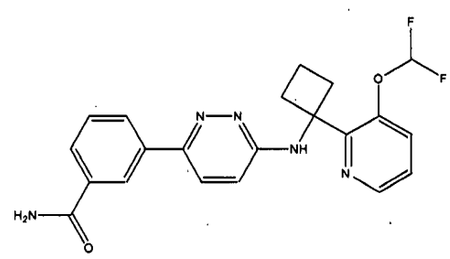
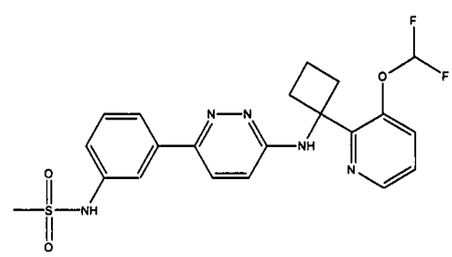
[(4-fluorofenil)ciclobutil][6-(2-metoxi(3-piridil))piridazin-3-il]amina		351,2	A
[(4-fluorofenil)ciclobutil]{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)(3-piridil)]piridazin-3-il}amina		419,2	B
3-(6-{[(4-clorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		379,1	B
3-(6-{[(4-cianofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		370,1	D
3-(6-{[(3-cloro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		398,1	A
[3-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil](metilsulfonil)amina		413,0	A
3-(6-{[(4-carbamoilfenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		388,2	D
[(4-fluorofenil)ciclobutil][6-(2-metil(4-piridil))piridazin-3-il]amina		335,2	B

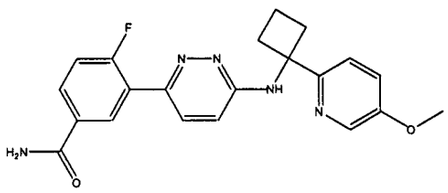
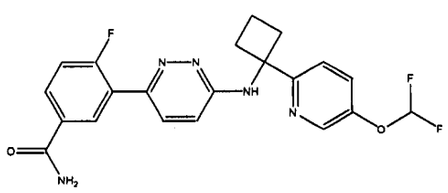
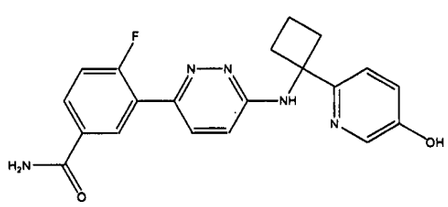
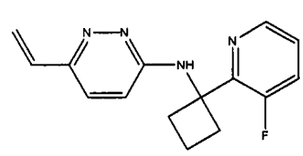
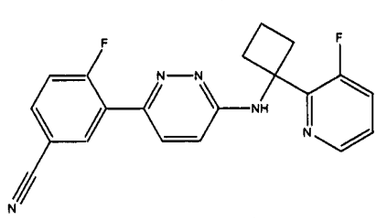
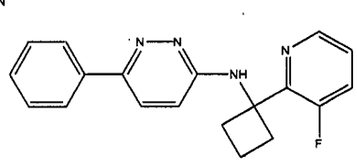
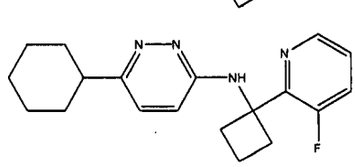
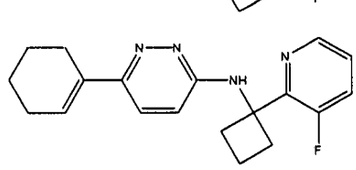
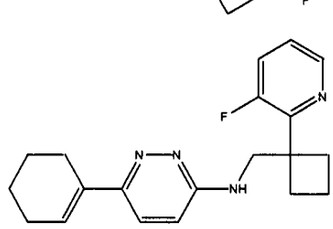
[(4-fluorofenil)ciclobutil][6-(2-metoxi(4-piridil))piridazin-3-il]amina		351,2	B
3-(6-{[(6-metoxi-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		376,1	B
4-fluoro-3-(6-{[(6-metoxi(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		394,1	A
[3-(6-{[(6-metoxi(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil](metilsulfonil)amina		426,1	B
[3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil](metilsulfonil)amina		414,1	B
amino-N-[4-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]amida		379,2	B
(6-(1H-indazol-6-il)piridazin-3-il)[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		361,1	B
(6-benzoimidazol-6-ilpiridazin-3-il)[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		361,2	B

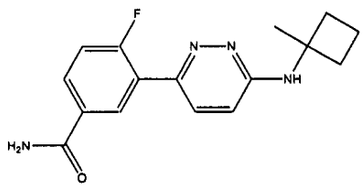
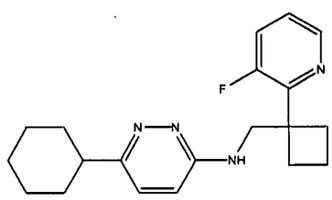
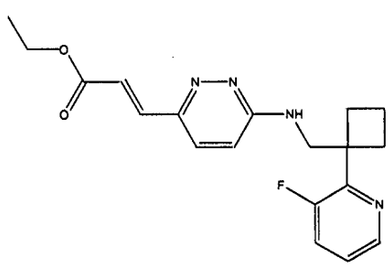
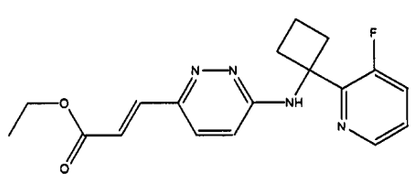
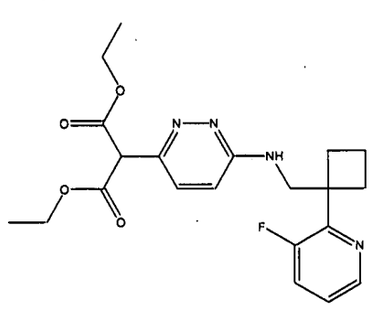
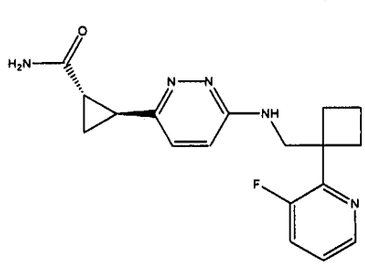
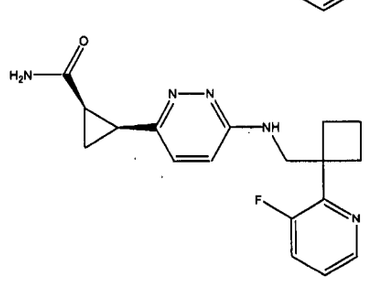
3-[6-({[6-(difluorometoxi)-2-piridil]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]benzamida		412,0	A
3-[6-({[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]-4-fluorobenzamida		430,1	A
{3-[6-({[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilsulfonil)amina		462,1	A
ácido 4-fluoro-3-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzoico		382,2	B
[4-fluoro-3-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)carboxamida		453,2	B
3-(6-{[(3-bromo(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		442,1	A
3-(6-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		386,1	B

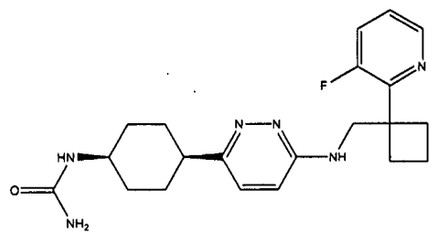
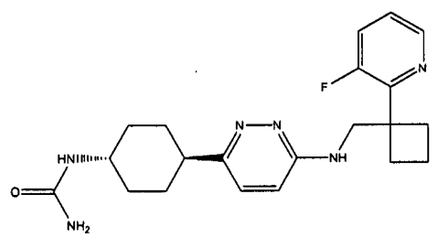
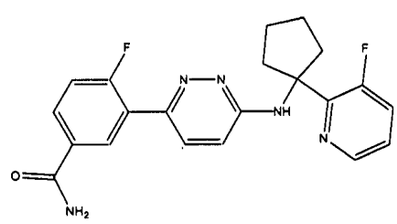
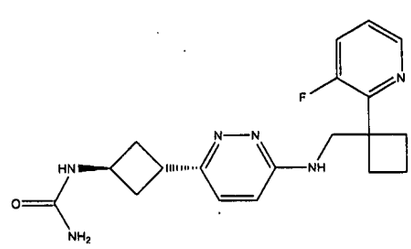
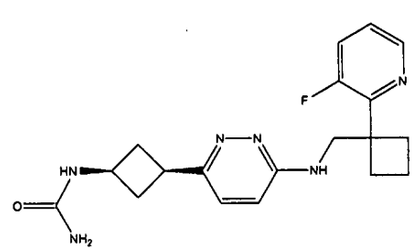
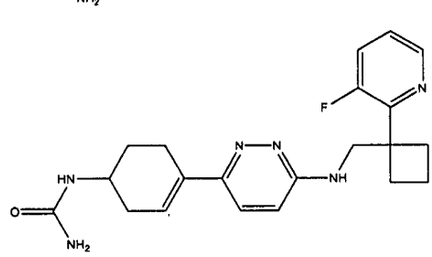
4-cloro-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		398,1	B
[4-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)(2-piridil)]-N-metilcarboxamida		378,2	B
(6-(1H-indazol-5-il)piridazin-3-il)[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		361,1	B
[6-(6-fluoro(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		379,1	B
amino-N-[4-fluoro-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]amida		398,1	B
amino[4-fluoro-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]sulfonamida		433,1	B
amino[3-fluoro-4-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]sulfonamida		433,1	B
amino-N-[3-fluoro-4-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)fenil]amida		397,1	B

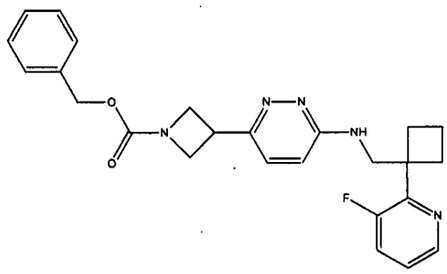
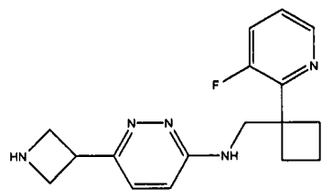
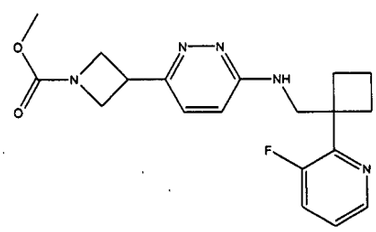
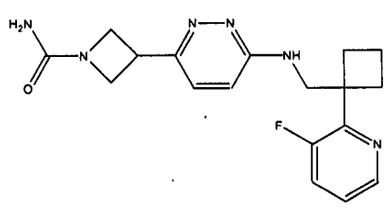
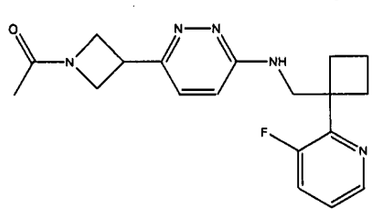
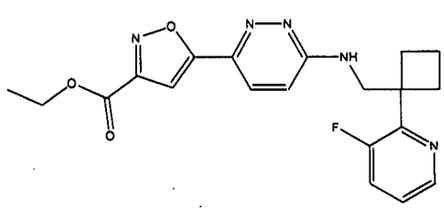
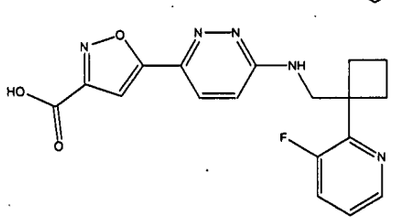
4-fluoro-3-(6-{[1-metil-1-(6-oxo(2-hidropiridil))etil]amino}piridazin-3-il)benzamida		368,2	D
3-[6-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}amino)piridazin-3-il]-4-fluorobenzamida		418,1	A
3-[6-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}amino)piridazin-3-il]benzamida		400,2	B
{3-[6-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilsulfonil)amina		450,1	A
3-(6-{[(4-ciano(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		389,1	D
2-({[6-(3-carbamoil-6-fluorofenil)piridazin-3-il]amino}ciclobutil)piridin-4-carboxamida		407,1	D
3-(6-{[(5-ciano(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		389,2	D

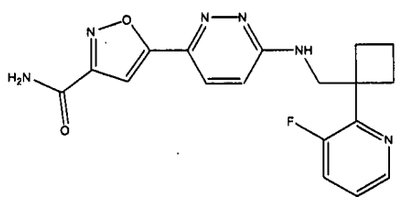
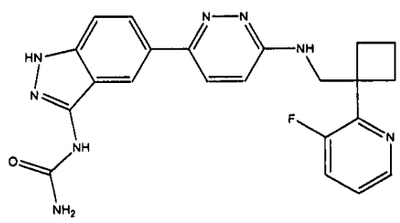
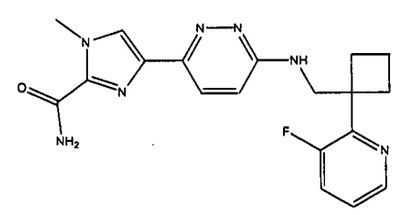
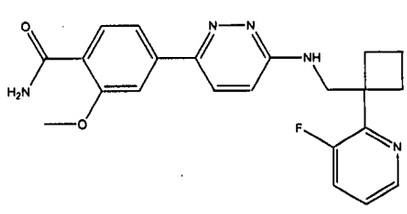
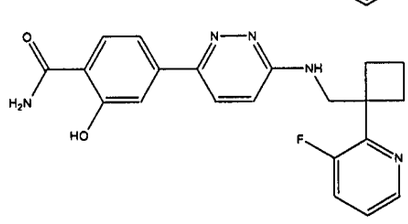
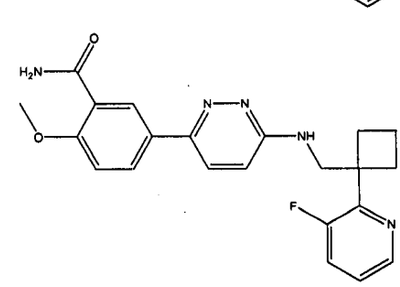
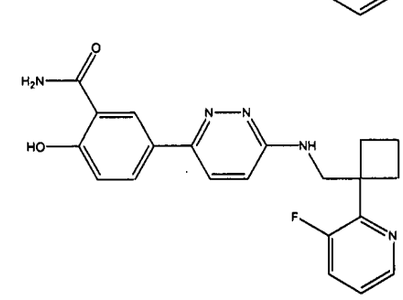
3-(6-{[(6-ciano(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		389,2	B
6-({[6-(3-carbamoil-6-fluorofenil)piridazin-3-il]amino}ciclobutil)piridin-2-carboxamida		407,2	D
4-fluoro-3-(6-{[(3-hidroxi(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		380,2	D
4-fluoro-3-(6-{[(3-metoxi(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		394,2	C
3-[6-({[3-(difluorometoxi)(2-piridil)]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]-4-fluorobenzamida		430,2	C
3-[6-({[3-(difluorometoxi)-2-piridil]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]benzamida		412,2	D
{3-[6-({[3-(difluorometoxi)(2-piridil)]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilsulfonil)amina		462,2	C

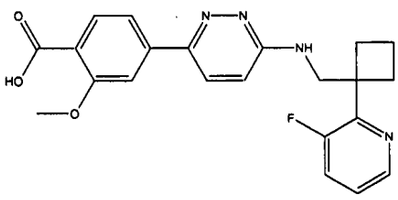
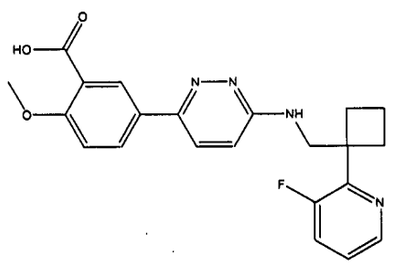
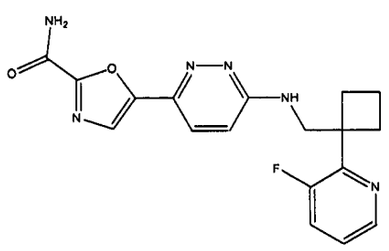
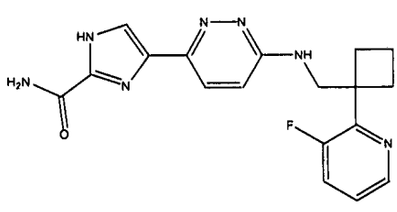
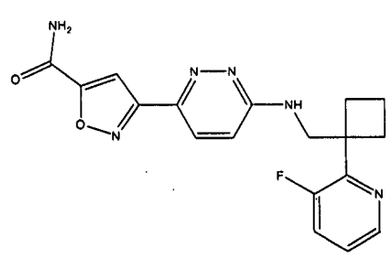
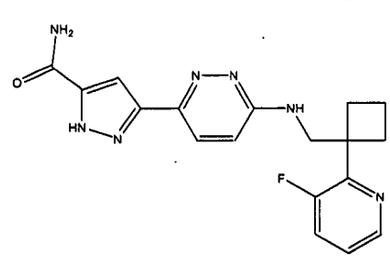
4-fluoro-3-(6-{[(5-metoxi(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		394,2	D
3-[6-({[5-(difluorometoxi)(2-piridil)]ciclobutil}amino)piridazin-3-il]-4-fluorobenzamida		430,1	D
4-fluoro-3-(6-{[(5-hidroxi(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)benzamida		380,1	D
[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil](6-vinilpiridazin-3-il)amina		271,1	D
4-fluoro-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		364,1	B
[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil](6-fenilpiridazin-3-il)amina		321,1	B
(6-ciclohexilpiridazin-3-il)[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		327,2	C
(6-ciclohex-1-enilpiridazin-3-il)[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		325,2	C
(6-ciclohex-1-enilpiridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		339,2	A

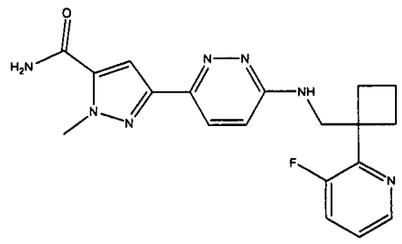
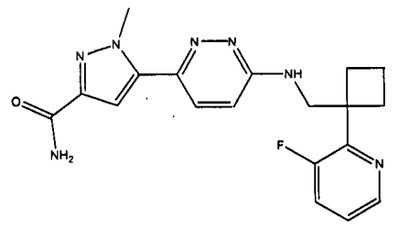
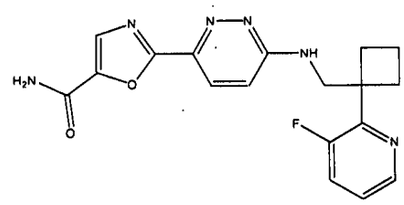
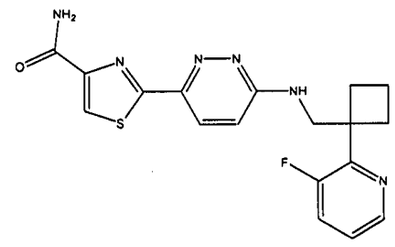
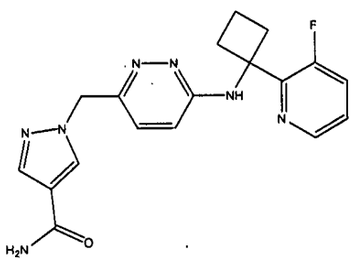
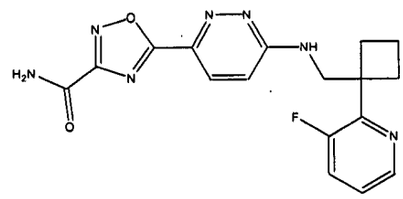
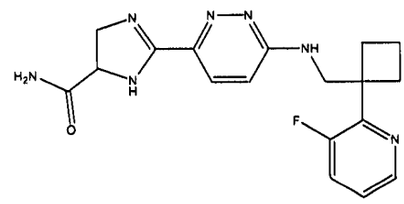
4-fluoro-3-{6-[(metilciclobutil)amino]piridazin-3-il}benzamida		301,1	D
(6-ciclohexilpiridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		341,2	B
(2E)-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]prop-2-enoato de etilo		357,2	D
(2E)-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)prop-2-enoato de etilo		343,1	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]propano-1,3-dioato de dietilo		417,2	D
(1S,2S)-2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclopropanocarboxamida		342,2	D
(2S,1R)-2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclopropanocarboxamida		342,2	D

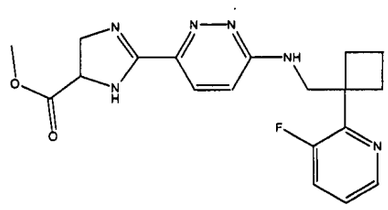
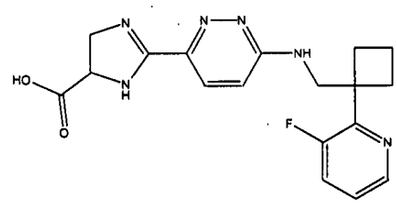
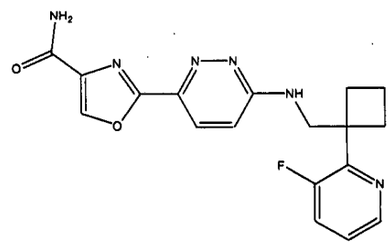
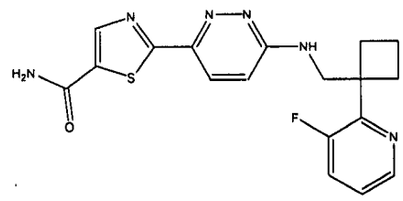
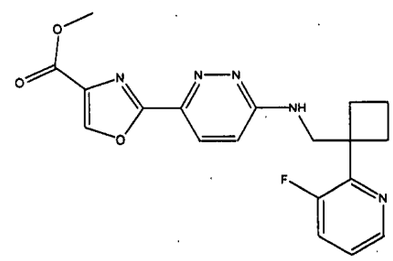
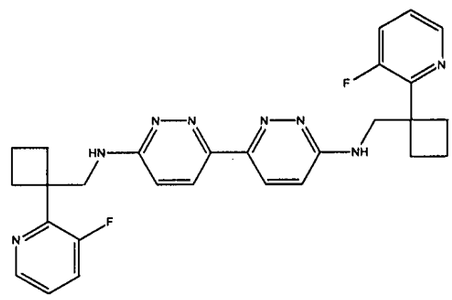
amino-N-{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclohexil}amida		399,3	B
amino-N-{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclohexil}amida		399,2	C
4-fluoro-3-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclopentil]amino}piridazin-3-il)benzamida		396,2	A
amino-N-{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclobutil}amida		371,2	C
amino-N-{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclobutil}amida		371,2	B
amino-N-{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]ciclohex-3-enil}amida		397,2	B

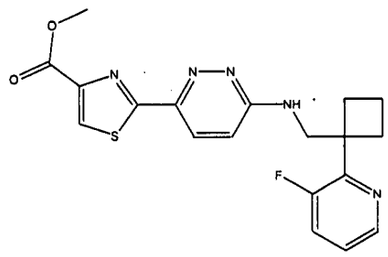
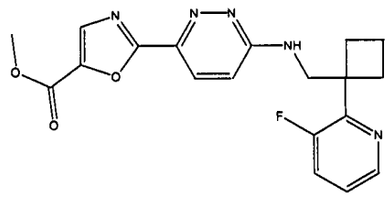
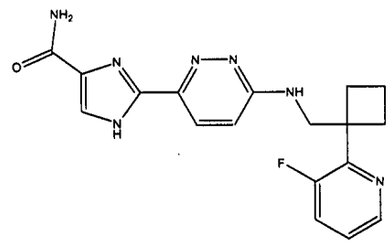
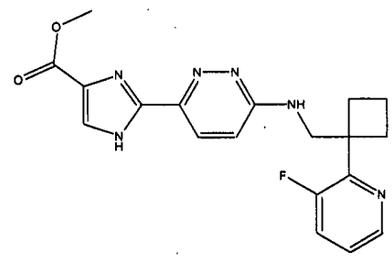
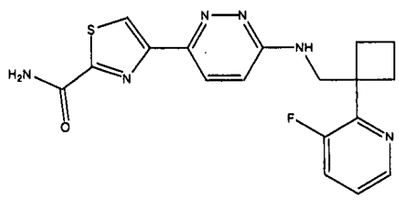
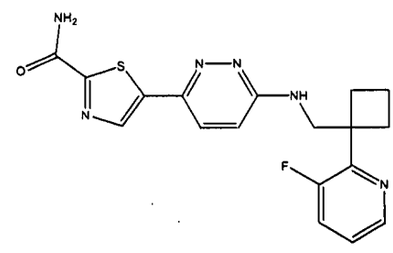
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]azetidincarboxilato de fenilmetilo		448,2	D
(6-azetidin-3-ilpiridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		314,2	D
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]azetidincarboxilato de metilo		372,2	D
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]azetidincarboxamida		357,2	D
1-acetil-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]azetidina		356,2	D
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoxazol-3-carboxilato de etilo		398,2	D
ácido 5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoxazol-3-carboxílico		370,2	D

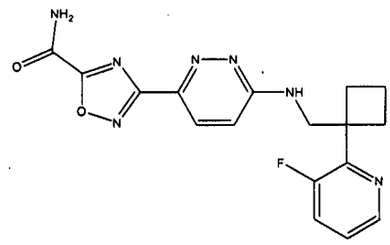
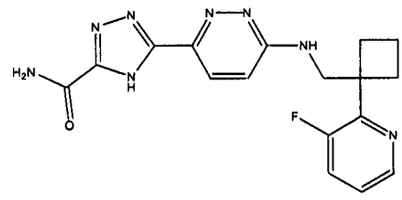
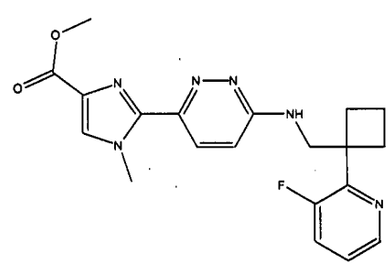
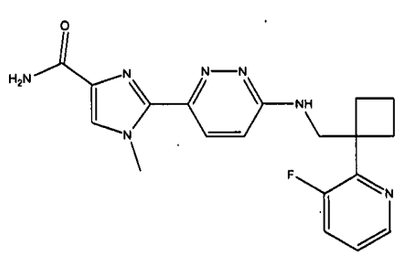
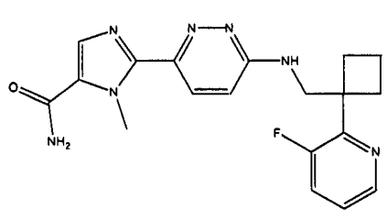
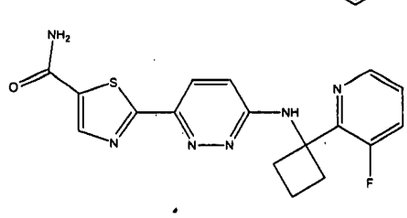
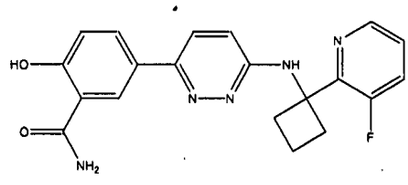
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoxazol-3-carboxamida		369,2	B
amino-N-{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1H-indazol-3-il)}amida		433,3	A
4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-metilimidazol-2-carboxamida		382,3	D
4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibenzamida		408,2	B
4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		394,1	B
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibenzamida		408,2	B
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		394,1	A

