

**DERIVADOS DE N-METIL, N-(6-(METOXI)PIRIDAZIN-3-IL) AMINA COMO
MODULADORES DE AUTOTAXINA (ATX) PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS O
FIBRÓTICAS**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a piridazinas novedosas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en los tratamientos, en particular, en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos mediados por autotaxina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La autotaxina (ATX; ENPP2) es una enzima secretada responsable de hidrolizar lisofosfatidilcolina (LPC) al lípido bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) mediante su actividad de lisofosfolipasa D. A su vez, LPA ejerce sus efectos mediante la interacción con seis GPCR (receptores de LPA 1-6, LPAR1-6) (Houben AJ, 2011). Se considera que la señalización de ATX-LPA participa, por ejemplo, en angiogénesis, inflamación crónica, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades fibróticas, progresión del cáncer y metástasis de tumor. Por ejemplo, LPA, que actúa sobre LPAR1, induce la migración, proliferación y diferenciación de fibroblasto pulmonar; modula la función aislante epitelial y endotelial; y promueve la apoptosis de células epiteliales pulmonares (Budd, 2013). La inhibición de la ATX, la eliminación génica del LPAR1 y los antagonistas del LPAR1 selectivos han demostrado ser eficaces en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar y dérmica (Tager AM, 2008; Swaney J, 2010, Casetelino FV, 2016).

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), aumentan los niveles de LPA en el fluido de lavado broncoalveolar (Tager *et al.*, 2008, Nat. Med.) y se detectaron concentraciones aumentadas de ATX en tejido pulmonar fibrótico humano. (Oikonomou *et al.*, 2012, AJRCMB). Los niveles de LPA son elevados en el condensado de aliento exhalado de sujetos con IPF (Montesi *et al.*, 2014_BMCPM), y la LPC aumentan dos veces en suero de pacientes con IPF estable (Rindlisbacher *et al.*, 2018, Resp. Res.).

Por ende, los niveles de ATX aumentados y/o niveles de LPA aumentados, la expresión del receptor de LPA alterada y las respuestas a LPA alteradas pueden afectar una cantidad de afecciones fisiopatológicas relacionadas con la señalización

de ATX-LPA.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) se caracterizan por inflamación y fibrosis del intersticio, tejido y espacio entre los alvéolos pulmonares (du Bois, Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 129-140). Una ILD puede ocurrir cuando una
5 lesión pulmonar desencadena una respuesta de curación anómala. Por ende, las ILD también incluyen enfermedades pulmonares intersticiales progresivas fibrosantes (PF-ILD) en donde la respuesta a la lesión pulmonar se vuelve progresiva, autónoma e independiente del desencadenante o asociación clínica original. Las PF-ILD más prominentes son fibrosis pulmonar idiopática (IPF) e ILD asociada a esclerosis
10 sistémica (SSc-ILD).

IPF es una enfermedad pulmonar irreversible fibrótica crónica y finalmente mortal caracterizada por una fibrosis progresiva en el intersticio en el pulmón, lo que conduce a una disminución del volumen pulmonar e insuficiencia pulmonar progresiva. IPF también se caracteriza por un patrón histopatológico específico denominado
15 neumonía intersticial usual (UIP) (Raghu *et al*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183: 788-824.).

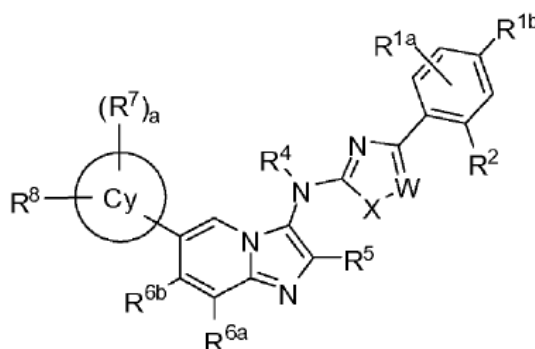
La esclerosis sistémica (SSc), también denominada escleroderma, es una enfermedad reumática inmunitaria de etiología compleja. Es una enfermedad heterogénea multiorgánica caracterizada por fibrosis extensiva, vasculopatía y
20 autoanticuerpos contra diversos antígenos celulares con alta mortalidad. Es un trastorno poco común, una enfermedad huérfana con una importante necesidad médica no satisfecha. Los signos clínicos tempranos de SSc pueden variar. A menudo, el fenómeno de Raynaud y reflujo gastroesofágico están presentes temprano en la enfermedad (Rongioletti F, *et al