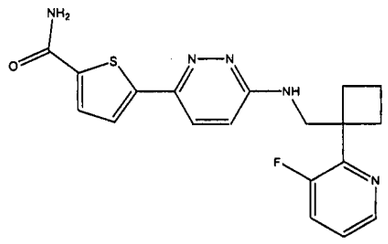
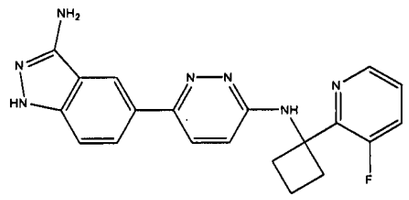
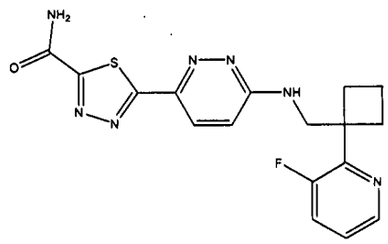
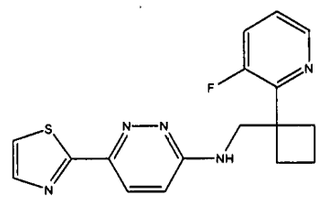
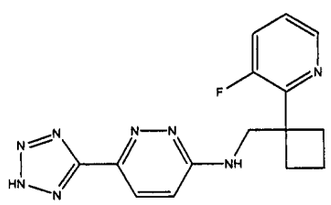
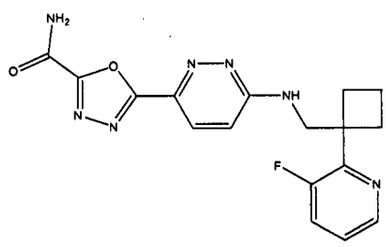
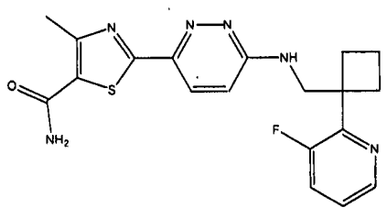
ácido 4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibenzoico		409,2	D
ácido 5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibenzoico		409,2	D
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-oxazol-2-carboxamida		369,2	B
4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazol-2-carboxamida		368,2	C
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoxazol-5-carboxamida		369,2	A
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirazol-5-carboxamida		368,3	B

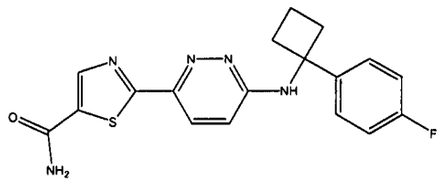
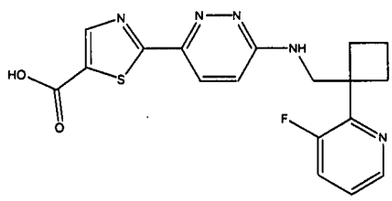
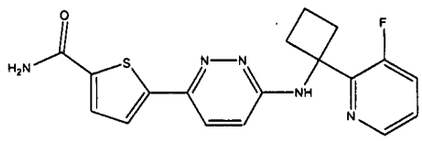
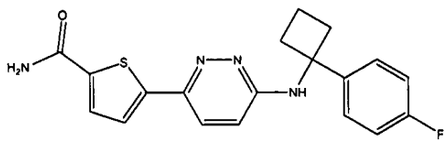
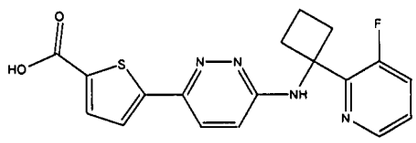
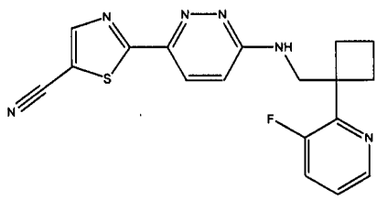
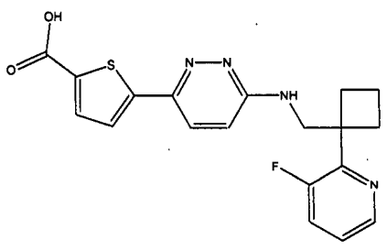
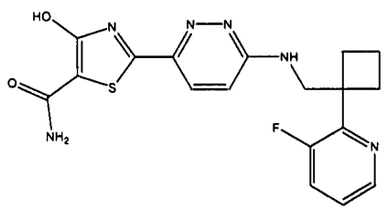
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-metilpirazol-5-carboxamida		382,3	B
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-metilpirazol-3-carboxamida		382,3	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-oxazol-5-carboxamida		369,1	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida		385,1	D
1-[(6-{[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)metil]pirazol-4-carboxamida		368,1	D
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		370,2	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-imidazolin-5-carboxamida		370,3	D

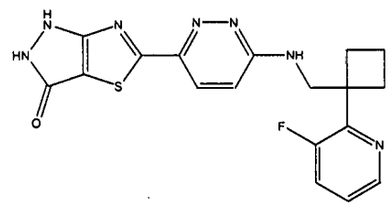
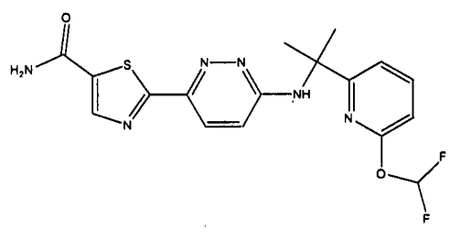
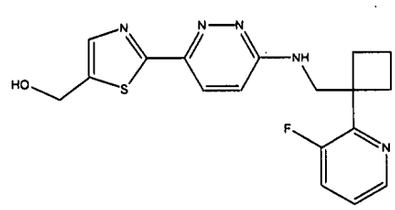
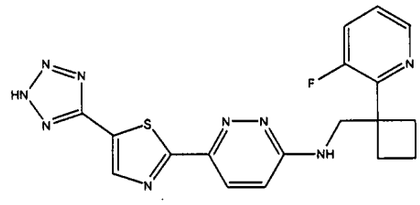
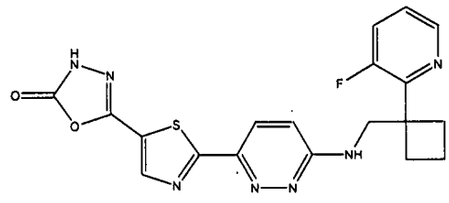
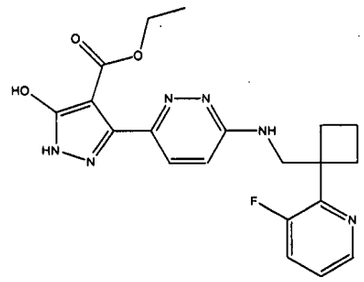
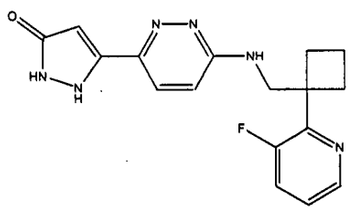
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-imidazolin-5-carboxilato de metilo		385,3	D
ácido 2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-imidazolin-5-carboxílico		371,3	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-oxazol-4-carboxamida		369,2	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida		385,2	A
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo		384,2	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]piridazin-3-il}amina		515,4	D

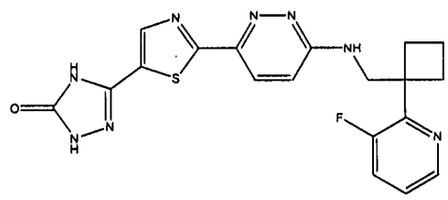
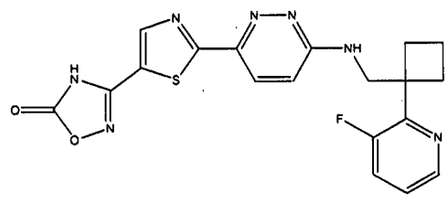
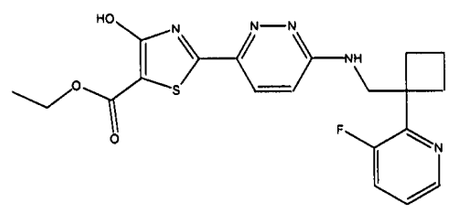
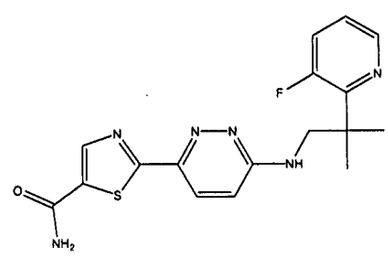
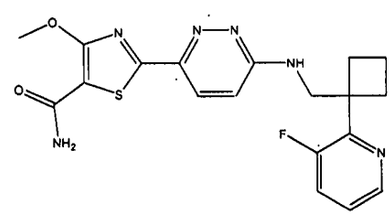
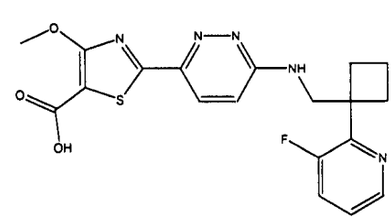
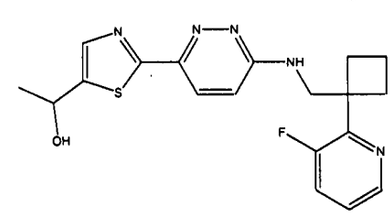
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo		400,2	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo		384,2	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazol-4-carboxamida		368,2	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazol-4-carboxilato de metilo		383,3	D
4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-2-carboxamida		385,2	B
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-2-carboxamida		385,2	B

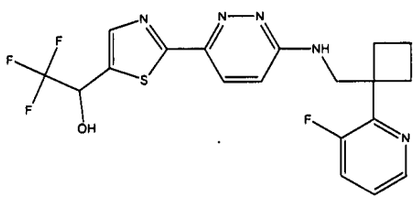
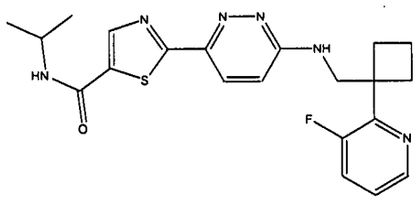
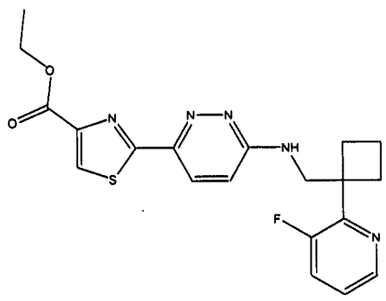
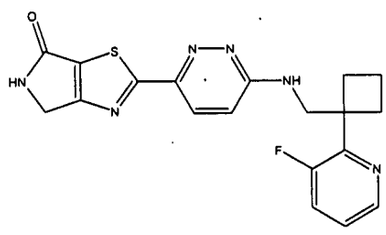
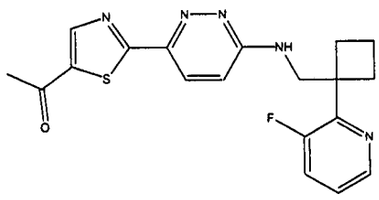
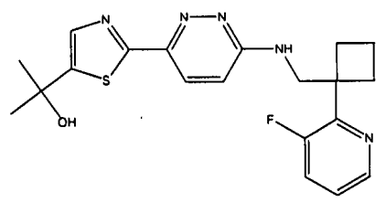
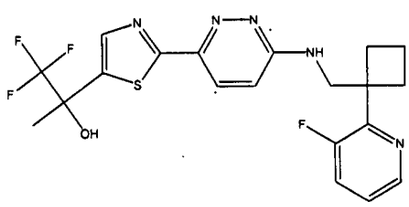
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida		370,1	B
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		369,2	C
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-metilimidazol-4-carboxilato de metilo		397,3	D
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-metilimidazol-4-carboxamida		382,3	D
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1-metilimidazol-5-carboxamida		382,3	B
2-(6-{[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		371,2	B
5-(6-{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-2-hidroxibenzamida		380,1	B

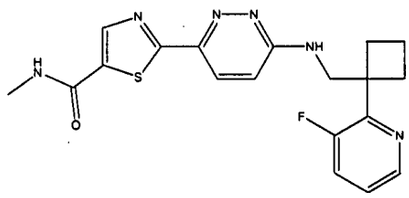
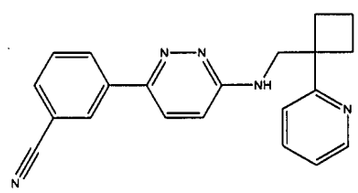
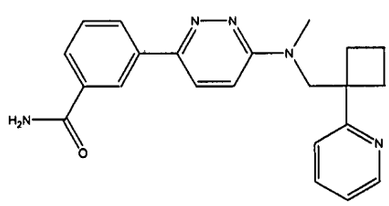
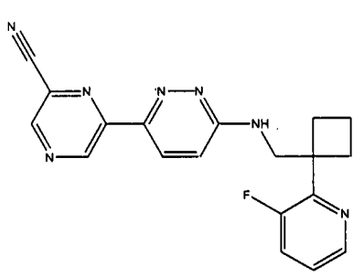
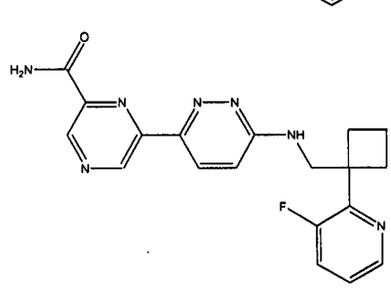
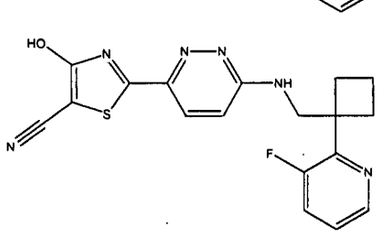
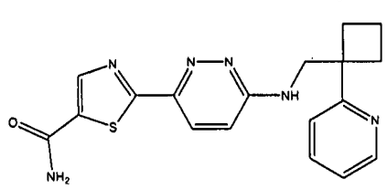
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]tiofeno-2-carboxamida		384,1	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il][(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]amina		376,2	B
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		386,1	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-(1,3-tiazol-2-il)piridazin-3-il)amina		342,1	B
(6-(2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)piridazin-3-il){[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		327,2	D
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		370,2	C
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida		399,2	B

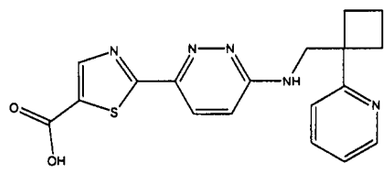
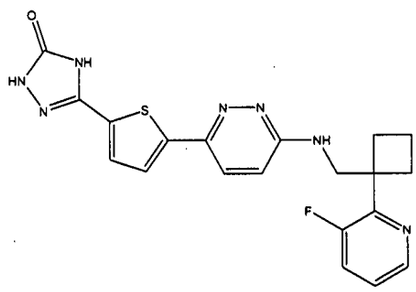
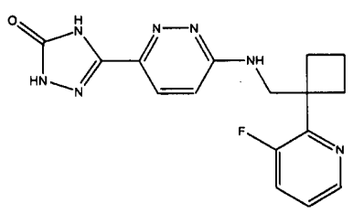
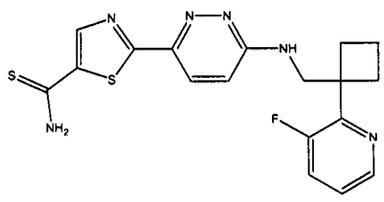
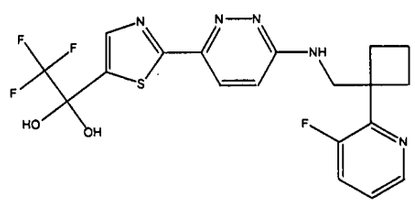
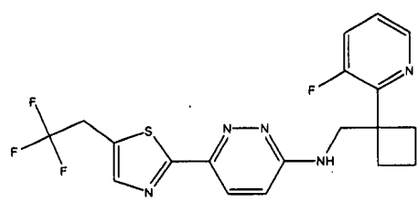
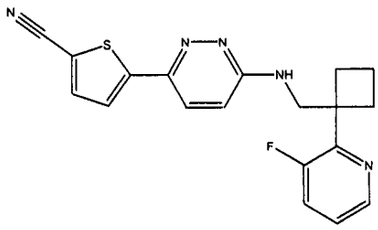
2-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		370,2	B
ácido 2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxílico		386,2	C
5-(6-{[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		370,1	B
5-(6-{[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		369,1	B
ácido 5-(6-{[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino}piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxílico		371,1	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo		367,1	B
ácido 5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]tiofeno-2-carboxílico		385,0	B
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxamida		401,1	B

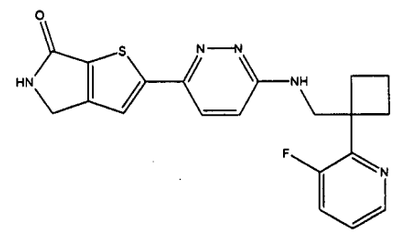
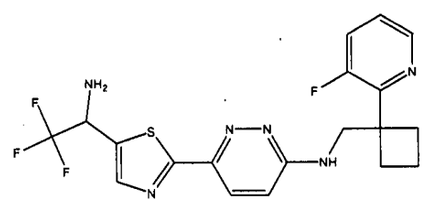
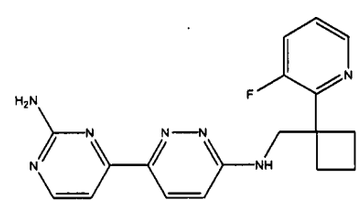
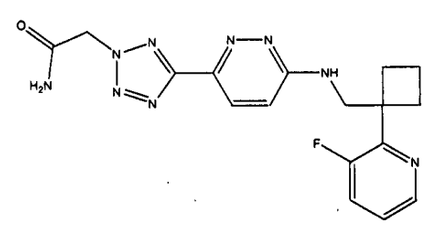
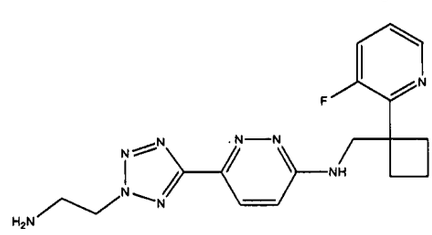
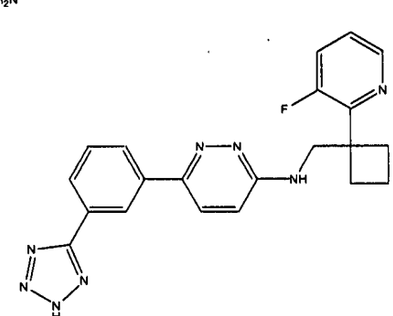
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-3-pirazolino[3,4-d]1,3-tiazol-3-ona		398,3	D
2-[6-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida		407,1	B
{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metan-1-ol		372,2	B
[6-(5-(2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)(1,3-tiazol-2-il))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		410,2	B
5-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}-1,3,4-oxadiazolin-2-ona		426,2	B
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-hidroxipirazol-4-carboxilato de etilo		413,1	D
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-3-pirazolin-5-ona		341,1	B

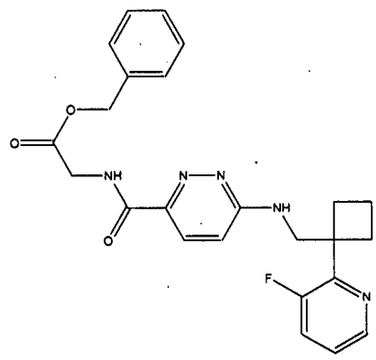
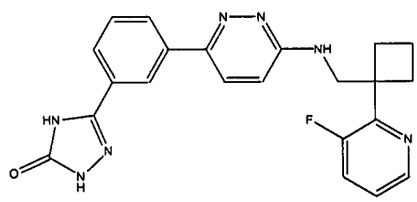
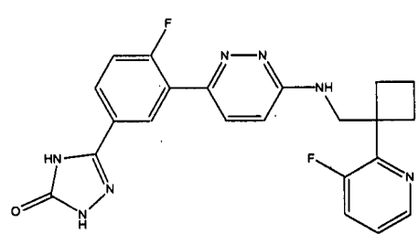
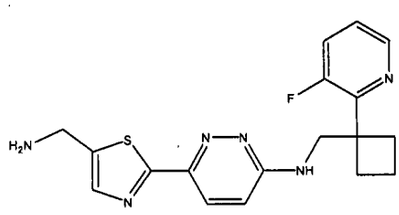
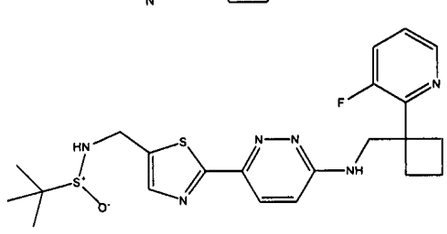
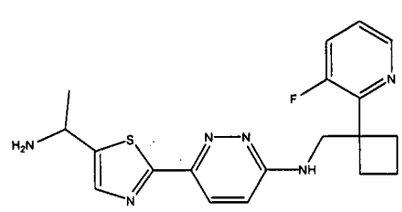
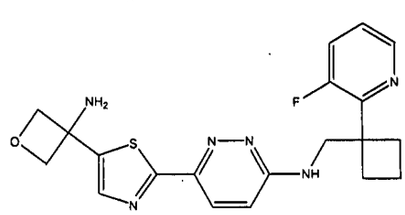
3-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}-1,2,4-triazolin-5-ona		425,2	A
3-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}-1,2,4-oxadiazolin-5-ona		426,2	B
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		430,1	D
2-(6-{[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		373,2	A
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxamida		415,1	A
ácido 2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-metoxi-1,3-tiazol-5-carboxílico		416,2	C
1-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}etan-1-ol		386,2	B

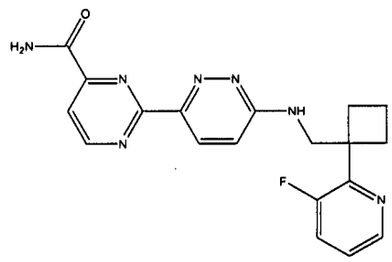
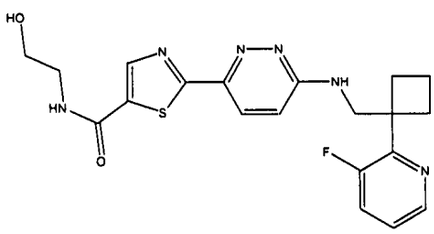
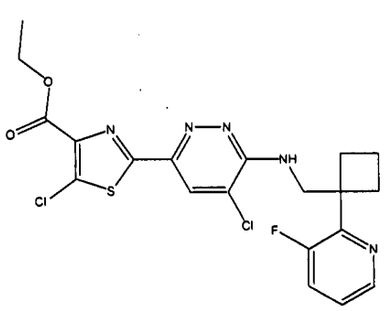
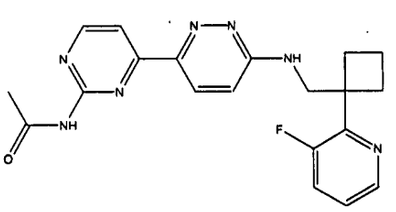
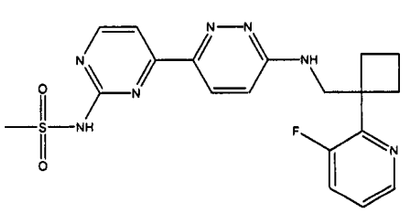
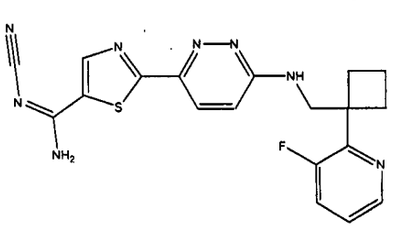
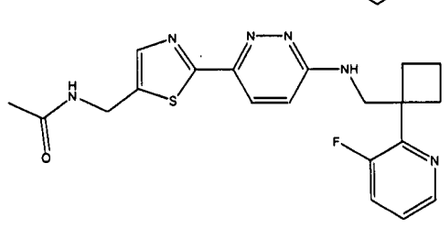
2,2,2-trifluoro-1-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}etan-1-ol		440,2	B
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-(metiletil)carboxamida		427,3	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo		514,0	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-3-pirrolino[3,4-d]1,3-tiazol-6-ona		396,1	B
1-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}etan-1-ona		384,2	C
2-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}propan-2-ol		400,3	C
1,1,1-trifluoro-2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}propan-2-ol		454,2	C

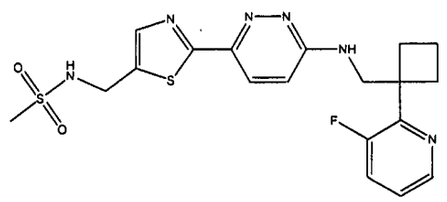
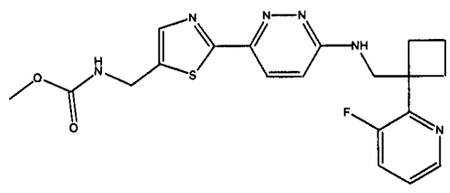
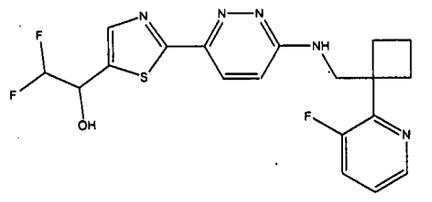
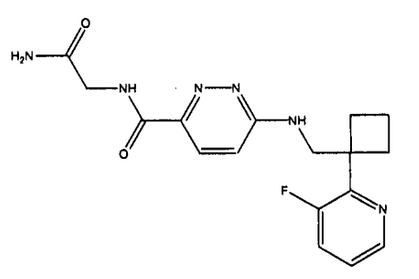
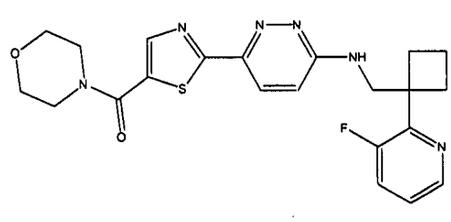
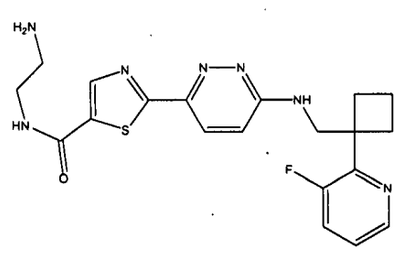
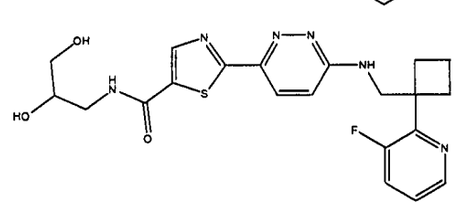
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-metilcarboxamida		399,3	A
3-(6-{[(2-piridilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		342,1	B
3-(6-{metil[(2-piridilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzamida		374,2	D
6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirazin-2-carbonitrilo		362,1	B
6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirazin-2-carboxamida		380,2	C
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-carbonitrilo		383,1	D
2-(6-{[(2-piridilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		367,1	A

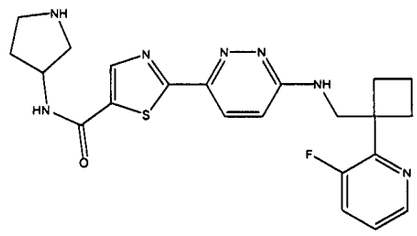
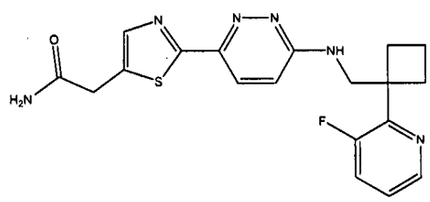
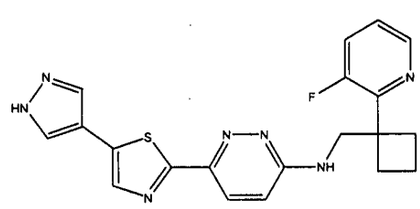
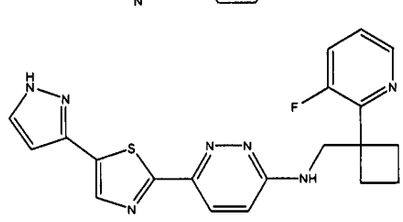
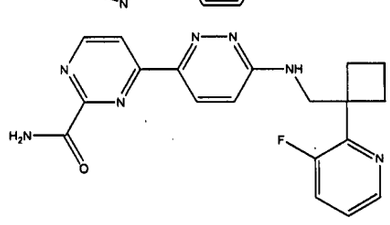
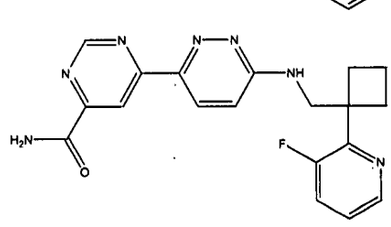
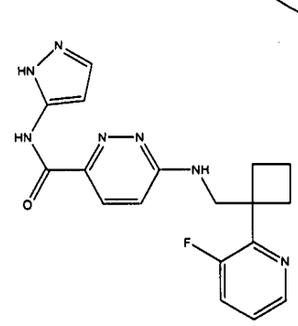
ácido 2-(6-{[(2-piridilciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico		368,1	C
3-{5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-tienil}-1,2,4-triazolin-5-ona		424,1	A
3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,2,4-triazolin-5-ona		342,2	C
amino{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metano-1-tiona		401,2	A
2,2,2-trifluoro-1-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}etano-1,1-diol		456,2	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[5-(2,2,2-trifluoroetil)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}amina		424,2	B
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]tiofeno-2-carbonitrilo		366,2	B

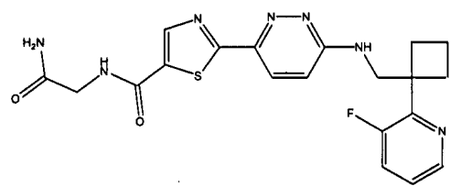
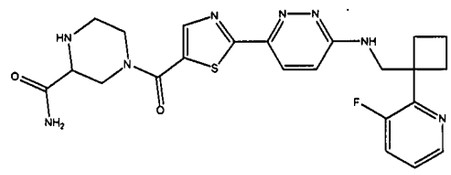
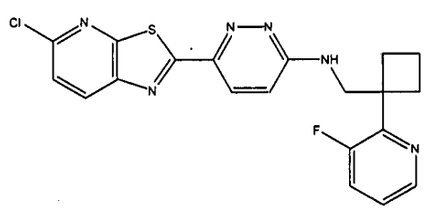
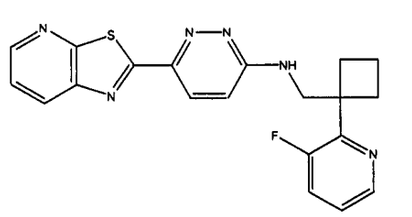
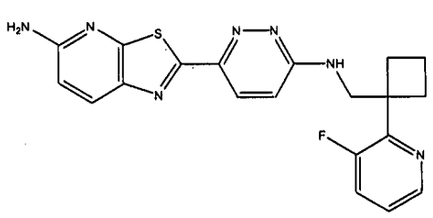
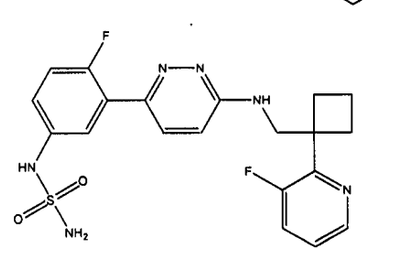
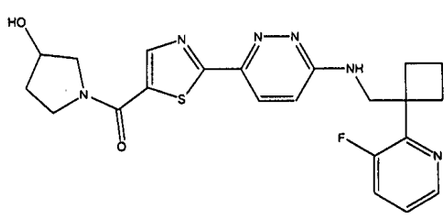
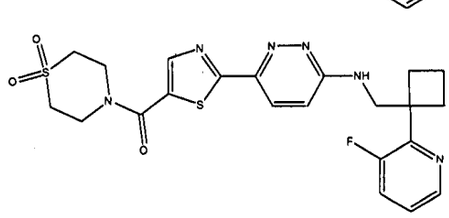
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]tiofeno[2,3-c]3-pirrolin-6-ona		396,2	B
{6-[5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		439,2	B
[6-(2-aminopirimidin-4-il)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		352,3	B
2-{5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,2,3,4-tetraazol-2-il}acetamida		384,3	D
{6-[2-(2-aminoetil)(1,2,3,4-tetraazol-5-il)]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		370,3	D
[6-(3-(2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		403,1	A

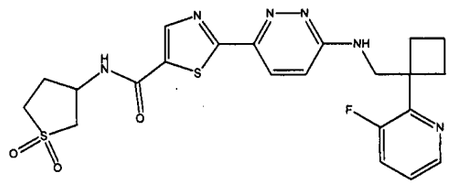
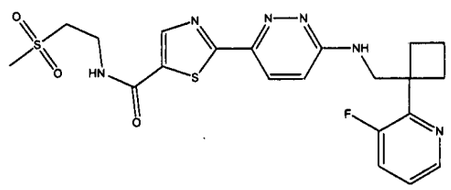
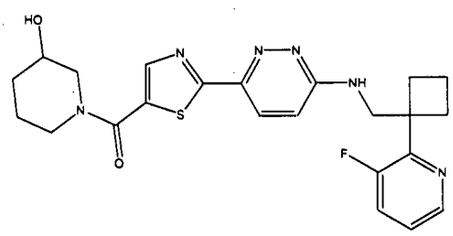
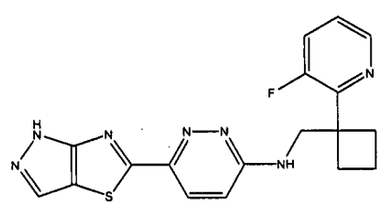
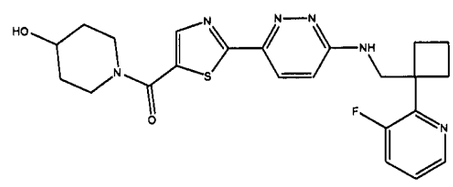
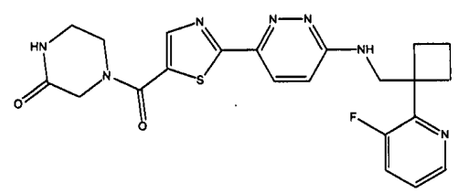
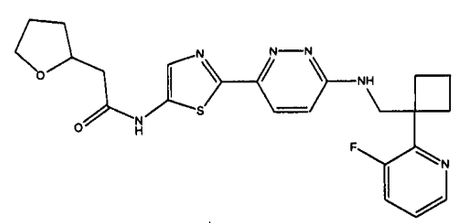
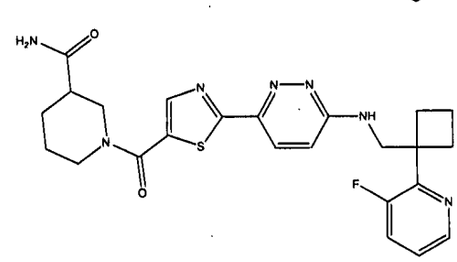
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}acetato de fenilmetilo		450,1	D
3-{3-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-1,2,4-triazolin-5-ona		418,3	B
3-{4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-1,2,4-triazolin-5-ona		436,3	A
{6-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		371,3	B
N-((2-(6-((1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)piridazin-3-il)tiazol-5-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida		475,3	B
{6-[5-(aminoetil)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		385,3	B
{6-[5-(3-aminooxetan-3-il)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		413,2	D

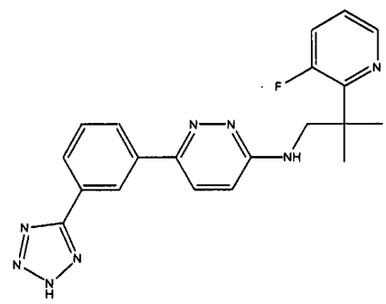
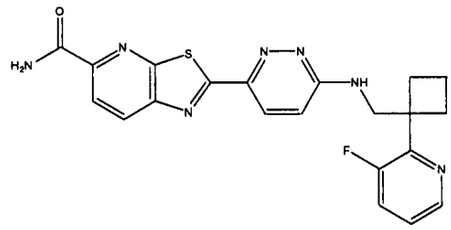
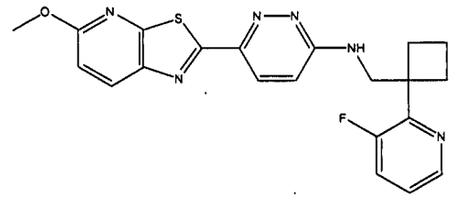
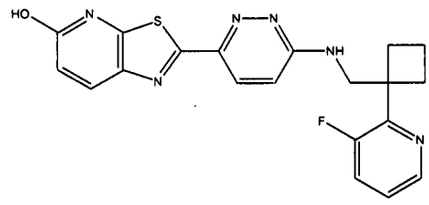
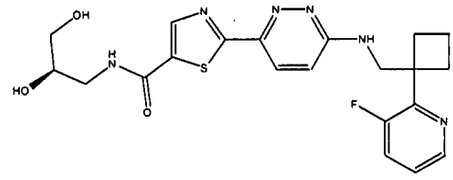
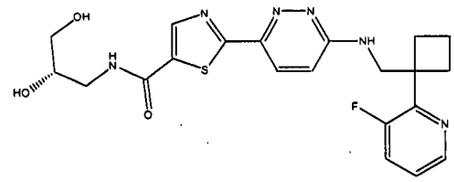
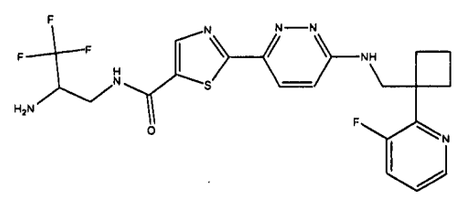
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidina-4-carboxamida		380,3	A
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-(2-hidroxietil)carboxamida		429,2	A
5-cloro-2-[5-cloro-6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo		482,2	D
N-{4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}acetamida		394,3	C
{4-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidin-2-il}(metilsulfonil)amina		430,3	D
(2E)-3-amino-3-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-2-azaprop-2-enonitrilo		409,1	B
N-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)acetamida		413,3	A

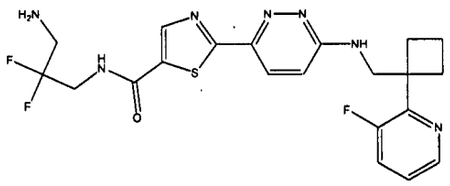
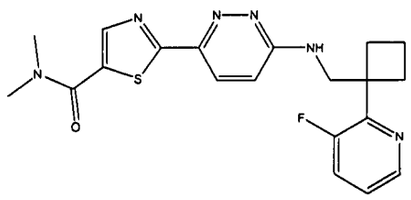
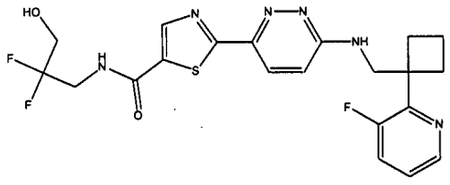
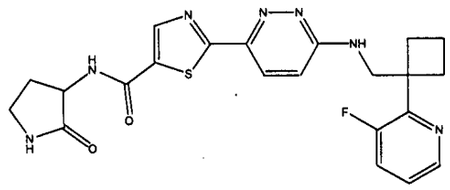
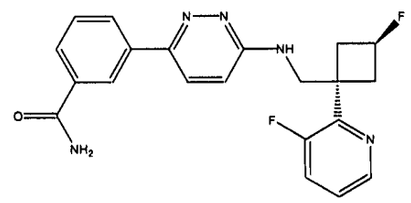
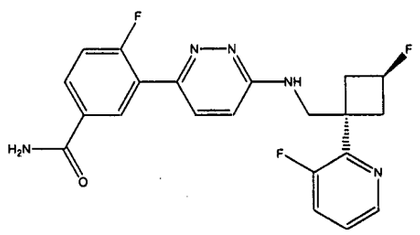
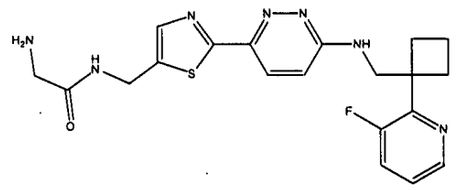
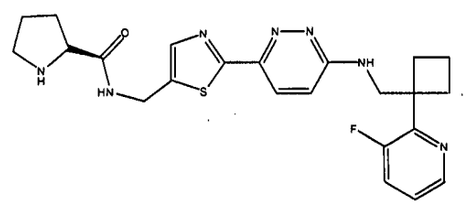
({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)(metilsulfonil)amina		449,2	B
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)metoxicarboxamida		429,2	B
2,2-difluoro-1-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}etan-1-ol		422,2	B
N-(carbamoilmetil)[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		359,1 441,3	D
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)morfolin-4-il cetona		455,3	C
N-(2-aminoetil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		428,4	A
N-(2,3-dihidroxipropil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		459,3	A

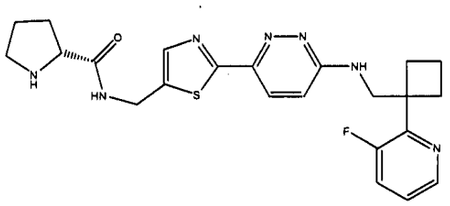
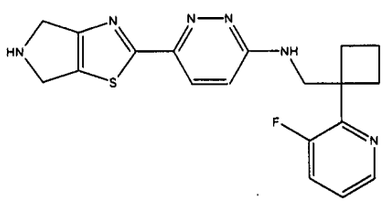
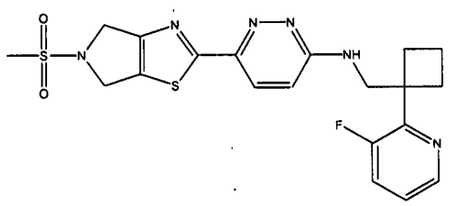
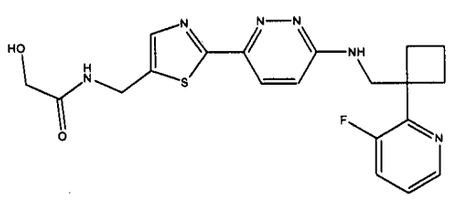
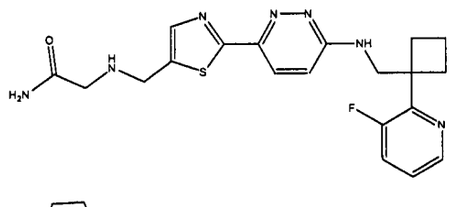
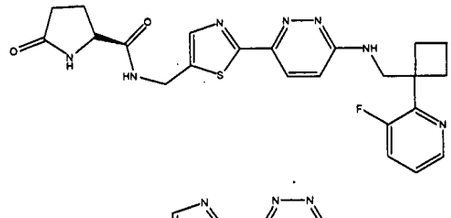
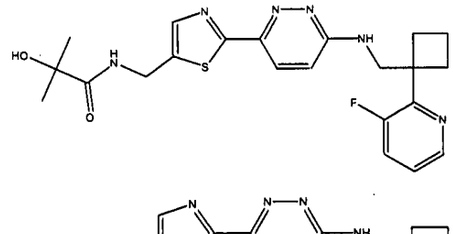
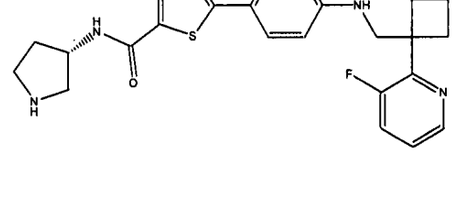
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-pirrolidin-3-ilcarboxamida		454,3	A
2-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida		399,3	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(5-pirazol-4-il(1,3-tiazol-2-il))piridazin-3-il]amina		408,3	A
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(5-pirazol-3-il(1,3-tiazol-2-il))piridazin-3-il]amina		408,3	A
4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidina-2-carboxamida		380,3	D
6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]pirimidina-4-carboxamida		380,3	B
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-pirazol-5-ilcarboxamida		368,1	B

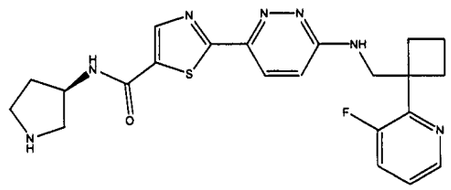
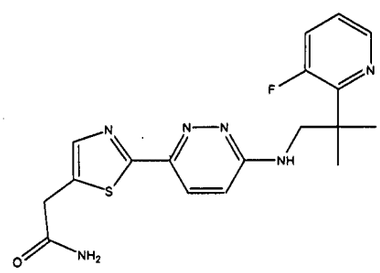
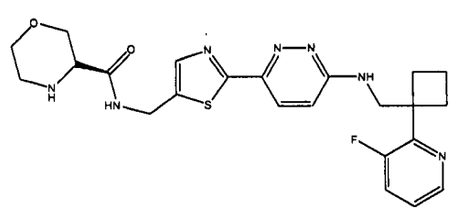
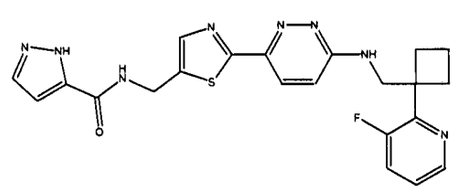
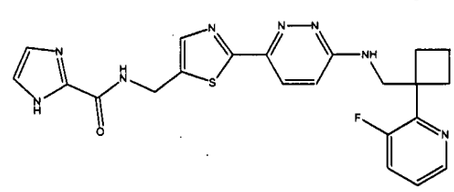
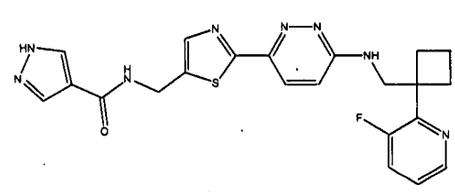
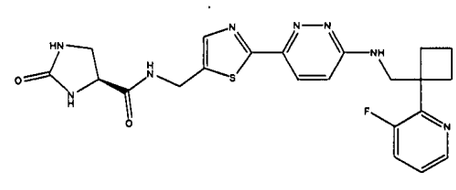
N-(carbamoilmetil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		442,3	A
4-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)piperazin-2-carboxamida		497,3	B
[6-(5-cloro(1,3-tiazolino[5,4-b]piridin-2-il))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		427,1	C
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-(1,3-tiazolino[5,4-b]piridin-2-il)piridazin-3-il)amina		393,1	B
[6-(5-amino(1,3-tiazolino[5,4-b]piridin-2-il))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		408,1	B
amino{4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}sulfonamida		447,2	A
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il) 3-hidroxipirrolidinil cetona		455,3	C
4-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)-1,4-tiazaperhidroin-1,1-diona		503,3	B

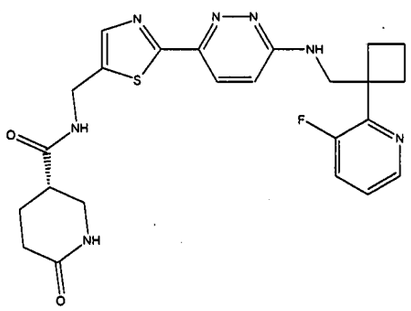
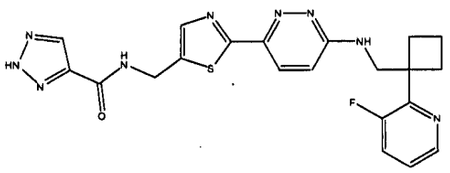
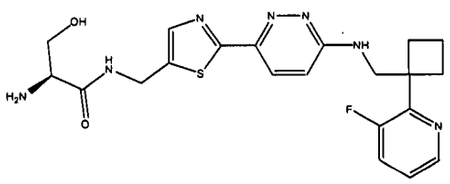
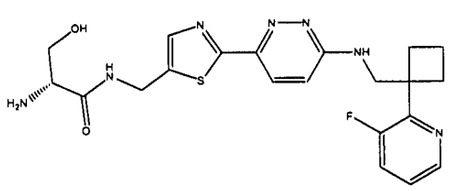
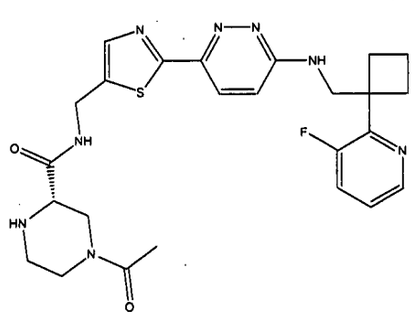
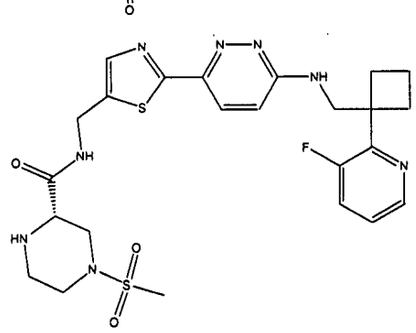
N-(1,1-dioxotiolan-3-il){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		503,3	A
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-[2-(metilsulfonil)etil]carboxamida		491,2	A
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il) 3-hidroxipiperidil cetona		469,3	C
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-pirazolo[5,4-d]1,3-tiazol-5-ilpiridazin-3-il)amina		382,1	A
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il) 4-hidroxipiperidil cetona		469,3	C
4-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)piperazin-2-ona		468,3	C
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-(oxolan-2-ilmetil)carboxamida		469,3	B
1-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}carbonil)piperidin-3-carboxamida		496,3	C

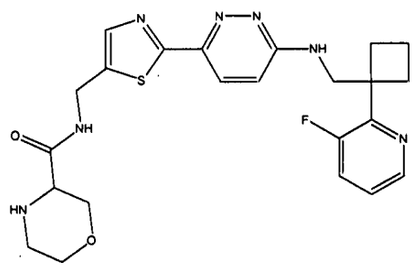
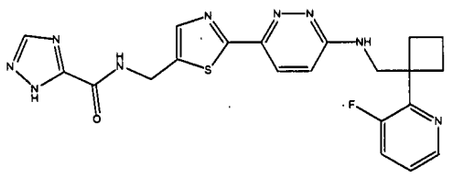
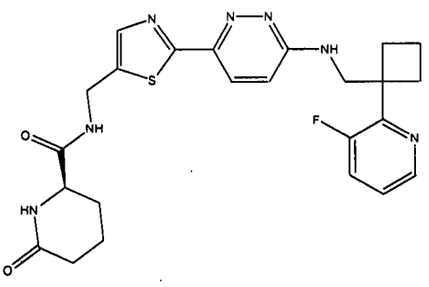
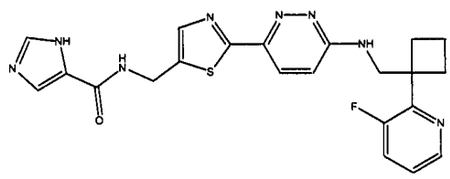
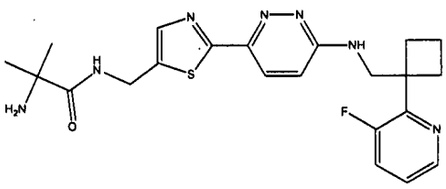
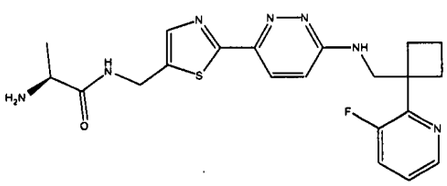
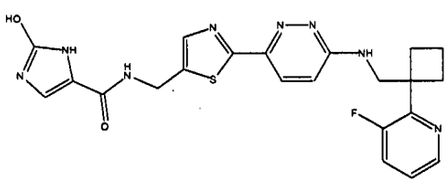
[6-(3-(2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)piridazin-3-il][2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amina		391,3	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazolino[5,4-b]piridin-5-carboxamida		436,1	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(5-metoxi(1,3-tiazolino[5,4-b]piridin-2-il))piridazin-3-il]amina		423,1	D
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazolino[5,4-b]piridin-5-ol		409,1	B
N-((2R)-2,3-dihidroxipropil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		459,3	B
N-((2S)-2,3-dihidroxipropil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		459,3	A
N-(2-amino-3,3,3-trifluoropropil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		496,3	B

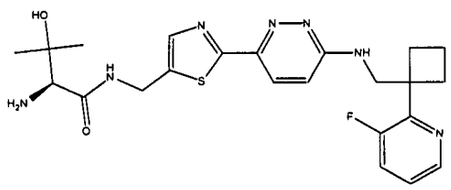
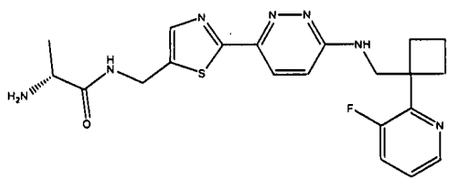
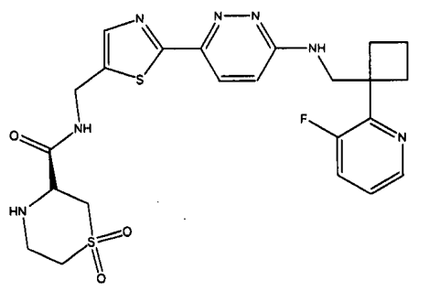
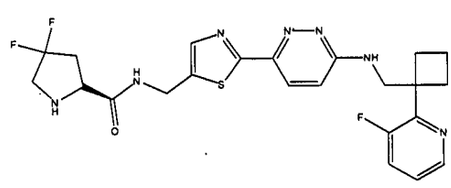
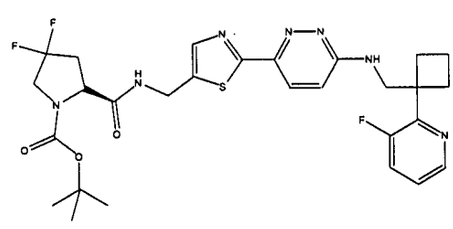
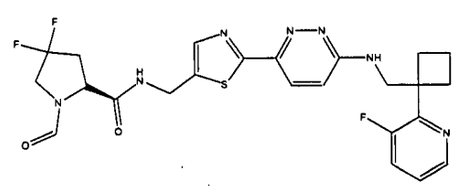
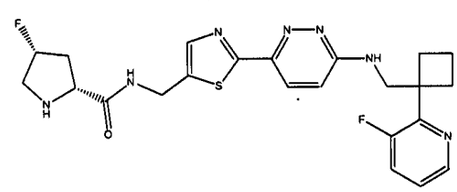
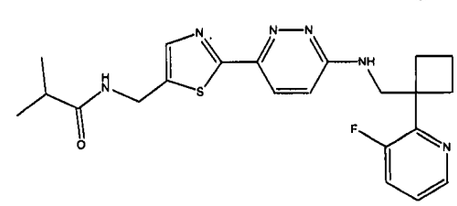
N-(3-amino-2,2-difluoropropil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		478,3	A
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N,N-dimetilcarboxamida		414,3	C
N-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		479,3	A
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-(2-oxopirrolidin-3-il)carboxamida		468,3	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		396,3	A
4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		414,3	A
2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)acetamida		428,1	A
((2S)pirrolidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida			A

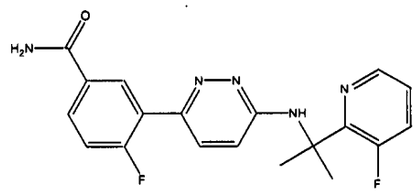
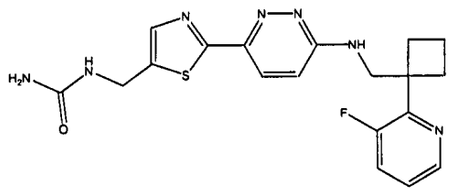
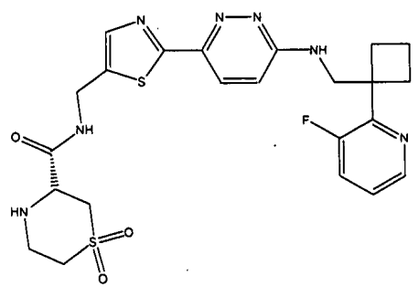
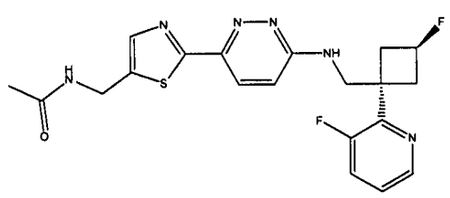
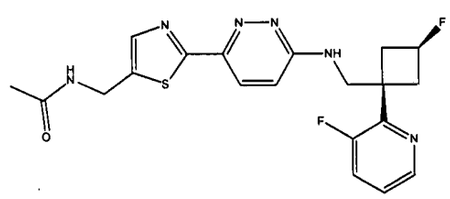
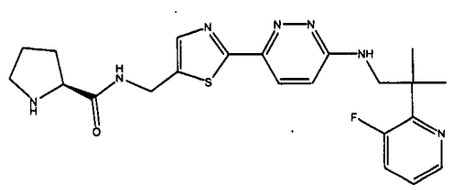
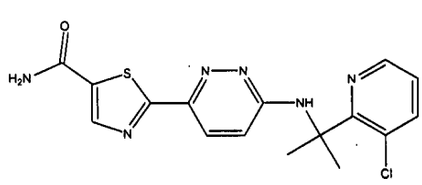
((2R)pirrolidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		468,2	A
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-(3-pirrolino[3,4-d]1,3-tiazol-2-il)piridazin-3-il)amina		383,1	D
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-(metilsulfonil)-3-pirrolino[3,4-d]1,3-tiazol		461,1	D
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-hidroxiacetamida		429,1	A
2-[({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)amino]acetamida		428,1	B
((2S)-5-oxopirrolidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		482,1	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida		457,1	A
N-((3S)pirrolidin-3-il){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		454,3	A

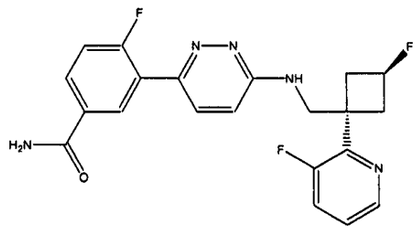
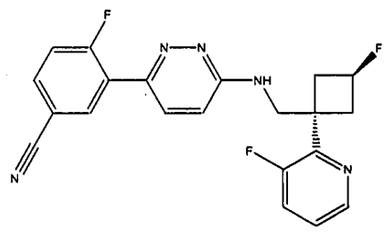
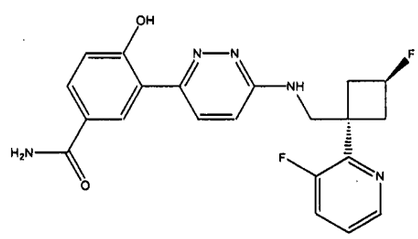
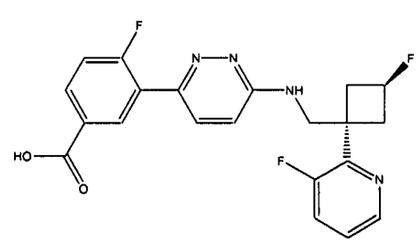
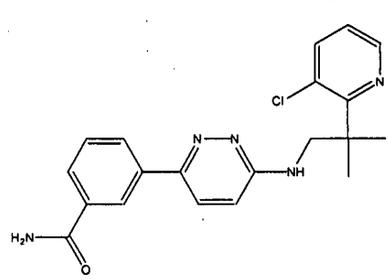
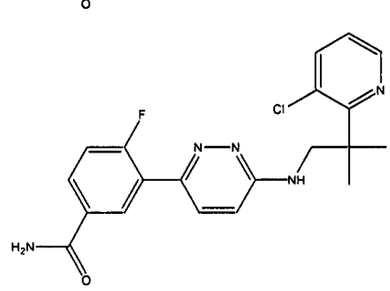
N-((3R)pirrolidin-3-il){2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}carboxamida		454,3	A
2-[2-(6-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]acetamida		373,2	D
((3S)morfolin-3-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		484,3	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)pirazol-5-ilcarboxamida		465,3	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)imidazol-2-ilcarboxamida		465,3	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)pirazol-4-ilcarboxamida		465,3	A
((4S)-2-oxoimidazolidin-4-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		483,3	A

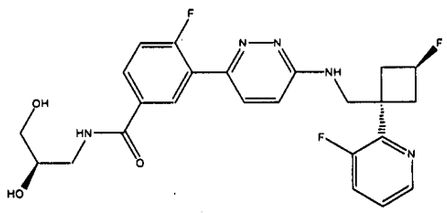
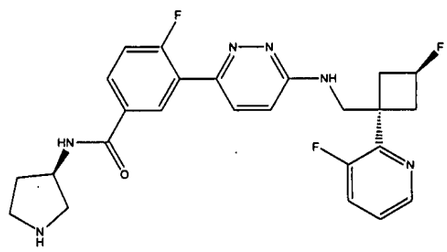
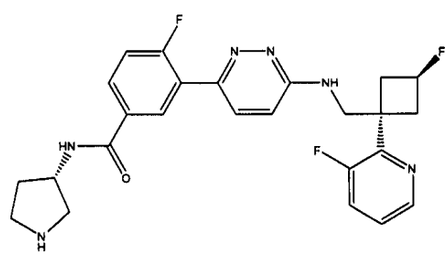
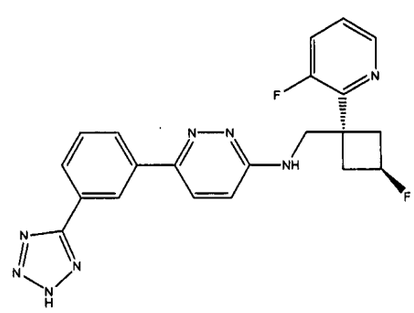
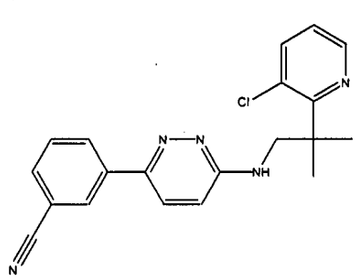
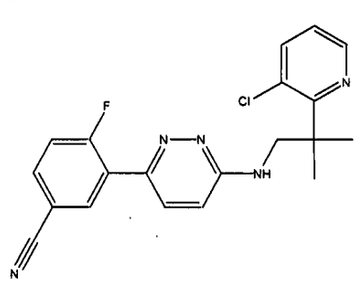
((3S)-6-oxo(3-piperidil))-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		496,3	A
2H-1,2,3-triazol-4-il-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		466,3	A
(2S)-2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-3-hidroxipropanamida		458,3	A
(2R)-2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-3-hidroxipropanamida		458,3	A
((2S)-4-acetilpiperazin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		525,3	A
[(2S)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-il]-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		562,3	A

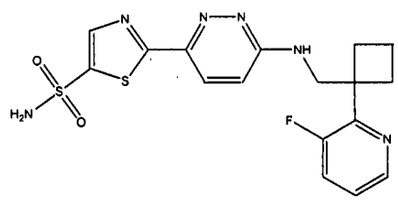
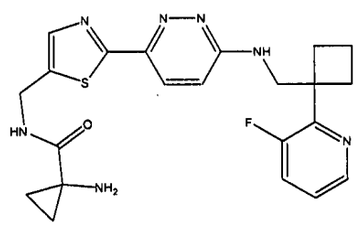
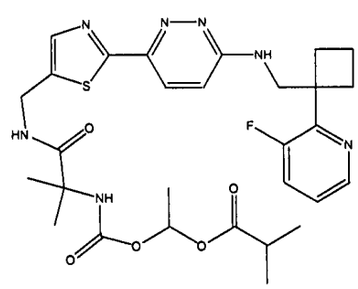
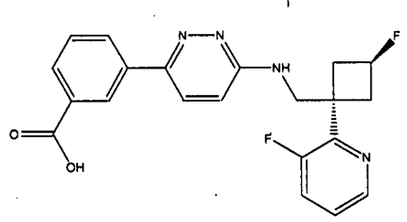
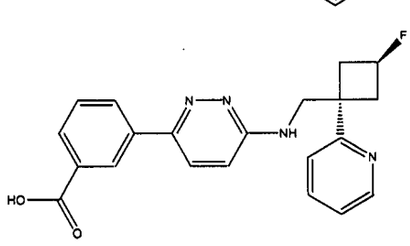
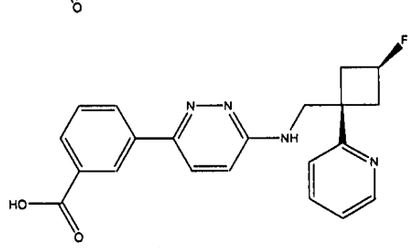
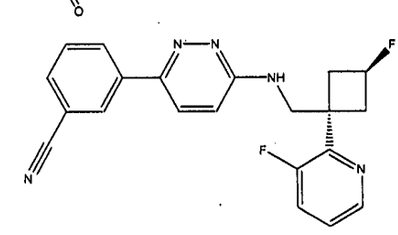
((3S)morfolin-3-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		484,2	A
1H-1,2,4-triazol-5-il-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		466,2	A
((2R)-6-oxo(2-piperidil))-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		495,2	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)imidazol-5-ilcarboxamida		465,2	A
2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-metilpropanamida		456,2	A
(2S)-2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)propanamida		442,2	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)(2-hidroxiimidazol-5-il)carboxamida		481,2	A

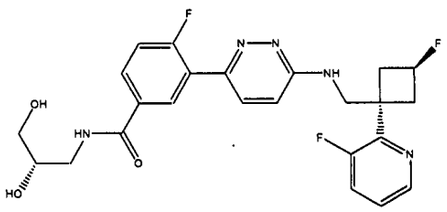
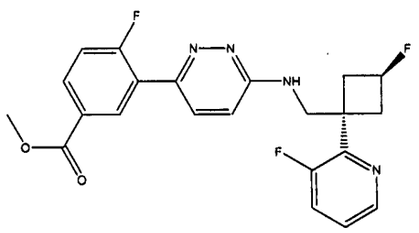
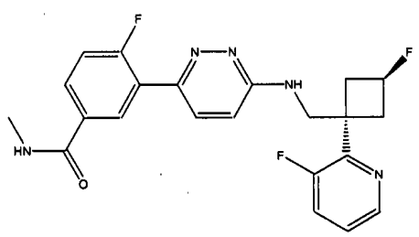
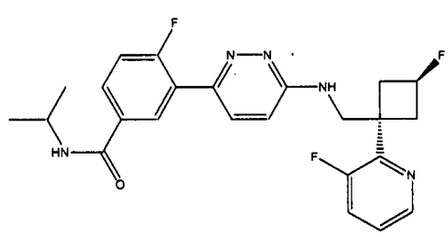
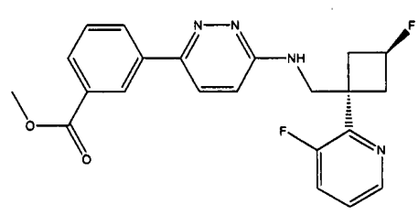
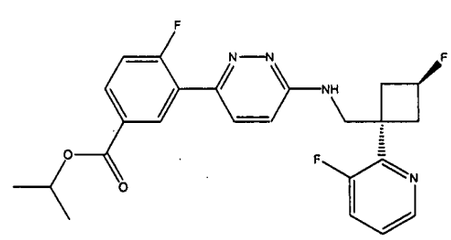
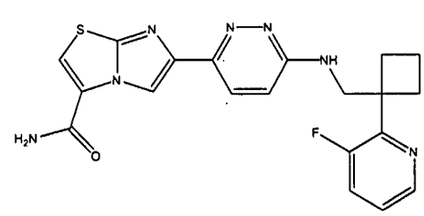
(2S)-2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida		486,3	A
(2R)-2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)propanamida		442,2	A
((3R)-1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-3-il))-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		532,1	A
((2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		504,2	A
(2S)-4,4-difluoro-2-[N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carbamoil]pirrolidincarboxilato de terc-butilo		604,2	B
((2S)-4,4-difluoro-1-formilpirrolidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		532,1	A
((2R,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		486,1	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-metilpropanamida		441,3	A

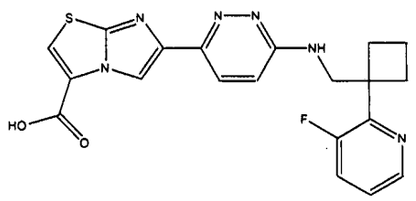
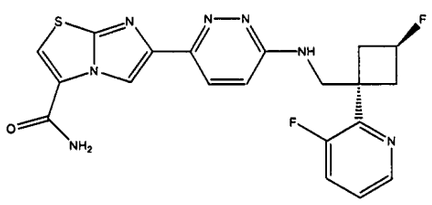
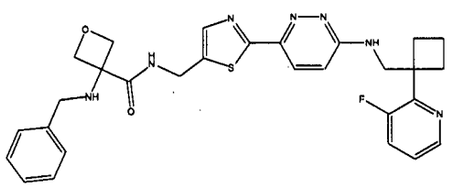
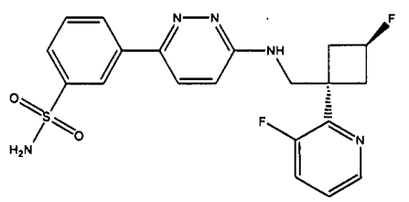
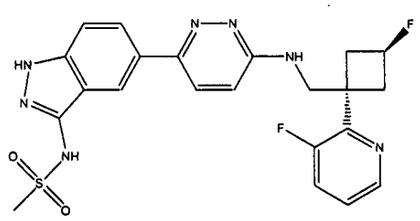
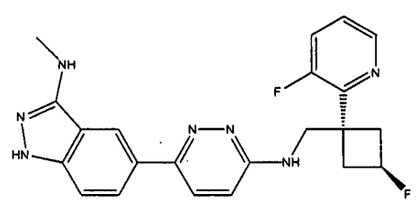
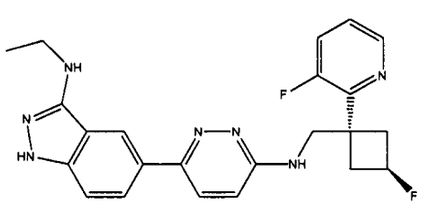
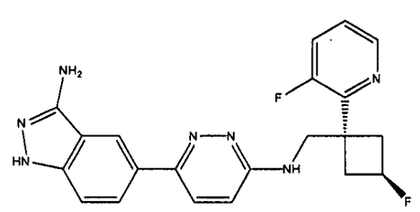
4-fluoro-3-(6-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		370,2	B
amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)amida		414,1	A
((3S)-1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-3-il))-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		532,3	A
N-({2-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)acetamida		431,3	B
N-({2-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)acetamida		431,2	B
((2S)pirrolidin-2-il)-N-{[2-(6-{[2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil}carboxamida		456,3	B
2-(6-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida		375,2	B

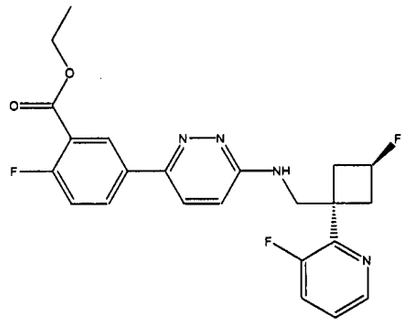
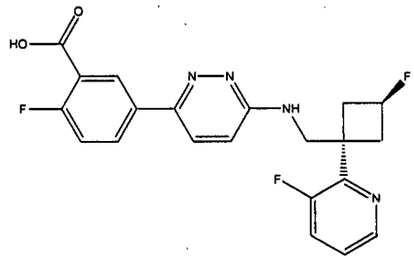
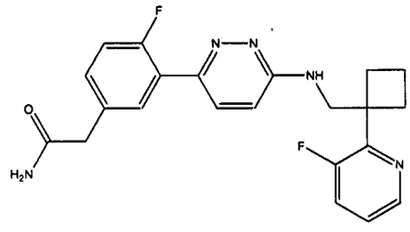
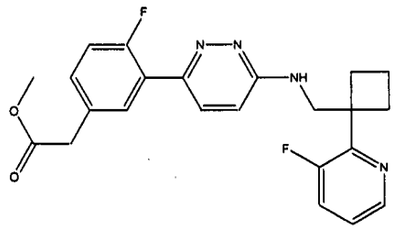
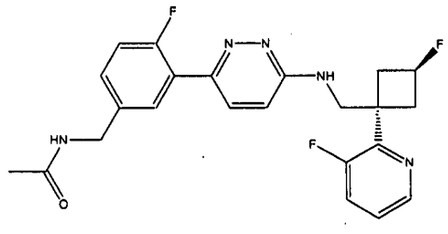
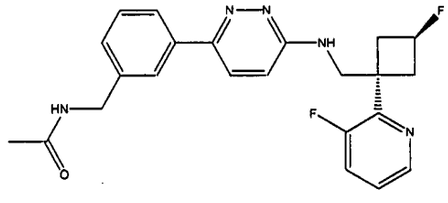
4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		414,3	B
4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenocarbonitrilo		396,3	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxibenzamida		412,3	B
ácido 4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoico		415,3	A
3-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)benzamida		382,2	A
3-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobenzamida		400,3	A

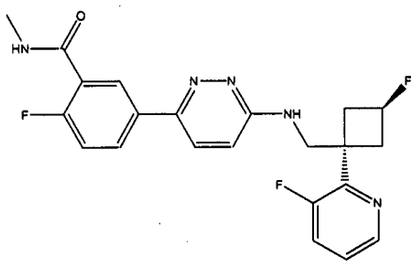
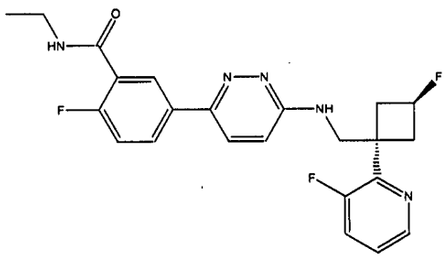
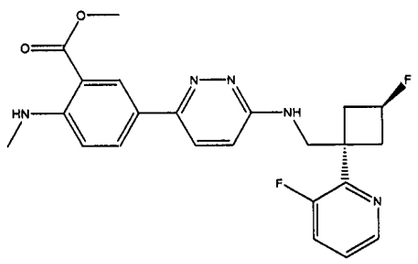
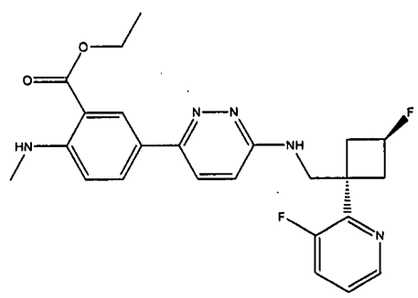
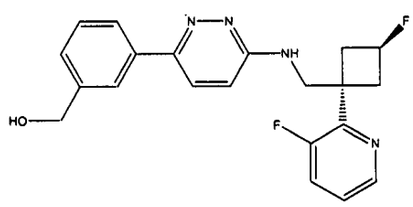
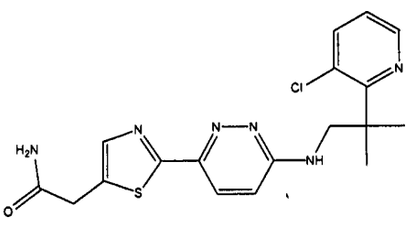
N-((2R)-2,3-dihidroxipropil){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		488,3	A
N-((3R)pirrolidin-3-il){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		483,3	B
N-((3S)pirrolidin-3-il){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		483,3	B
[6-(3-(2H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)fenil)piridazin-3-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		421,1	A
3-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)bencenocarbonitrilo		364,2	B
3-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-4-fluorobencenocarbonitrilo		382,2	B

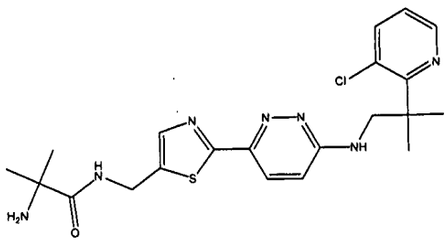
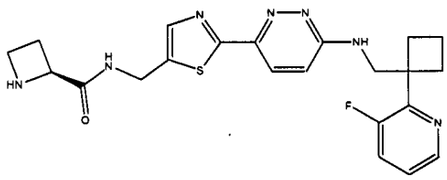
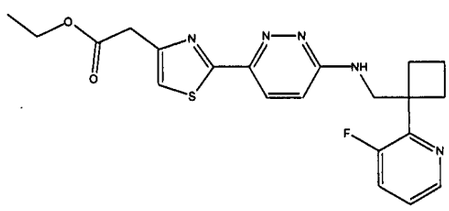
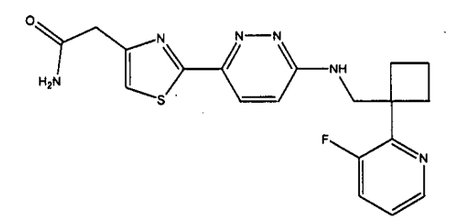
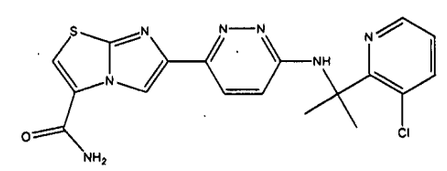
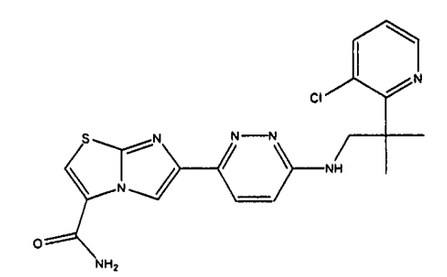
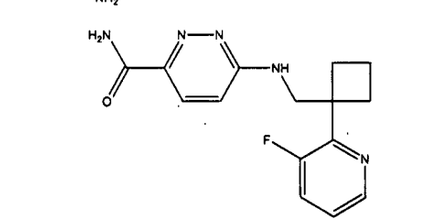
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-sulfonamida		421,2	B
(aminociclopropil)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		454,2	A
2-metilpropanoato de (N-{1-[N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carbamoil]-isopropil}carbamoiloxi)etilo		614,1	A
ácido 3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoico		397,2	A
ácido 3-(6-{[(3-fluoro-1-(2-piridil)ciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzoico		379,3	A
ácido 3-(6-{[(3-fluoro-1-(2-piridil)ciclobutil)metil]amino}piridazin-3-il)benzoico		379,3	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenocarbonitrilo		378,2	B

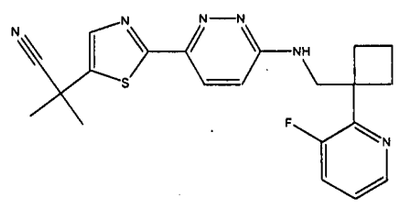
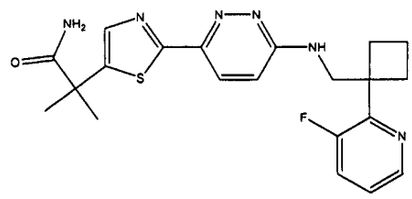
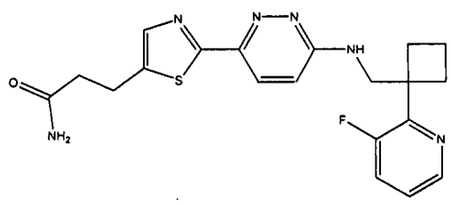
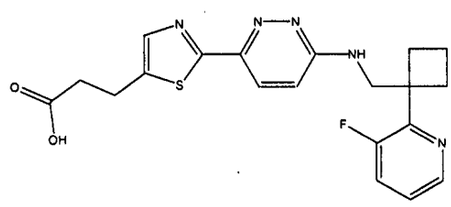
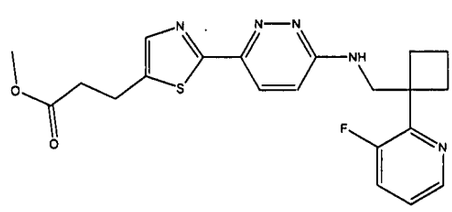
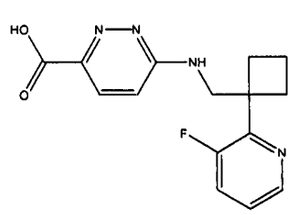
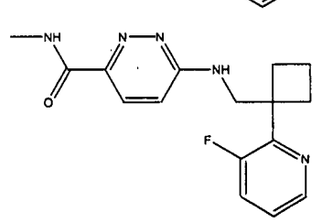
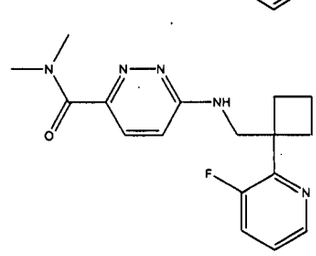
N-((2S)-2,3-dihidroxipropil){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		488,3	A
4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoato de metilo		429,3	B
{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metilcarboxamida		428,3	A
{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(metiletil)carboxamida		456,3	A
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoato de metilo		411,3	B
4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoato de metiletilo		457,3	B
6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazo[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxamida		424,1	A

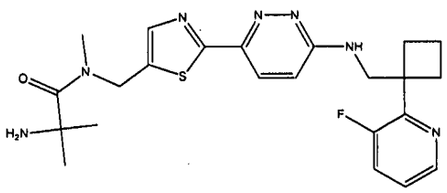
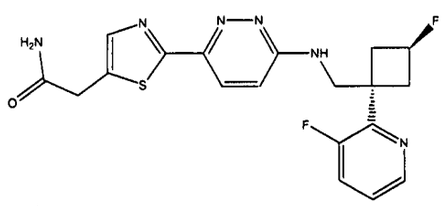
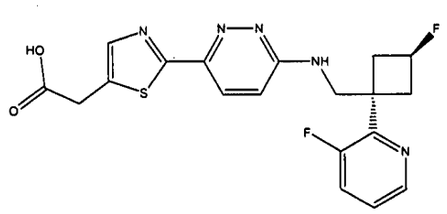
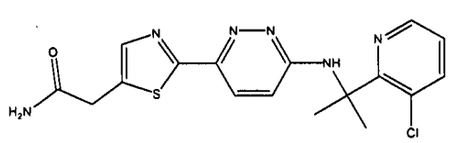
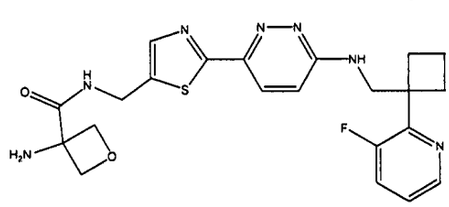
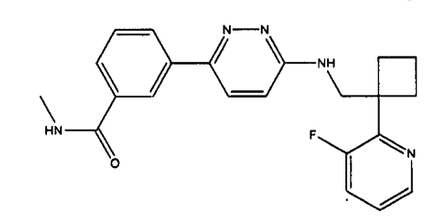
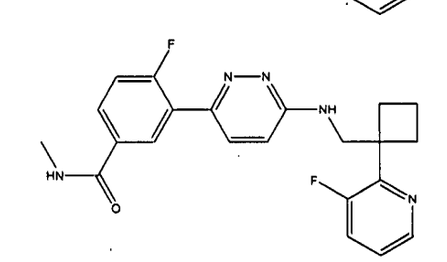
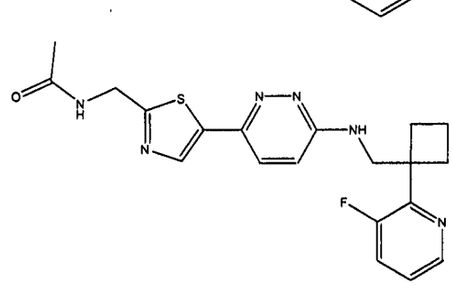
ácido 6-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazo[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxílico		425,1	A
6-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]imidazo[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxamida		442,1	A
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil){3-[bencilamino]oxetan-3-il}carboxamida		560,2	A
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenosulfonamida		432,2	B
{5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1H-indazol-3-il)}(metilsulfonil)amina		486,3	A
{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[3-(metilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}amina		422,3	A
{6-[3-(etilamino)(1H-indazol-5-il)]piridazin-3-il}{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		434,3	A
[6-(3-amino(1H-indazol-5-il))piridazin-3-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		408,3	A

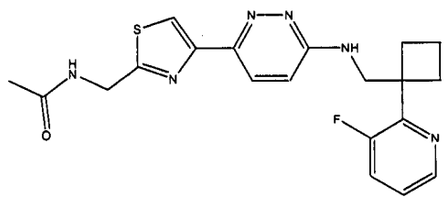
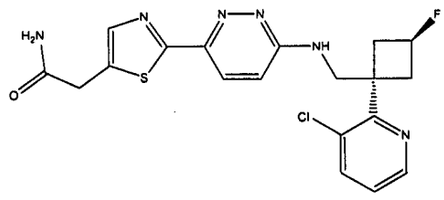
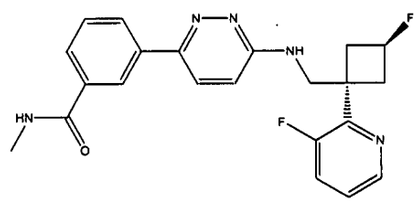
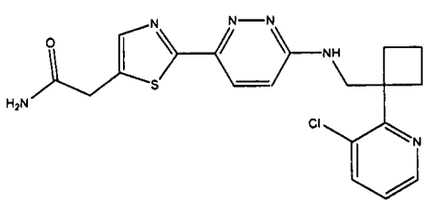
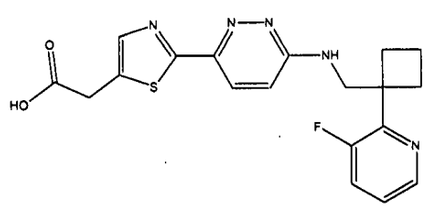
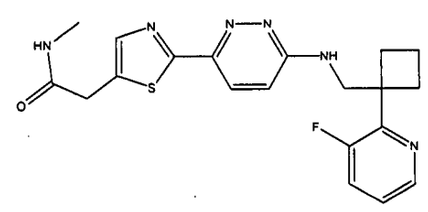
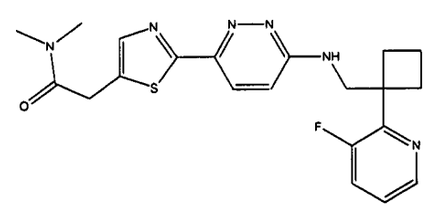
2-fluoro-5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoato de etilo		443,3	C
ácido 2-fluoro-5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzoico		415,3	B
2-{4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}acetamida		410,1	B
2-{4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}acetato de metilo		425,1	B
N-({4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}metil)acetamida		442,4	B
N-({3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}metil)acetamida		424,3	B

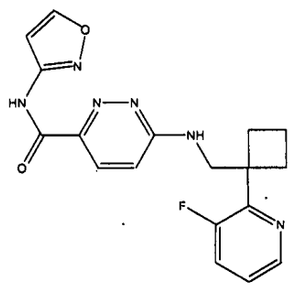
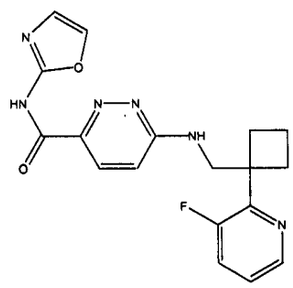
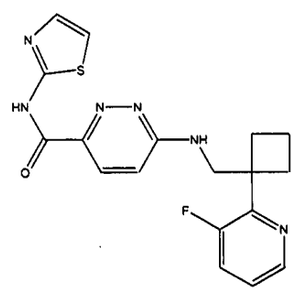
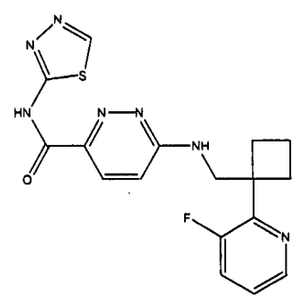
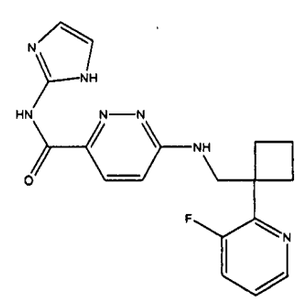
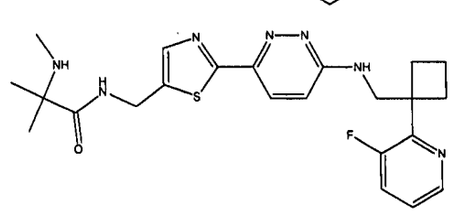
{2-fluoro-5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metilcarboxamida		428,3	C
N-etil{2-fluoro-5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		442,3	C
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-(metilamino)benzoato de metilo		440,3	B
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-(metilamino)benzoato de etilo		454,3	A
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}metan-1-ol		383,2	B
2-[2-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]acetamida		403,2	B

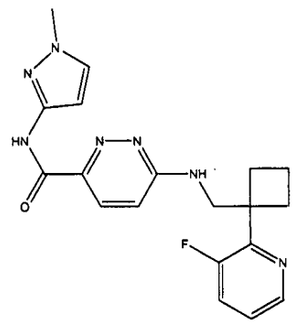
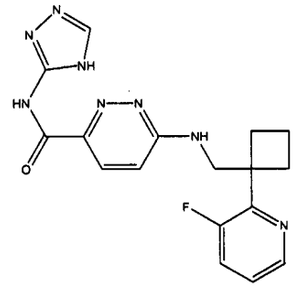
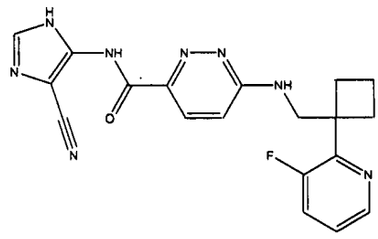
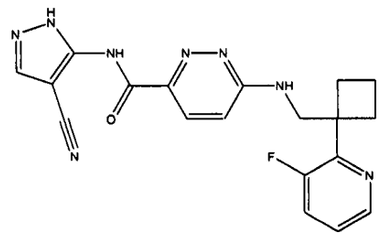
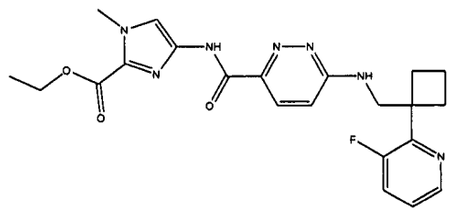
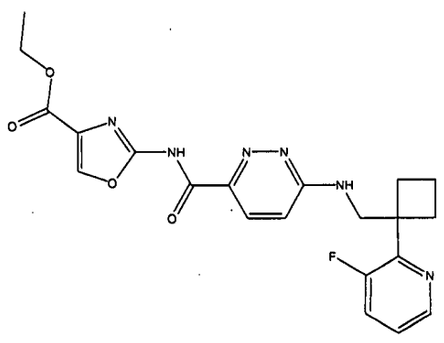
2-amino-N-{[2-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil}-2-metilpropanamida		460,1	A
((2S)azetidin-2-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		454,1	A
2-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-4-il}acetato de etilo		428,1	C
2-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-4-il}acetamida		399,2	D
6-(6-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxamida		414,1	B
6-(6-{[2-(3-cloro(2-piridil))-2-metilpropil]amino}piridazin-3-il)imidazo[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxamida		428,1	A
6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-carboxamida		302,2	D

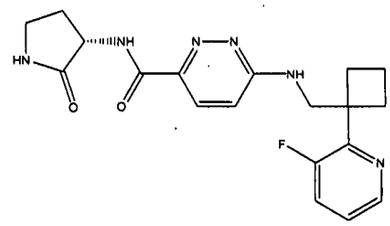
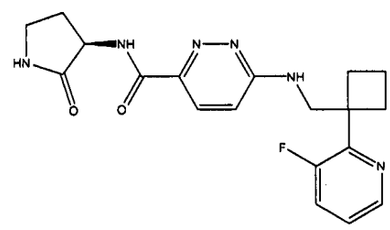
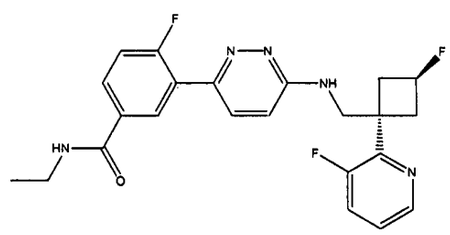
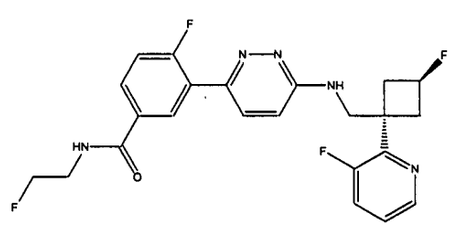
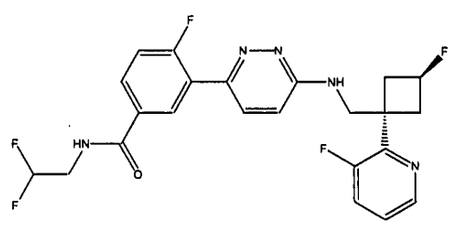
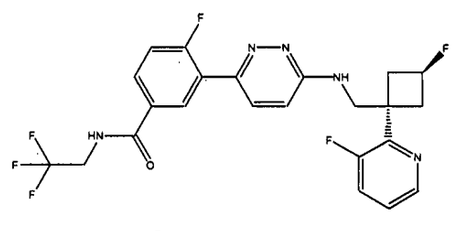
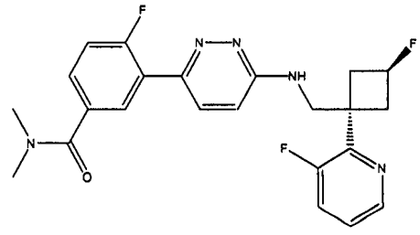
2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-2-metilpropanonitrilo		409,1	D
2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-2-metilpropanamida		427,1	D
3-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}propanamida		413,1	B
ácido 3-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}propanoico		414,1	B
3-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}propanoato de metilo		428,1	B
ácido 6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-carboxílico		303,2	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-metilcarboxamida		316,2	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N,N-dimetilcarboxamida		330,3	D

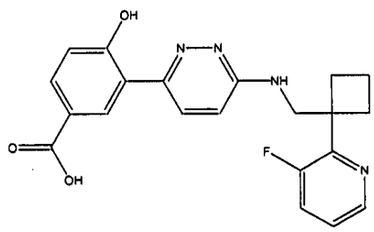
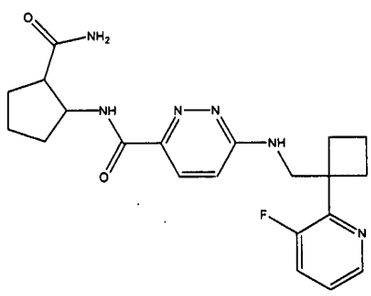
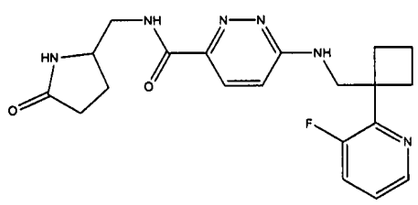
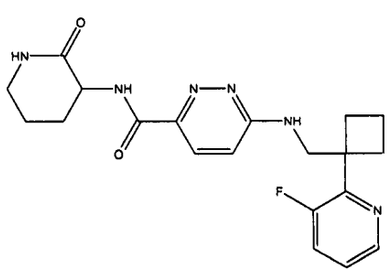
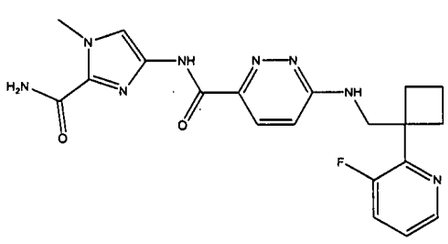
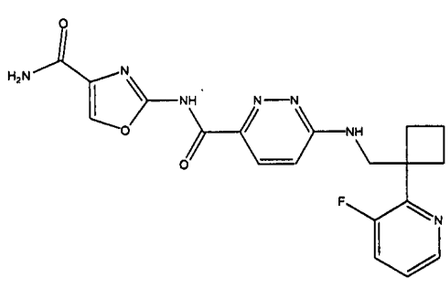
2-amino-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-metil-N-metilpropanamida		470,2	A
2-{2-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida		417,1	B
ácido 2-{2-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acético		418,1	B
2-[2-(6-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}piridazin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]acetamida		389,1	D
(3-aminooxetan-3-il)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)carboxamida		470,1	A
{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metilcarboxamida		392,3	B
{4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metilcarboxamida		410,3	A
N-({5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)acetamida		413,3	B

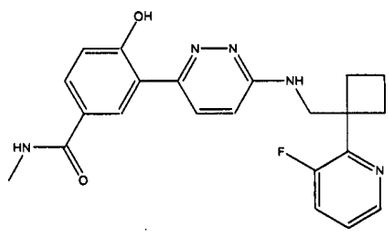
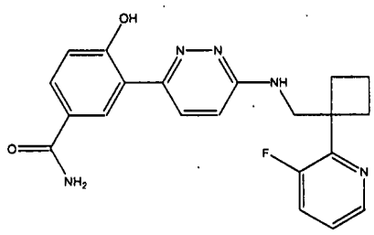
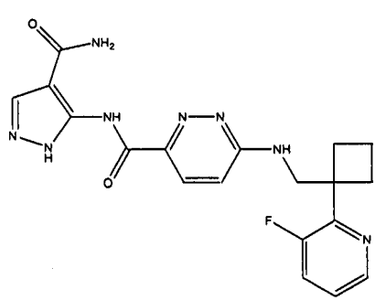
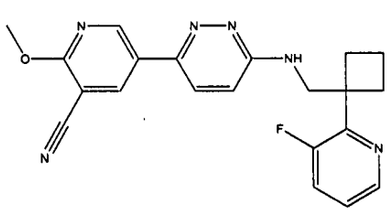
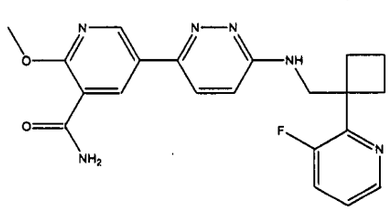
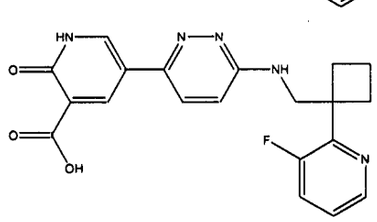
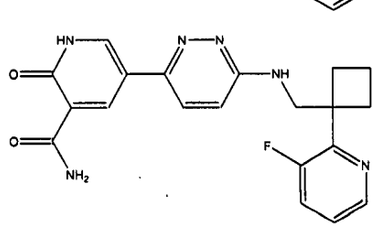
N-({4-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-2-il}metil)acetamida		413,3	D
2-{2-[6-({[1-(3-cloro(2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida		433,2	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metilcarboxamida		410,1	A
2-{2-[6-({[(3-cloro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida		415,3	A
ácido 2-{2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acético		400,3	B
2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-metilacetamida		413,3	B
2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N,N-dimetilacetamida		427,3	B

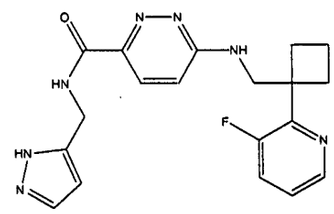
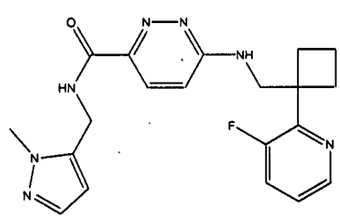
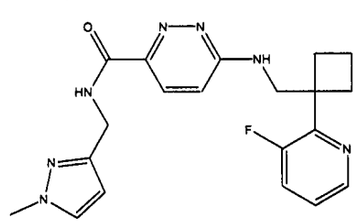
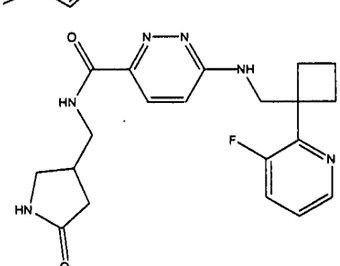
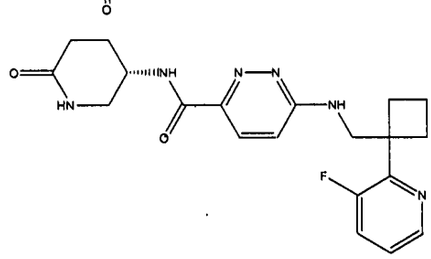
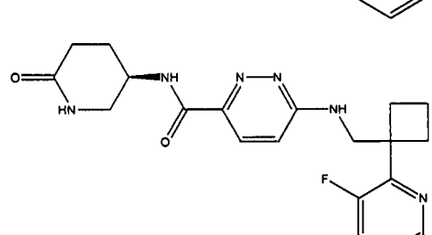
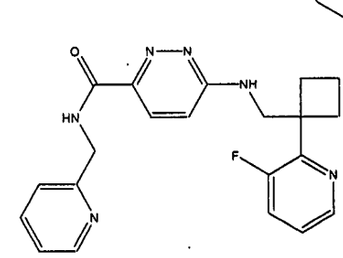
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-isoxazol-3-ilcarboxamida		369,2	B
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(1,3-oxazol-2-il)carboxamida		369,2	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida		385,2	A
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)carboxamida		386,2	B
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-imidazol-2-ilcarboxamida		368,3	C
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-metil-2-(metilamino)propanamida		470,3	A

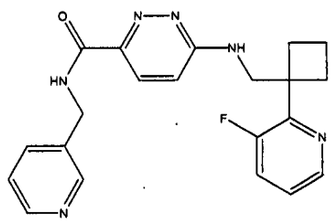
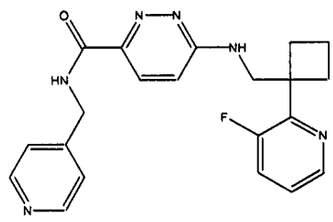
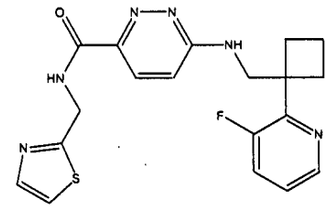
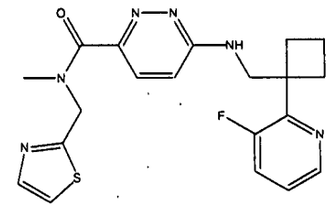
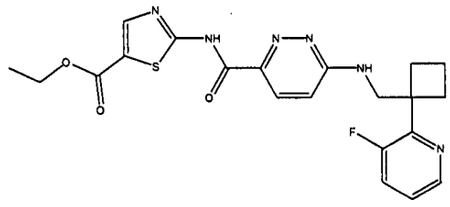
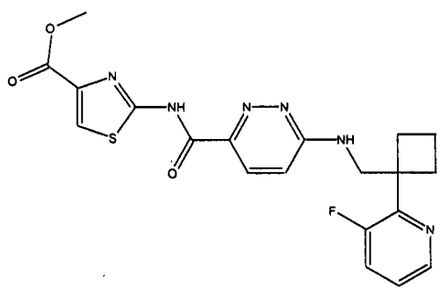
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(1-metilpirazol-3-il)carboxamida		382,1	C
N-(1H-1,2,4-triazol-5-il)[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		369,3	D
N-(4-cianoimidazol-5-il)[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		393,3	C
N-(4-cianopirazol-5-il)[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		393,3	B
4-{[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1-metilimidazol-2-carboxilato de etilo		454,3	D
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo		441,3	D

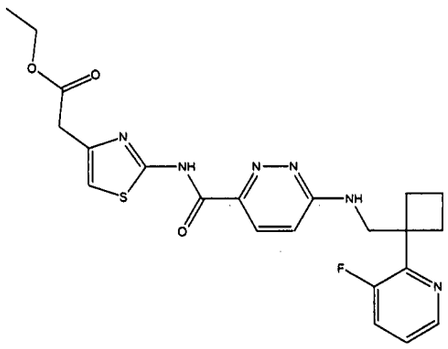
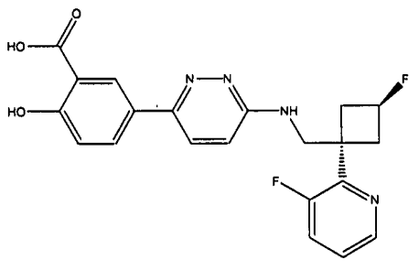
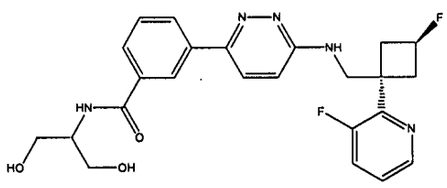
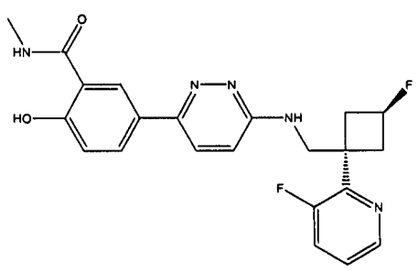
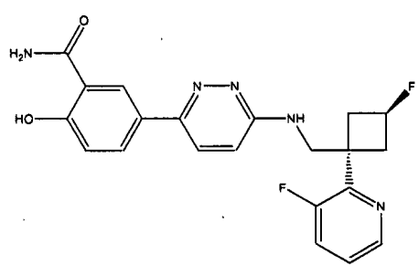
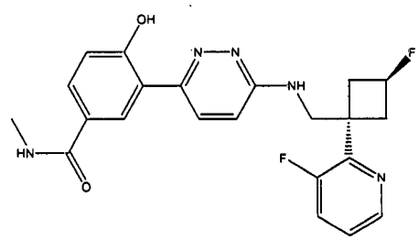
N-((3S)-2-oxopirrolidin-3-il)[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		385,3	D
N-((3R)-2-oxopirrolidin-3-il)[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		385,3	D
N-etil{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		442,3	B
N-(2-fluoroetil){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		460,3	B
N-(2,2-difluoroetil){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		478,3	B
{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)carboxamida		496,3	B
{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N,N-dimetilcarboxamida		442,3	B

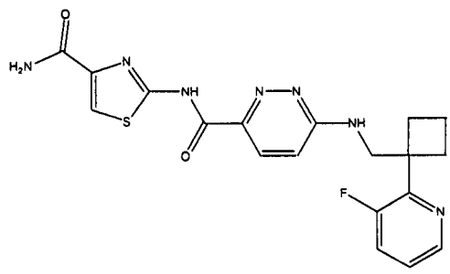
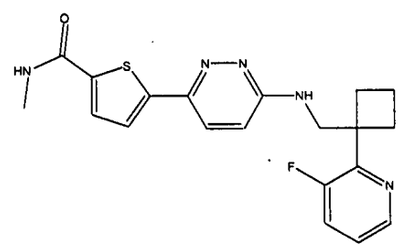
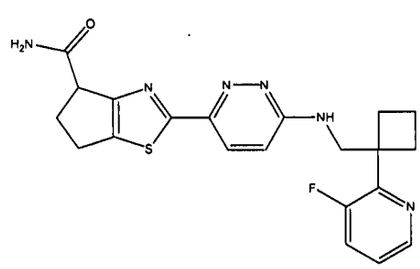
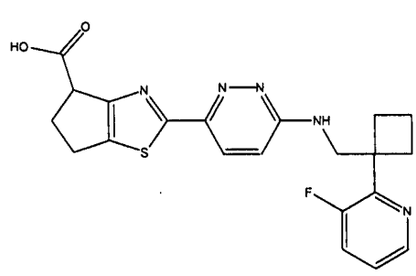
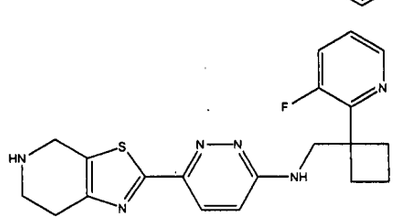
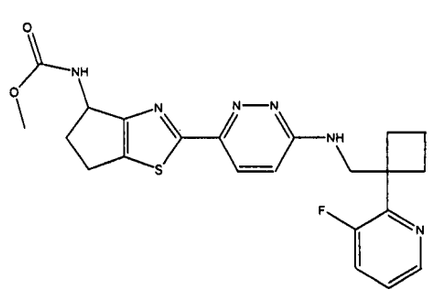
ácido 3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxibenzoico		395,2	C
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}ciclopentanocarboxamida		413,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-[(5-oxopirrolidin-2-il)metil]carboxamida		399,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(2-oxo(3-piperidil))carboxamida		399,3	D
4-{[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1-metilimidazol-2-carboxamida		425,3	D
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3-oxazol-4-carboxamida		412,3	D

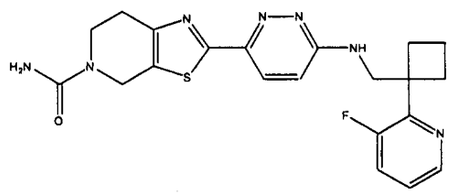
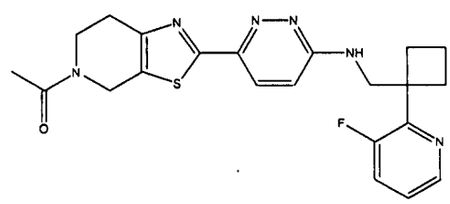
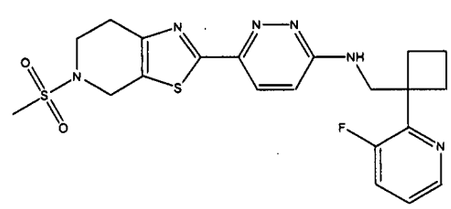
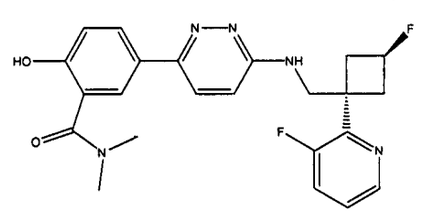
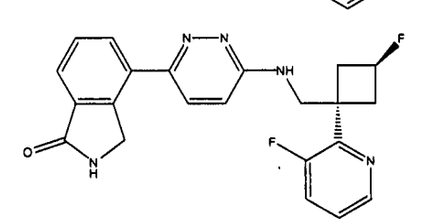
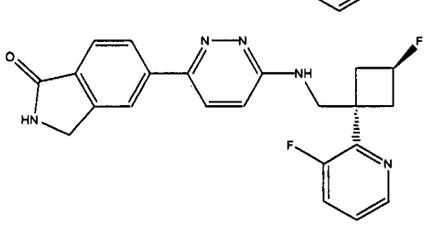
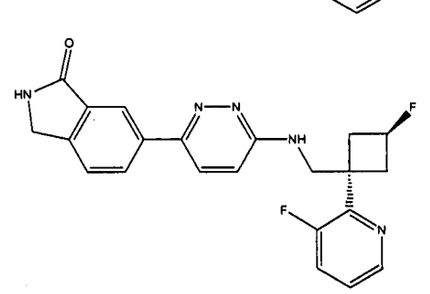
{3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida		408,3	B
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxibenzamida		394,3	B
5-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}pirazol-4-carboxamida		411,3	C
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxipiridin-3-carbonitrilo		391,1	D
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxipiridin-3-carboxamida		409,2	C
ácido 5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-oxohidropiridin-3-carboxílico		396,1	D
5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-oxohidropiridin-3-carboxamida		395,1	C

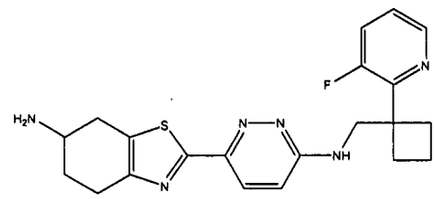
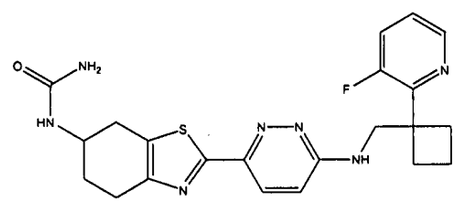
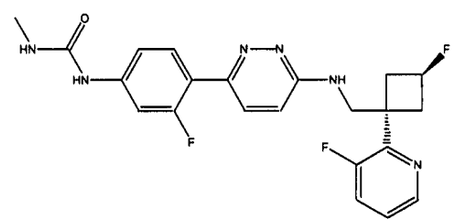
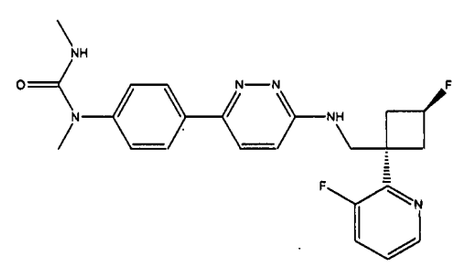
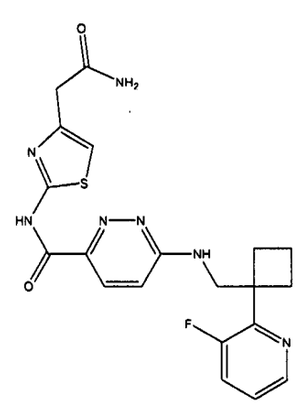
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(pirazol-5-ilmetil)carboxamida		382,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-[(1-metilpirazol-5-il)metil]carboxamida		396,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-[(1-metilpirazol-3-il)metil]carboxamida		396,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]carboxamida		385,3	D
N-((3S)-6-oxo(3-piperidil))[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		399,3	D
N-((3R)-6-oxo(3-piperidil))[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		399,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(2-piridilmetil)carboxamida		393,3	D

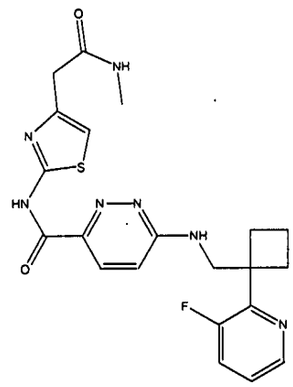
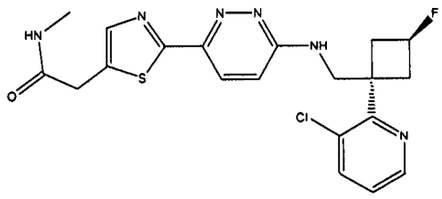
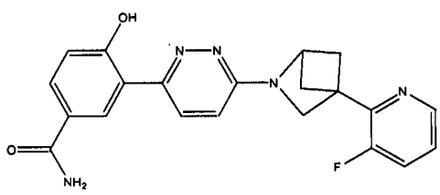
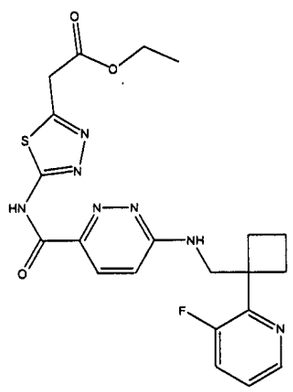
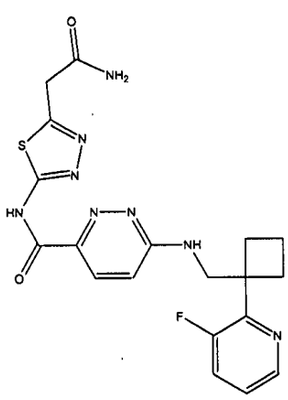
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(3-piridilmetil)carboxamida		393,3	C
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(4-piridilmetil)carboxamida		393,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)carboxamida		399,3	D
[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)carboxamida		413,2	D
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo		457,3	D
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo		443,2	B

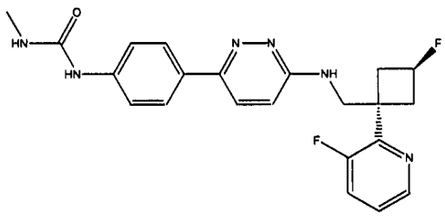
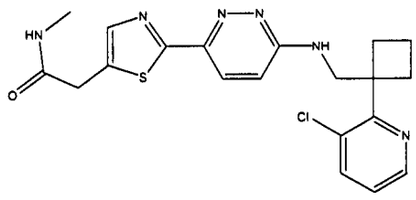
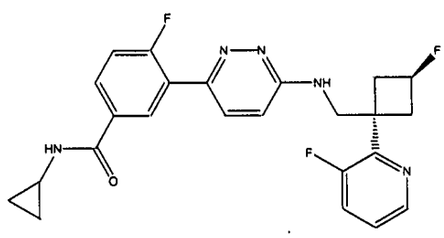
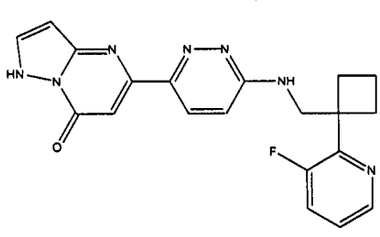
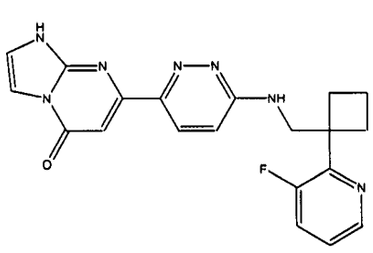
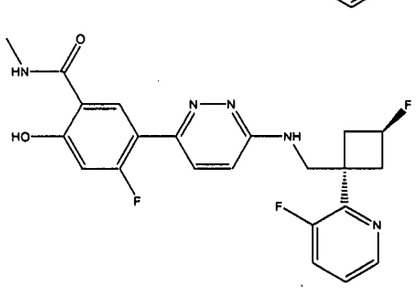
2-(2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo		471,3	A
ácido 5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzoico		413,1	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]carboxamida		470,2	B
{5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida		426,1	B
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		412,1	A
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida		426,2	B

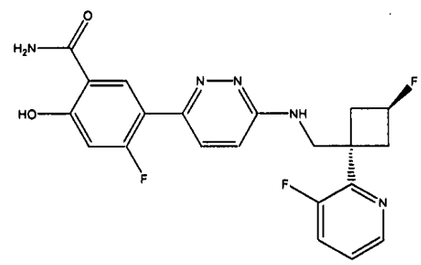
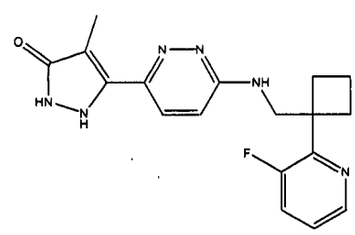
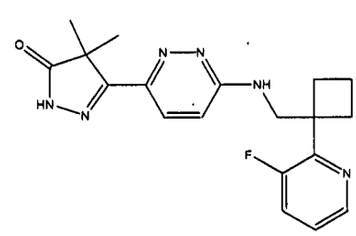
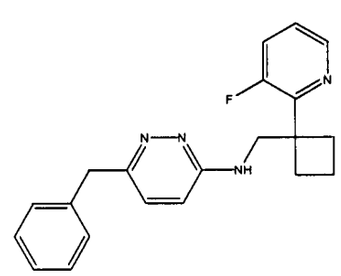
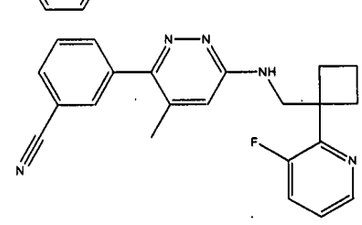
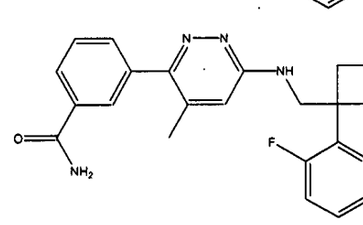
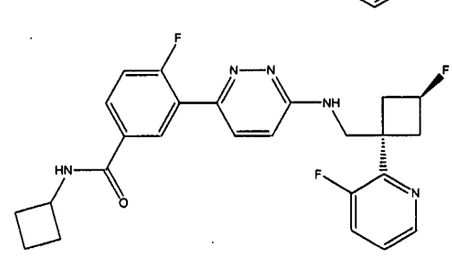
2-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3-tiazol-4-carboxamida		428,1	A
{5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](2-tienil)}-N-metilcarboxamida		398,1	B
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4,5,6-trihidrociclopenta[1,2-d]1,3-tiazol-4-carboxamida		425,3	D
ácido 2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4,5,6-trihidrociclopenta[1,2-d]1,3-tiazol-4-carboxílico		426,3	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)piridazin-3-il)amina		397,5	D
N-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](4,5,6-trihidrociclopenta[2,3-d]1,3-tiazol-4-il)}metoxicarboxamida		455,1	D

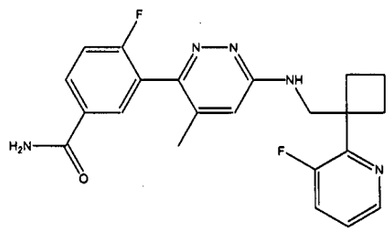
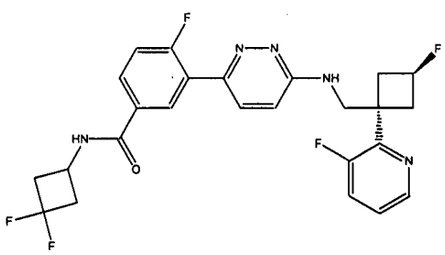
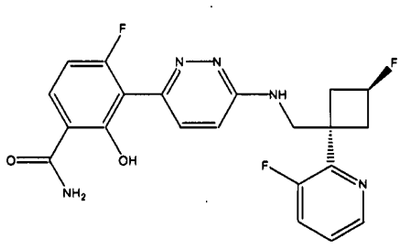
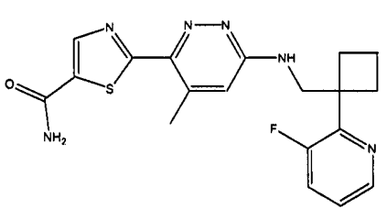
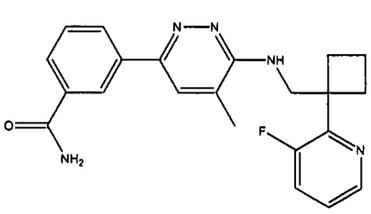
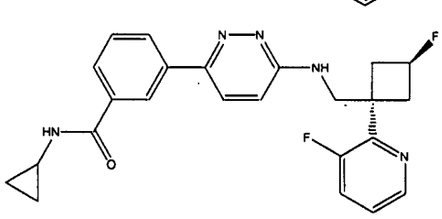
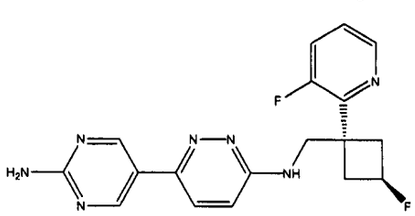
2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxamida		440,1	D
5-acetil-2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridina		439,3	D
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridina		475,3	D
{5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxifenil}-N,N-dimetilcarboxamida		440,1	B
4-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoindolin-1-ona		408,1	B
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoindolin-1-ona		408,1	C
6-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]isoindolin-1-ona		408,1	B

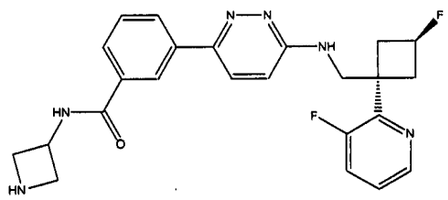
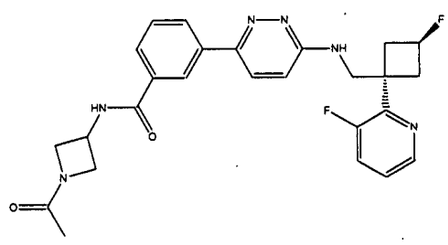
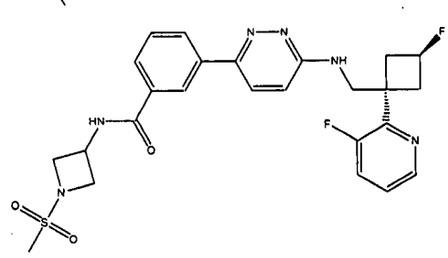
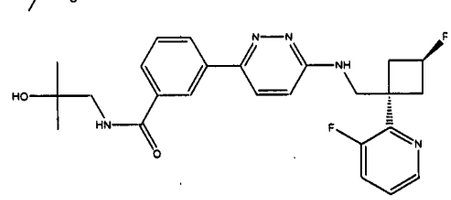
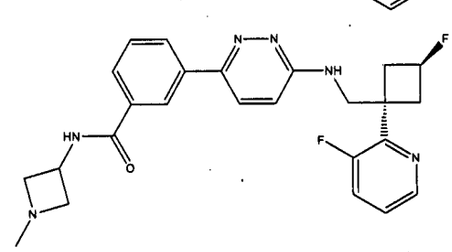
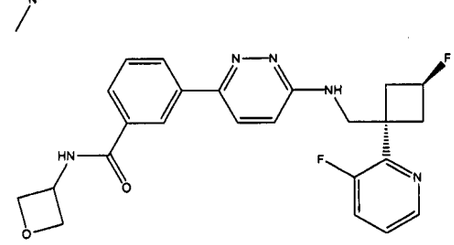
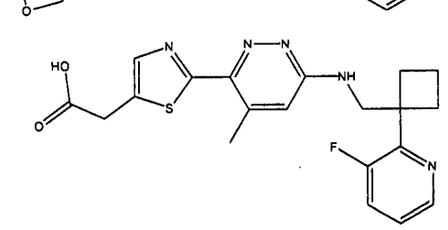
[6-(6-amino(4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-il))piridazin-3-il]{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		411,5	D
amino-N-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-6-il)}amida		454,3	D
N-{3-fluoro-4-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilamino)carboxamida		443,3	A
N-{4-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-metil(metilamino)carboxamida		439,3	D
N-[4-(carbamoilmetil)(1,3-tiazol-2-il)][6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		442,1	A

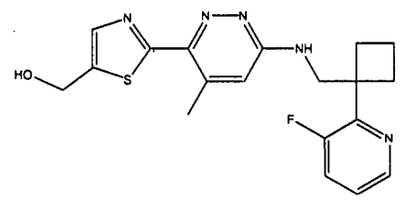
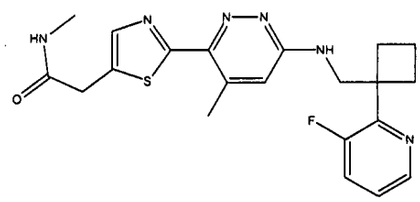
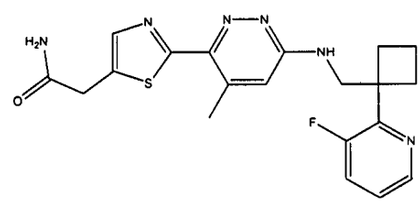
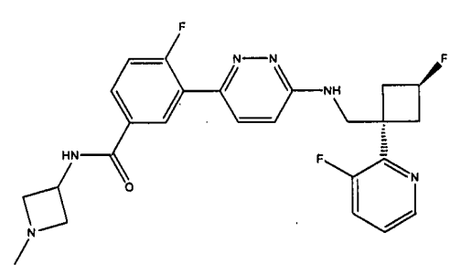
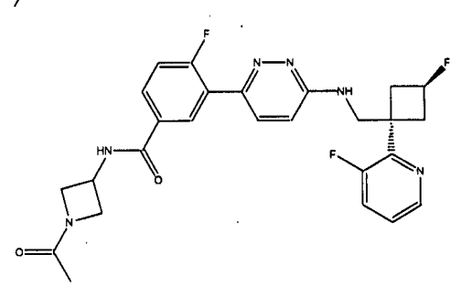
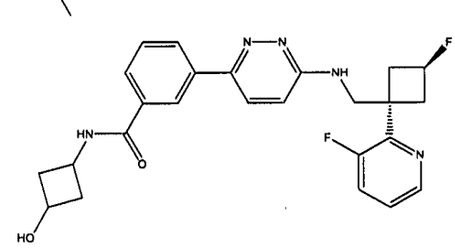
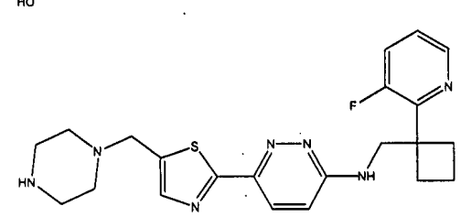
2-(2-{[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}(1,3-tiazol-4-il))-N-metilacetamida		456,2	A
2-{2-[6-({[1-(3-cloro(2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-metilacetamida		447,3	B
3-{6-[4-(3-fluoro(2-piridil))-2-azabiciclo[2,1,1]hex-2-il]piridazin-3-il}-4-hidroxibenzamida		392,1	D
2-(5-{[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carbonilamino}-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo		472,3	D
N-[5-(carbamoilmetil)(1,3,4-tiadiazol-2-il)][6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]carboxamida		443,2	D

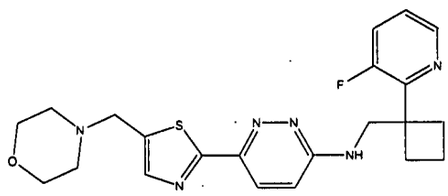
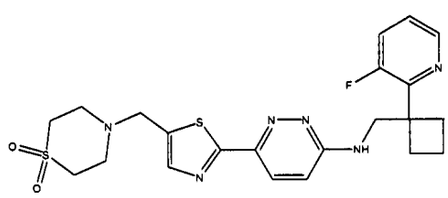
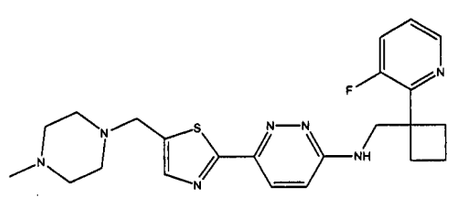
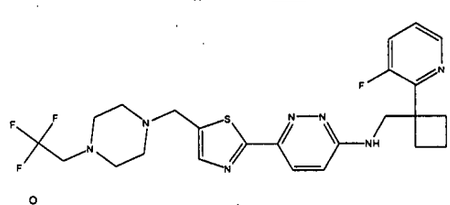
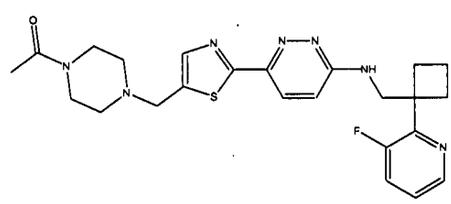
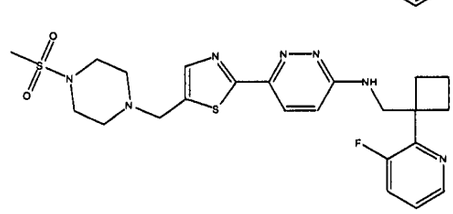
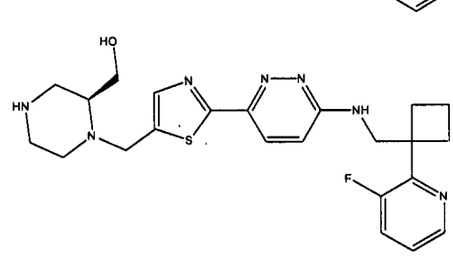
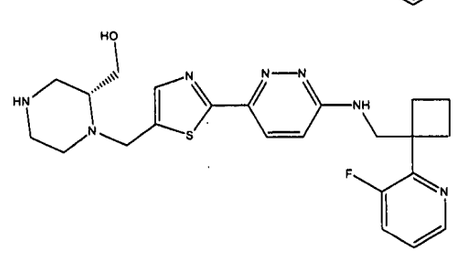
N-{4-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}(metilamino)carboxamida		425,3	A
2-{2-[6-({[(3-cloro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-metilacetamida		429,2	A
N-ciclopropil{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		454,3	A
5-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-8-hidro-3-pirazolino[1,5-a]pirimidin-7-ona		392,1	B
7-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-hidro-4-imidazolino[1,2-a]pirimidin-5-ona		392,3	B
{4-fluoro-5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida		444,1	A

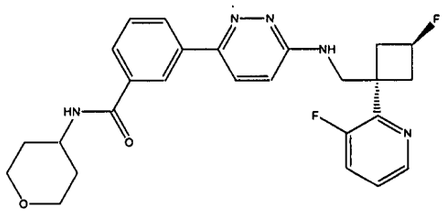
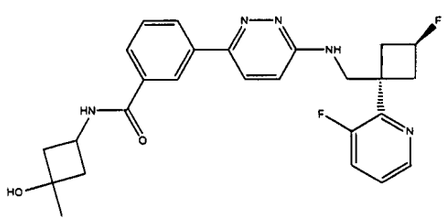
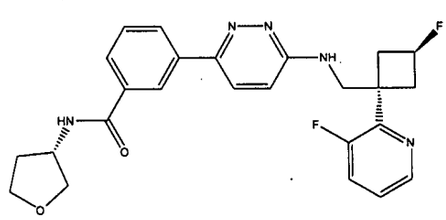
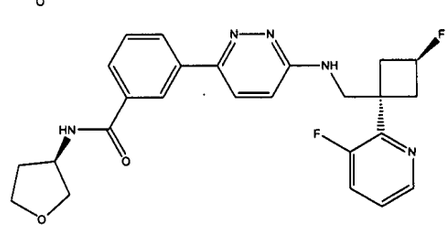
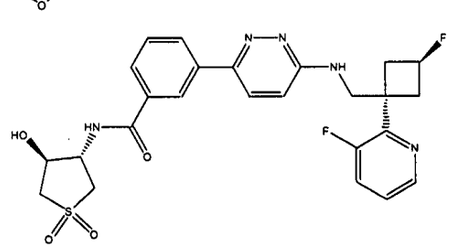
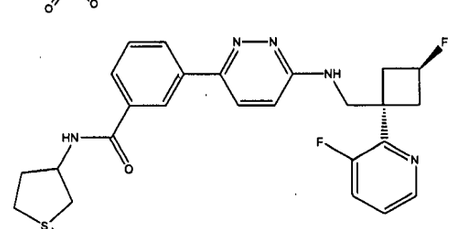
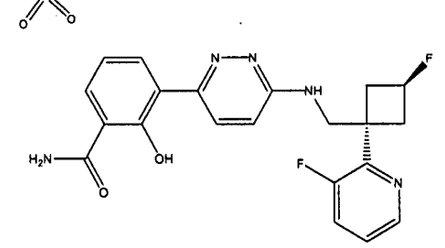
4-fluoro-5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		430,1	A
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4-metil-3-pirazolin-5-ona		355,1	D
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-4,4-dimetil-2-pirazolin-5-ona		369,2	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-bencilpiridazin-3-il]amina		349,3	D
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]bencenocarbonitrilo		374,1	C
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]benzamida		392,1	C
N-ciclobutil{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		468,3	A

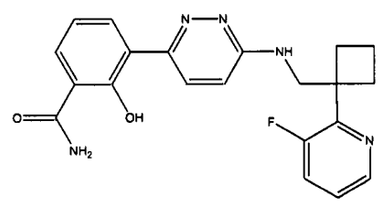
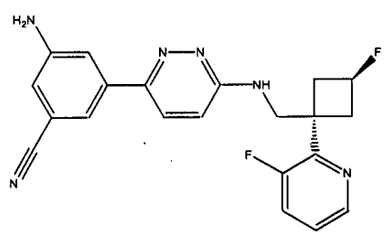
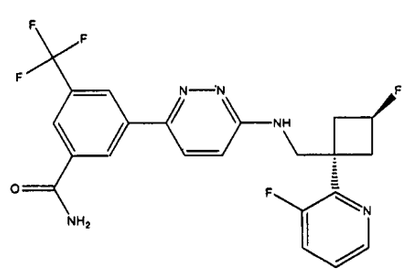
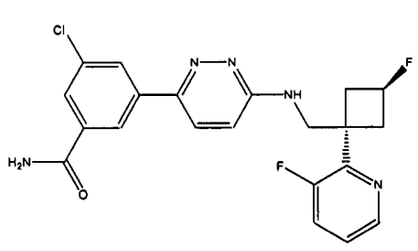
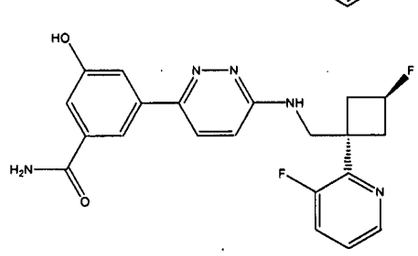
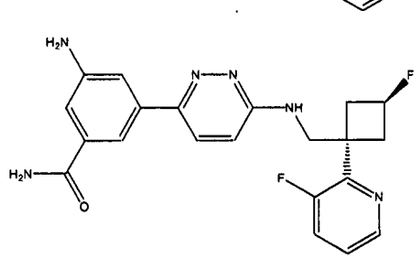
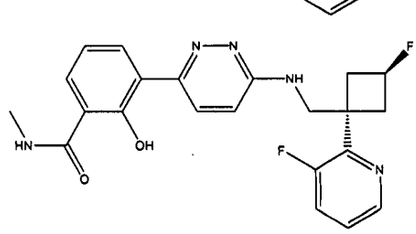
4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]benzamida		410,1	C
N-(3,3-difluorociclobutil){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		504,3	A
4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		430,0	A
2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida		399,1	A
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-5-metilpiridazin-3-il]benzamida		392,1	D
N-ciclopropil{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		436,3	B
[6-(2-aminopirimidin-5-il)piridazin-3-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		370,1	B

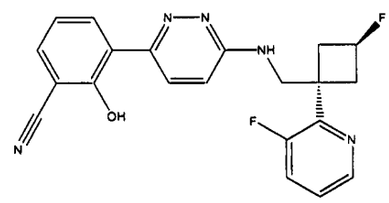
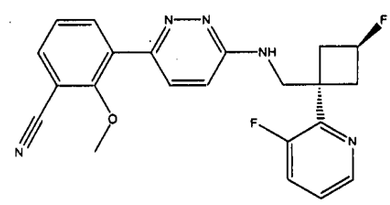
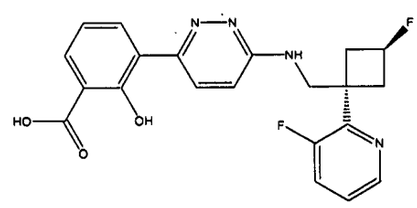
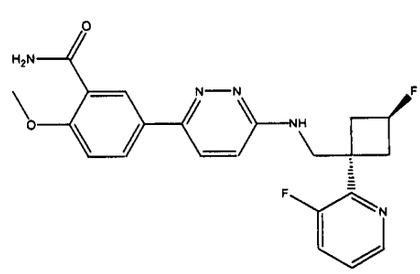
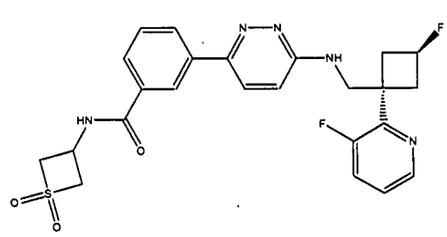
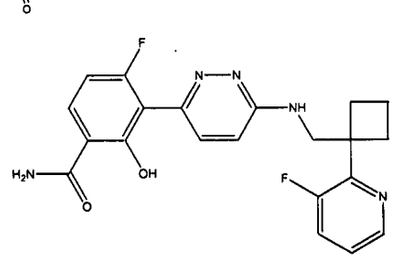
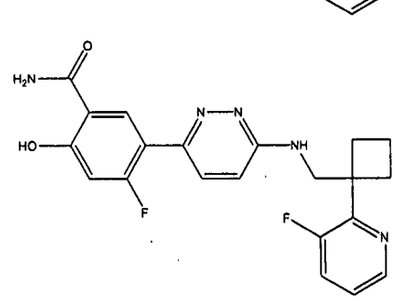
N-azetidin-3-il{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		451,2	B
N-(1-acetilazetidin-3-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		493,3	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]carboxamida		529,3	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)carboxamida		468,3	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(1-metilazetidin-3-il)carboxamida		465,3	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-oxetan-3-ilcarboxamida		452,3	B
ácido 2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acético		414,1	B

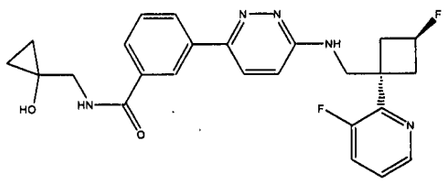
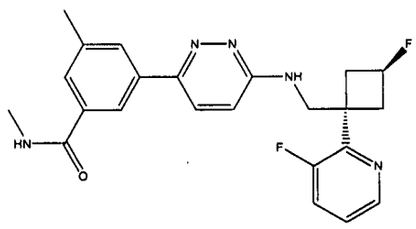
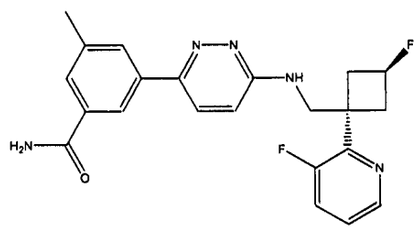
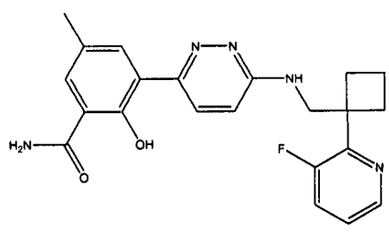
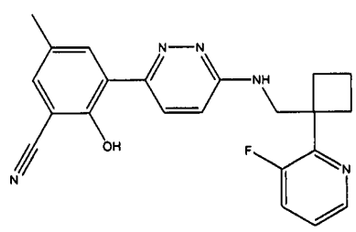
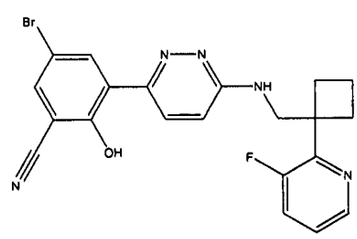
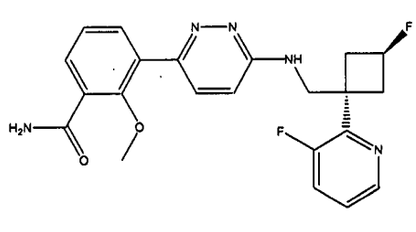
{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metan-1-ol		386,1	B
2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}-N-metilacetamida		427,2	B
2-{2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)-4-metilpiridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida		413,1	B
{4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(1-metilazetidin-3-il)carboxamida		483,3	B
N-(1-acetilazetidin-3-il){4-fluoro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		511,3	A
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(3-hidroxiciclobutil)carboxamida		466,3	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[5-(piperazinilmetil)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}amina		440,3	B

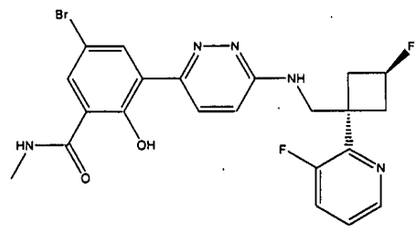
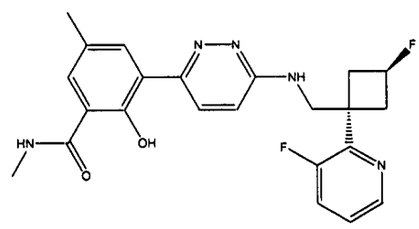
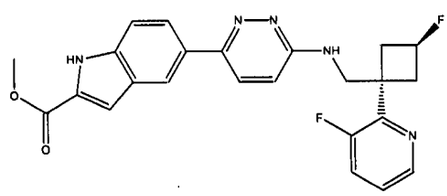
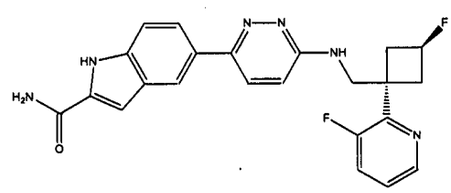
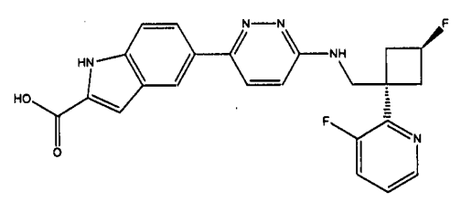
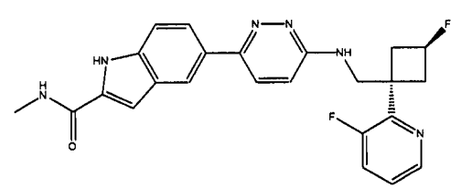
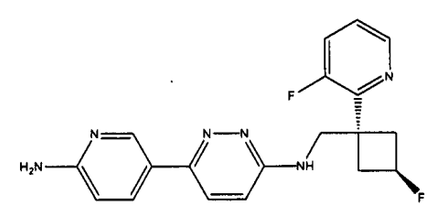
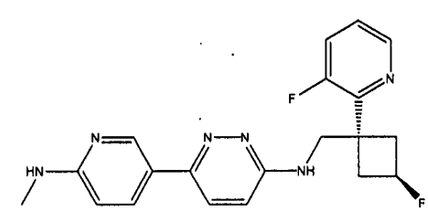
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[5-(morfolin-4-ilmetil)(1,3-tiazol-2-il)]piridazin-3-il}amina		441,3	B
4-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)-1,4-tiazaperhidroin-1,1-diona		489,3	D
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}(6-{5-[(4-metilpiperazinil)metil](1,3-tiazol-2-il)}piridazin-3-il)amina		454,3	B
{[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(5-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazinil]metil}(1,3-tiazol-2-il))piridazin-3-il]amina		522,2	B
1-acetil-4-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)piperazina		482,3	D
1-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-4-(metilsulfonil)piperazina		518,3	D
[(2S)-1-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)piperazin-2-il]metan-1-ol		470,3	B
[(2R)-1-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)piperazin-2-il]metan-1-ol		470,3	C

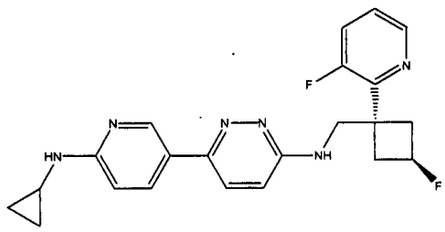
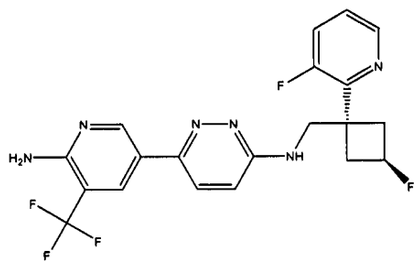
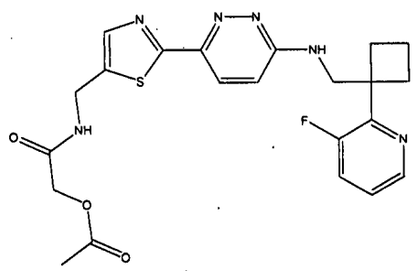
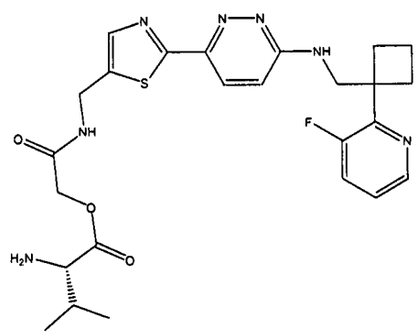
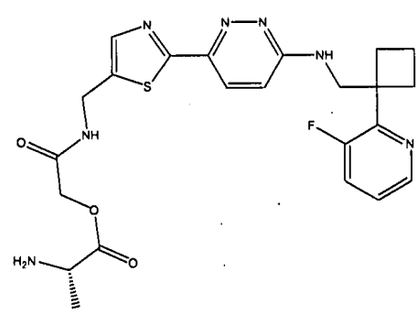
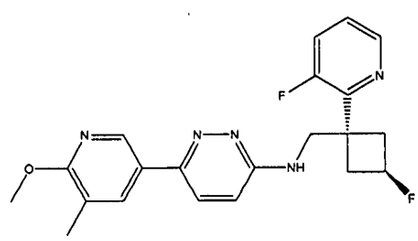
N-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		480,3	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)carboxamida		480,3	B
N-((3S)oxolan-3-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		466,3	B
N-((3R)oxolan-3-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		466,3	B
N-((3S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxotiolan-3-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		530,3	B
N-(1,1-dioxotiolan-3-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		514,3	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		412,1	A

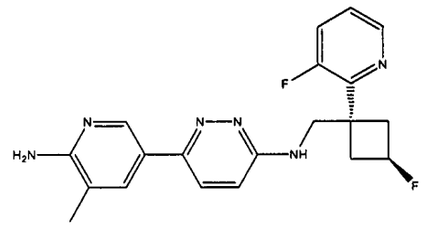
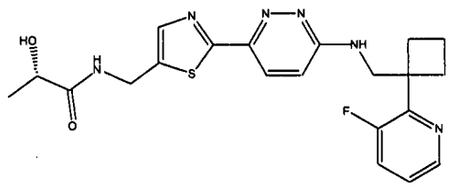
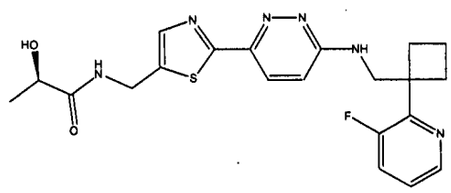
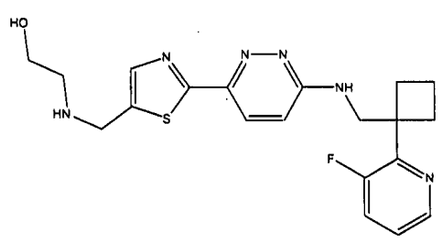
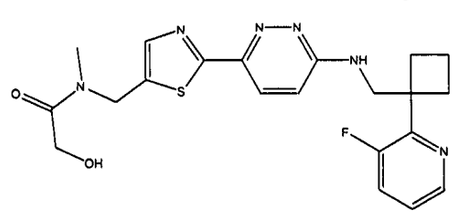
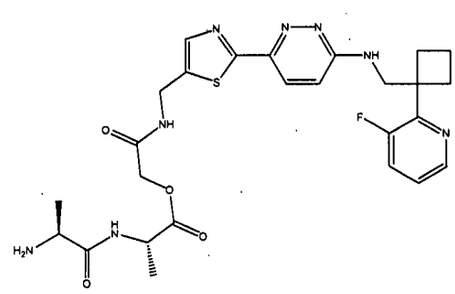
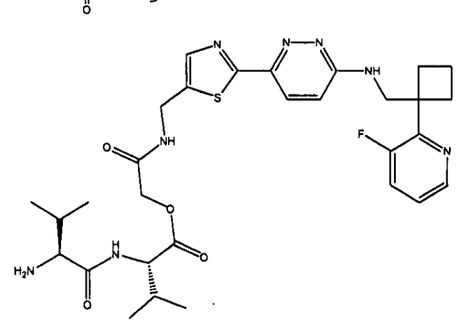
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		394,2	A
5-amino-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]bencenocarbonitrilo		393,1	A
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-(trifluorometil)benzamida		464,1	B
5-cloro-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		430,1	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-hidroxibenzamida		412,1	A
5-amino-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]benzamida		411,2	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida		426,2	A

3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibencenocarbonitrilo		394,1	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibencenocarbonitrilo		408,1	C
ácido 3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzoico		413,1	C
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibenzamida		426,1	B
N-(1,1-dioxotietan-3-il){3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}carboxamida		500,3	B
4-fluoro-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		412,1	A
4-fluoro-5-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibenzamida		412,1	A

{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]fenil}-N-[(hidroxiciclopropil)metil]carboxamida		466,1	A
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-metilfenil}-N-metilcarboxamida		424,1	B
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-5-metilbenzamida		410,0	B
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxi-5-metilbenzamida		408,2	B
3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxi-5-metilbencenocarbonitrilo		390,2	B
5-bromo-3-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxibencenocarbonitrilo		454,0	A
3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-metoxibenzamida		426,2	D

{5-bromo-3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxifenil}-N-metilcarboxamida		507,0	B
{3-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-2-hidroxi-5-metilfenil}-N-metilcarboxamida		440,2	B
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indolo-2-carboxilato de metilo		450,2	A
5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indolo-2-carboxamida		435,2	A
ácido 5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indolo-2-carboxílico		436,2	B
{5-[6-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]indol-2-il}-N-metilcarboxamida		449,1	A
[6-(6-amino(3-piridil))piridazin-3-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		369,3	A
{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}{6-[6-(metilamino)(3-piridil)]piridazin-3-il}amina		383,3	B

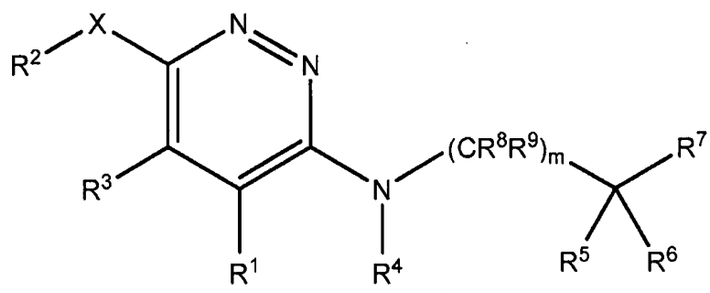
{6-[6-(ciclopropilamino)(3-piridil)]piridazin-3-il}{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		409,3	D
{6-[6-amino-5-(trifluorometil)(3-piridil)]piridazin-3-il}{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		437,0	B
acetato de [N-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)carbamoil]metilo		470,1	A
(2S)-2-amino-3-metilbutanoato de [N-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)carbamoil]metilo		528,2	A
(2S)-2-aminopropanoato de [N-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)carbamoil]metilo		500,2	A
{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}[6-(6-metoxi-5-metil(3-piridil))piridazin-3-il]amina		398,3	D

[6-(6-amino-5-metil(3-piridil))piridazin-3-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina		383,3	B
(2S)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-hidroxipropanamida		443,1	A
(2R)-N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-hidroxipropanamida		443,1	A
2-[({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)amino]etan-1-ol		415,1	B
N-({2-[6-({[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il](1,3-tiazol-5-il)}metil)-2-hidroxi-N-metilacetamida		443,1	B
(2S)-2-((2S)-2-aminopropanoilamino)propanoato de [N-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)carbamoil]metilo		571,1	A
(2S)-2-((2S)-2-amino-3-metilbutanoilamino)-3-metilbutanoato de [N-({2-[6-({[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil}amino)piridazin-3-il]-1,3-tiazol-5-il}metil)carbamoil]metilo		627,3	A

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria, debe entenderse por los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden realizarse modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de materia y/o proceso al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a, NR^bR^c, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^2 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y NR^bR^c, donde cada uno de los grupos cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$arilo C_{6-10} y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$arilo C_{6-10} y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a, NR^bR^c, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $C(O)R^a$,

$C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^a;

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

o, como alternativa, R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

cada uno de R^8 y R^9, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6};

X se selecciona entre un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$ y $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$;

o, como alternativa, X, R^2 y R^3, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5-6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces, y opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

cada uno de R^b y R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11}, heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^iR^j$ y SO_2R^g, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OR^h, $OC(O)R^h$, $OC(O)OR^h$, $OC(O)NR^iR^j$, NR^iR^j, $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $NR^dC(O)NR^iR^j$, $NR^dC(O)C(O)NR^iR^j$, $NR^dC(S)R^h$, $NR^dC(S)OR^h$, $NR^dC(S)NR^iR^j$, $NR^dC(NR^e)NR^iR^j$, $NR^dS(O)R^h$, $NR^dSO_2R^h$, $NR^dSO_2NR^iR^j$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)NR^iR^j$, $C(S)R^h$, $C(S)OR^h$, $C(S)NR^iR^j$, $C(NR^e)NR^iR^j$, SR^h, $S(O)R^h$, SO_2R^h, $SO_2NR^iR^j$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k;

o dos sustituyentes R^f unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre

carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo de 3-8 miembros;

R^g, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, naftilo y aralquilo C_{7-11}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^h, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^k;

cada uno de R^i y R^j, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11}, heteroarilo de 5-10 miembros, $C(O)R^g$ y $C(O)OR^g$, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^k, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, CN, OH, alcoxi C_{1-6}, NH_2, NH(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})$_2$, NHC(O)alquilo C_{1-6}, NHC(O)aralquilo C_{7-11}, NHC(O)Oalquilo C_{1-6}, NHC(O)Oaralquilo C_{7-11}, OC(O)alquilo C_{1-6}, OC(O)aralquilo C_{7-11}, OC(O)Oalquilo C_{1-6}, OC(O)Oaralquilo C_{7-11}, C(O)alquilo C_{1-6}, C(O)aralquilo C_{7-11}, C(O)Oalquilo C_{1-6}, C(O)Oaralquilo C_{7-11}, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, donde cada sustituyente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6} y aralquilo C_{7-11} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre OH, alcoxi C_{1-6}, NH_2, NH(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})$_2$, NHC(O)alquilo C_{1-6}, NHC(O)aralquilo C_{7-11}, NHC(O)Oalquilo C_{1-6} y NHC(O)Oaralquilo C_{7-11};

o dos sustituyentes R^k unidos a un solo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

m es 0, 1 ó 2;

n, en cada caso, es independientemente 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2; y

q es 0, 1 ó 2;

con la condición de que el compuesto no sea 6-(4-clorofenil)-5-metil-N-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)piridazin-3-amina, N-(2-metil-2-(piperidin-1-il)propil)-6-fenil-5-propilpiridazin-3-amina o N-(2-metil-2-morfolinopropil)-6-fenil-5-propilpiridazin-3-amina

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada uno de R^8 y R^9 es hidrógeno.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^5 y R^6 es alquilo C_{1-6}.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^5 y R^6 es metilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros y heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos

forman cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

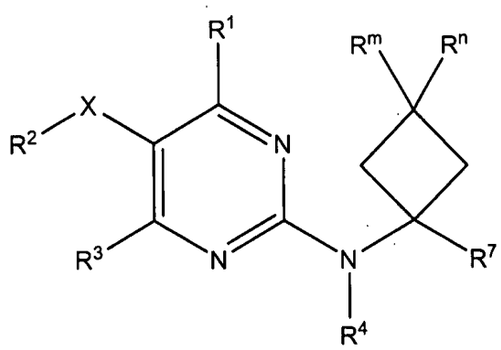
9. El compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}.

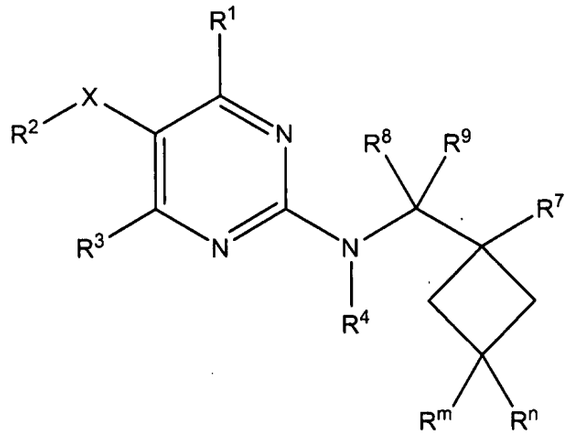
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo seleccionado entre ciclobutilo, 3-fluorociclobutilo y 3,3-difluorociclobutilo.

13. El compuesto de la reivindicación 10, donde el compuesto es de Fórmula V(a) o V(b), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula V(a)



Fórmula V(b)

en las que cada uno de R^m y R^n se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-6}.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es halógeno.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el halógeno y R^7 están en configuración *trans* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el halógeno y R^7 están en configuración *cis* uno con respecto al otro en el anillo de ciclobutilo.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que uno de R^m y R^n es hidrógeno y el otro es flúor.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-

8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

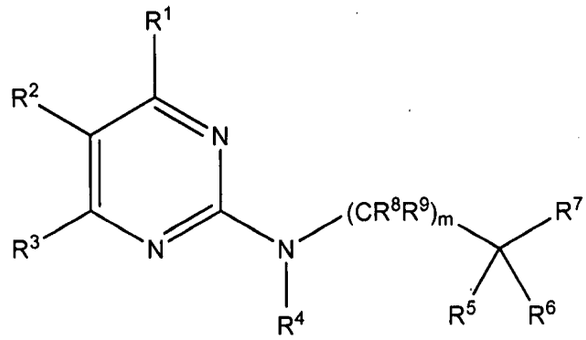
20. El compuesto de la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, 3-6 miembros heterocicloalquenilo, fenilo, naftilo, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con

1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

21. El compuesto de la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es 2-piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, OR^a, $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c, $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a, $S(O)R^a$, SO_2R^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, 3-6 miembros heterocicloalquenilo, fenilo, naftilo, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquenilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, aralquilo C_{7-11} y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es un enlace.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que el compuesto es de Fórmula XII(a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula XII(a).

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$,

$(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

26. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre

halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

27. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre $(CH_2)_nC(O)OR^a$ y $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; y opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

28. El compuesto de la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$.

29. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, triazilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a es alquilo C_{1-6} o heterocicloalquilo de 3-8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

30. El compuesto de la reivindicación 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es se selecciona entre furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, donde R^a se selecciona entre alquilo C_{1-6}, alquil C_{1-6}-OH y alquil C_{1-6}-NH_2, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$,

$(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros.

31. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona entre indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, oxo, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^e)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros, donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $(CH_2)_n$cicloalquilo C_{3-8}, $(CH_2)_n$heterocicloalquilo de 3-8 miembros, $(CH_2)_n$fenilo, $(CH_2)_n$naftilo y $(CH_2)_n$heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes R^f.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es hidrógeno.

34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 y metilo.

35. El compuesto de la reivindicación 34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es hidrógeno.

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es hidrógeno.

37. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, formulándose la composición farmacéutica para administración oral, sublingual, subcutánea, parenteral, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, formulándose la composición farmacéutica para administración oral.

41. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de trastornos neuromusculares, afecciones de debilitamiento muscular, miopatías musculares, déficits relacionados con rehabilitación, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial periférica, fragilidad, atrofia muscular y fatiga, síndrome metabólico, síndrome de fatiga crónica y obesidad.

42. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), Atrofia Muscular Espinal (SMA) y miastenia grave.

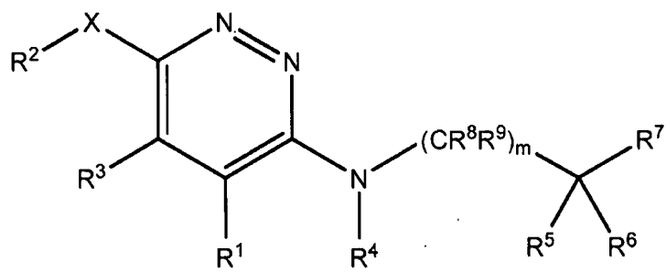
43. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedad vascular periférica y enfermedad arterial periférica.

CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos de uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

SECTOR: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos de piracinas no condensadas.

LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 5o.
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

CYTOKINETICS, INC
SOLICITUD DE PATENTE PCT/US2011/033605
ARTE FINAL (2)

295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 24-10-12

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/327,538	23-04-10	US
61/412,302	10-11-10	US

(51) Int Cl: A61K 31/50

(71) Solicitante(s): **CYTOKINETICS, INC**

(72) Inventor(es): ASHCRAFT, Luke W.; BERGNES, Gustave; COLLIBEE, Scott; CHUANG, Chihyuan; GARDINA, Jeff; MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex, R.; QIAN, Xiangping; WARRINGTON, Jeffrey; YANG, Zhe; LU, Pu-Ping y ROMERO, Antonio.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/033605***

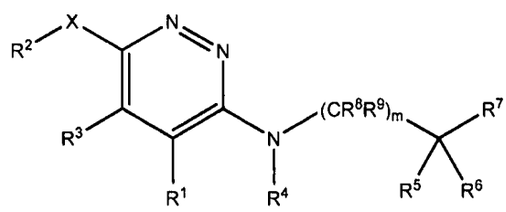
(87) Publicación internacional
Fecha: ***27-10-11***
No. publicación: ***WO 2011/133882 A1***

(54) Titulo: **"CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos de uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sector: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos de piracinas no condensadas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 24-10-12
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/50

(71) Solicitante(s): **CYTOKINETICS, INC**

(72) Inventor(es): ASHCRAFT, Luke W.; BERGNES, Gustave; COLLIBEE, Scott; CHUANG, Chihyuan; GARDINA, Jeff; MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex, R.; QIAN, Xiangping; WARRINGTON, Jeffrey; YANG, Zhe; LU, Pu-Ping y ROMERO, Antonio.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/327,538	23-04-10	US
	61/412,302	10-11-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/033605***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***27-10-11***
No. publicación: ***WO 2011/133882 A1***

(54) Titulo: **CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 24-10-12
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/50

(71) Solicitante(s): **CYTOKINETICS, INC**

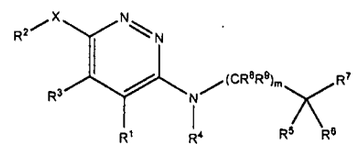
(72) Inventor(es): ASHCRAFT, Luke W.; BERGNES, Gustave; COLLIBEE, Scott; CHUANG, Chihyuan; GARDINA, Jeff; MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex, R.; QIAN, Xiangping; WARRINGTON, Jeffrey; YANG, Zhe; LU, Pu-Ping y ROMERO, Antonio.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/327,538	23-04-10	US
	61/412,302	10-11-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-11-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-04-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/033605***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***27-10-11***
No. Publicación: ***WO 2011/133882 A1***



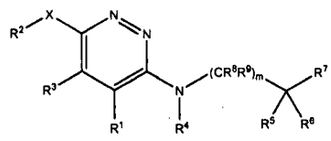
Formula I

(54) Titulo: **CIERTAS AMINO-PIRIDAZINAS, COMPOSICIOINES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X y m son como se definen en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan métodos de uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sector: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos de piracinas no condensadas.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 October 2011 (27.10.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/133882 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/50 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/033605

(22) International Filing Date:
22 April 2011 (22.04.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/327,538 23 April 2010 (23.04.2010) US
61/412,302 10 November 2010 (10.11.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **CYTOKINETICS, INC.** [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ASHCRAFT, Luke W.** [US/US]; 668 Carolina Street, San Francisco, California 94107 (US). **BERGNES, Gustave** [US/US]; Pacifica, California (US). **COLLIBEE, Scott** [US/US]; San Carlos, California (US). **CHUANG, Chihyuan** [US/US]; Millbrae, California (US). **GARDINA, Jeff** [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080 (US). **MORGAN, Bradley P.** [US/US]; Moraga, California (US). **MUCI, Alex R.** [US/US]; San Francisco, California (US). **QIAN, Xiangping** [US/US]; Foster City, California (US). **WARRINGTON, Jeffrey** [CA/US]; 1936 Playa Street, San Mateo, California 94403 (US). **YANG, Zhe** [US/US]; Daly City, California (US). **LU, Pu-Ping** [US/US]; Foster City, California (US). **ROMERO, Antonio** [US/US]; 1309 Newbridge Avenue, San Mateo, California 94401 (US).

(74) Agents: **STEVENS, Lauren** et al.; Foley & Lardner LLP, 975 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304-1013 (US).

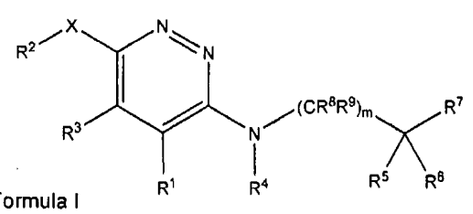
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: CERTAIN AMINO-PYRIDAZINES, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF THEIR USE



Formula I

(57) Abstract: Provided are compounds of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X and m are as defined herein. Also provided is a pharmaceutically acceptable composition comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided are methods of using a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2011/133882 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 098828-6260	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 11/33605	International filing date *(day/month/year)* 22 April 2011 (22.04.2011)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 23 April 2010 (23.04.2010)
Applicant CYTOKINETICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. NONE

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 11/33605

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 18-36, 38-43
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 11/33605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/50 (2011.01)
USPC - 514/247
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/247 (see search terms below)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/236.5; 514/252.02; 544/224; 544/238 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: modulate, skeletal myosin, skeletal actin, skeletal tropomyosin, skeletal muscle, treat, amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, obesity, inhibition, method, administer, mammal, pyridazine, binding site, myosin, inhibitors, small molecule, cytoskeleton, docking, blebbistatin, cytoskele

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2008/0318899 A1 (WATTERSON et al.) 25 December 2008 (25.12.2008), para [0135]; [0167]; [0171]; Table 2 - pg 115; 2nd compound.	1-4 --- 5-17 and 37
Y	WO 2007/075377 A2 (MORGAN et al.) 05 July 2007 (05.07.2007), para [0015] - [0016]; [0020] - [0021]; [0023]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066].	5-17 and 37
Y	ALLINGHAM et al., The structural basis of blebbistatin inhibition and specificity for myosin II, Nature Structural & Molecular Biology, April 2005, Vol 12(4), pp 378-379. pg 378 - pg 379. http://wwwprod.biochem.wisc.edu/biochem/faculty/rayment/publications/pub_pdfs/140_159/158.rayment05_allingham.pdf	5-17 and 37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 June 2011 (18.06.2011)	06 JUL 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: LAUREN STEVENS
FOLEY & LARDNER LLP
975 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1013

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	06 JUL 2011
Applicant's or agent's file reference 098828-6260	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 11/33605	22 April 2011 (22.04.2011)	23 April 2010 (23.04.2010)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 31/50 (2011.01)
USPC - 514/247

Applicant CYTOKINETICS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	19 June 2011 (19.06.2011)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/33605

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/33605

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 18-36, 38-43

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. see below are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

Claims 18-36 and 38-43 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 18-36, 38-43

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/33605

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5-17 and 37	YES
	Claims	1-4	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-17 and 37	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17 and 37	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-4 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2008/0318899 A1 to Watterson et al. (hereinafter 'Watterson').

Regarding claim 1, Watterson discloses a compound of Formula I (Table 2 - pg 115; 2nd compound) where
- R1 is C6 aryl (phenyl);
- R2 is 6 membered heteroaryl;
- R3 is hydrogen;
- R4 is hydrogen;
- R5 and R6 are each hydrogen;
- R7 is C3 cycloalkyl;
- X is a bond;
- m is 0 [-(CR8R9)m- does not exist] with the proviso as written herein.

Regarding claim 2, Watterson discloses the compound of claim 1, as above, where m is 0 (Table 2 - pg 115; 2nd compound).

Regarding claim 3, Watterson discloses the compound of claim 1, as above, where m is 1 and R7 is heterocycloalkyl (Table 2 -pg 116, compound 1).

Regarding claim 4, Watterson discloses the compound of claim 3, as above, where R8 and R9 are each hydrogen (Table 2 -pg 116, compound 1).

Claims 5-17 and 37 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Watterson in view of WO 2007/075377 A2 to Morgan et al. (hereinafter 'Morgan') and in view of the article entitled, 'The structural basis of blebbistatin inhibition and specificity for myosin II', by Allingham et al. (hereinafter 'Allingham').

Regarding claims 5-9, Watterson discloses the compound of claim 3, as above, where R5 and R6 are each hydrogen (Watterson - Table 2 - pg 115; 2nd compound). Watterson does not expressly disclose where R5 and R6 of Formula I are each C1-6 alkyl e.g., methyl [C1 alkyl] or wherein R5 and R6 together with the carbon atom to which they are bound form C3-8 cycloalkyl optionally substituted with the substituents specified. However, Watterson does teach cyclopropyl-substituted alylamino substituent on pyridazine (Watterson-Table 2-pg 115, 2nd compound) and wherein cycloalkyl groups of the compound (para [0135]) may be substituted with halogens (para [0167]).

Morgan discloses a pyridazine compound analogous to the compound of Formula I (para [0016]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066]) containing a pyridazine moiety [Morgan's Y and X, in one embodiment, are each -N=; W and Z, in one embodiment, are each -C= - para [0016])], a -(CR8R9)m-NH- moiety [see Morgan's R18 and R19] (para [0016]), where R8 and R9 at each occurrence, are each independently selected from hydrogen and C1-6 alkyl (para [0038]), where m is 0, 1 or 2 (para [0016]), and a C3-10 cycloalkyl moiety [see Morgan's R2] (para [0016]; [0039]). Such a pyridazine compound is a compound that binds to and/or regulates the activity of diskeletal myosin, skeletal actin and skeletal tropomyosin (para [0015]) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (para [0020] - [0021]) where such a disease is responsive to inhibition of one or more of diskeletal myosin, skeletal actin and skeletal tropomyosin (para [0023]).

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to add the teachings of Morgan concerning a pyridazine derivative utilized in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, to the teachings of Watterson concerning the pyridazine compound of formula I utilized in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, as the technology is so similar (i.e., both teach pyridazine compounds utilized in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis); in order to practice the claims as described, without undue experimentation. This would have provided for structure variation of the pyridazine compounds that inhibit myosin in order to have optimized the resultant pharmacological activity; given such practice in the art. The motivation for such is provided for by Allingham.

Allingham discloses the structure of blebbistatin, a 1-phenyl-2-pyrrolidinone derivative that inhibits certain isoforms of muscle myosin II, bound to a myosin II complex that mimics the metastable state of myosin (pg 378). Information concerning the blebbistatin-binding site and the selected amino acids interacting with blebbistatin (pg 378 - pg 379), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have designed more selective inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the myosin II binding site. Further, the identification of new myosin-specific cleft-binding derivatives may provide useful pharmacological agents directed toward the cytoskeleton (pg 379).

-- see supplemental box --

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/33605

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
– Box No. V(2) – Citations and explanations:

Regarding claim 10, see the discussion set forth above for claims 5-9. The combination of Watterson, Morgan and Allingham discloses the compound of claim 9, as above, where R5 and R6 together with the carbon atom to which they are bound form C4 cycloalkyl i.e., cyclobutyl, optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 halogen substituents (Watterson - para [0135]; [0167]; [0171]; Table 2 - pg 115; 2nd compound; Morgan - para [0016]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066]; Allingham - pg 378 - pg 379).

Regarding claims 11-12, see the discussion set forth above for claim 10. The combination of Watterson, Morgan and Allingham discloses the compound of claim 10, as above, where R5 and R6 together with the carbon atom to which they are bound form C4 cycloalkyl i.e., cyclobutyl, optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 halogen substituents (Watterson - para [0135]; [0167]; [0171]; Table 2 - pg 115; 2nd compound; Morgan - para [0016]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066]; Allingham - pg 378 - pg 379). The combination of Watterson, Morgan and Allingham does not expressly disclose where the cyclobutyl is preferentially optionally substituted with one or two halogen substituents i.e., fluoro e.g., 3-fluorocyclobutyl or 3,3-difluorocyclobutyl. The information of Allingham concerning the blebbistatin-binding site and the selected amino acids interacting with blebbistatin (pg 378 - pg 379), coupled with molecular modeling software, would have guided one of ordinary skill as to the selection of the substituent genus [halogen], the substituent species [fluoro] and the number of fluoro substituents, thus to have enabled one of ordinary skill to have designed more selective inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the myosin II binding site.

Regarding claims 13-14, see the discussion set forth above for claim 10. The combination of Watterson, Morgan and Allingham discloses the compound of claim 10, as above, where the compound is of Formula V(b), where m is 1 and R8 and R9 are each hydrogen (Watterson - Table 2 - pg 115; 2nd compound; Morgan - para [0016]), such that Rm and Rn are each independently selected from hydrogen and halogen (Watterson - para [0135]; [0167]; [0171]; Table 2 - pg 115; 2nd compound; Morgan - para [0016]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066]; Allingham - pg 378 - pg 379). The combination of Watterson, Morgan and Allingham does not expressly disclose where Rm and Rn are each independently preferentially selected from hydrogen and halogen e.g., one of Rm and Rn is hydrogen and the other is halogen. The information of Allingham concerning the blebbistatin-binding site and the selected amino acids interacting with blebbistatin (pg 378 - pg 379), coupled with molecular modeling software, would have guided one of ordinary skill as to the selection of the substituent genus [halogen] and the number of halogen substituents, thus to have enabled one of ordinary skill to have designed more selective inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the myosin II binding site.

Regarding claims 15-16, the combination of Watterson, Morgan and Allingham discloses the compound of claim 14, as above, where the halogen and R7 are in a trans configuration or in a cis configuration with respect to one another on the cyclobutyl ring (Morgan - para [0066]), where the teachings of Allingham concerning the blebbistatin-binding site and the selected amino acids interacting with blebbistatin (pg 378 - pg 379), coupled with molecular modeling software, would have guided one of ordinary skill as to the preferred stereochemical configuration, thus to have enabled one of ordinary skill to have designed more selective inhibitors by varying the compgound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the myosin II binding site.

Regarding claim 17, the combination of Watterson, Morgan and Allingham discloses the compound of claims 13-14, as above, where Rm and Rn are each independently preferentially selected from hydrogen and halogen e.g., one of Rm and Rn is hydrogen and the other is halogen (Watterson - para [0135]; [0167]; [0171]; Table 2 - pg 115; 2nd compound; Morgan - para [0016]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066]; Allingham - pg 378 - pg 379). The combination of Watterson, Morgan and Allingham does not expressly disclose where preferentially one of Rm and Rn is hydrogen and the other is fluorine. The information of Allingham concerning the blebbistatin-binding site and the selected amino acids interacting with blebbistatin (pg 378 - pg 379), coupled with molecular modeling software, would have guided one of ordinary skill as to the preferred halogen species, thus to have enabled one of ordinary skill to have designed more selective inhibitors by varying the compgound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the myosin II binding site.

– see supplemental box –

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/33605

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
– Citations and explanations –

Regarding claim 37, Watterson discloses a compound (Table 2 - pg 115; 2nd compound) analogous to the compound of Table 2: 5-[6-({[(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}amino)pyridazin-3-yl]pyridine-3-carbonitrile; where
- R1 is phenyl;
- R2 is 6 membered heteroaryl i.e., pyridinyl;
- R3 is hydrogen;
- R4 is hydrogen;
- R5 and R6 are each hydrogen;
- R7 is C3 cycloalkyl;
- X is a bond; and
- m is 0 [-(CR8R9)m- does not exist].

Such a compound is utilized in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (para [0171]). Watterson does not expressly disclose the particular compound of Table 2: 5-[6-({[(4-fluorophenyl)cyclopropyl]methyl}amino)pyridazin-3-yl]pyridine-3-carbonitrile; where
- R1 is hydrogen;
- R2 is pyridine-3-carbonitrile; and
- R7 [C3 cycloalkyl] is substituted with 4-fluorophenyl as shown herein.

It would have been encompassed within the knowledge level of one of ordinary skill to have made such structural variations in order to have optimized the resultant pharmacological activity; given such practice in the art. The motivation for such is provided for by Morgan and Allingham.

Morgan discloses an analogous pyridazine compound (para [0016]; [0038] - [0039]; [0044]; [0046]; [0052] - [0053]; [0055] - [0056]; [0061]; [0065] - [0066]) containing a pyridazine moiety [Morgan's Y and X, in one embodiment, are each -N=; W and Z, in one embodiment, are each -C= - para [0016])], a -(CR8R9)m-NH- moiety [see Morgan's R18 and R19] (para [0016]), where R8 and R9 at each occurrence, are each independently selected from hydrogen and C1-6 alkyl (para [0038]), where m is 0, 1 or 2 (para [0016]), and a C3-10 cycloalkyl moiety [see Morgan's R2] (para [0016]; [0039]). Such a pyridazine compound is a compound that binds to and/or regulates the activity of diskeletal myosin, skeletal actin and skeletal tropomyosin (para [0015]) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (para [0020] - [0021]) where such a disease is responsive to inhibition of one or more of diskeletal myosin, skeletal actin and skeletal tropomyosin (para [0023]). It would have been suggested to one of ordinary skill that such pyridazine compounds for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis are therefore inhibitors of myosin.

Allingham discloses the structure of blebbistatin, a 1-phenyl-2-pyrrolidinone derivative that inhibits certain isoforms of muscle myosin II, bound to a myosin II complex that mimics the metastable state of myosin (pg 378). Information concerning the blebbistatin-binding site and the selected amino acids interacting with blebbistatin (pg 378 - pg 379), coupled with molecular modeling software, would have enabled one of ordinary skill to have designed more selective inhibitors by varying the compound's physico-chemical properties and/or molecular orientation [through structure variation] to have provided for a better fit at the myosin II binding site. Further, the identification of new myosin-specific cleft-binding derivatives may provide useful pharmacological agents directed toward the cytoskeleton (pg 379).

Claims 1-17 and 37 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-08-517

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

LINDA PHILLIPS
Comisión # 1497764
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Linda Phillips
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda Phillips, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California 6. el día 16 de febrero de 2005
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 227768

TRADUCTORA OFICIAL
3177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
095249
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -3 A 9:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

JOSE [illegible] 05-114.464 312

Los abajo firmados,

Cytokinetics, Inc.
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 23 Diciembre, 2004.

The undersigned,

Cytokinetics, Inc.
A Corporate organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America.
domiciled at

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Untied States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this Jay K Trautman

Date: 12/23/2004

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Linda Phillips*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda Phillips, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 16th day of February 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 227768*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-03)

OSP 03 74700

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de California {ss
Condado de San Mateo
Hoy 23 de Diciembre de 2004, compareció Jay K. Trautman, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vice Presidente de Tecnología de Cytokinetics Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de South Sn. Franc, Condado de San Mateo, Estado de California, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Californinia, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Dover, Estado de Delaware, con fecha 5 Agosto, 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of California {ss
County of San Mateo
On this 23 day of December, 2004, personally came Jay K. Trautman, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice President, Technology of Cytokinetics, Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America, domiciled at the City of South San Francisc County of San Mateo, State of California, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of California, United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Dover, State of Delaware, under date of August 5, 1997, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Linda Phillips
Linda Phillips, Notary Public

LINDA PHILLIPS
Commission # 1497764
Notary Public - California
Santa Clara County
My Comm. Expires Jul 26, 2008

315

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0090311

Bogotá D.C., Septiembre 03 de 2012 - 16:49:48

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230661	03/09/2012	17.637.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
			$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-189887- -00000-0000
Fecha: 2012-10-24 16:09:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 315

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-189887- -00000-0000

Fecha: 2012-10-24 16:09:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 315

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES**

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 2 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- 315 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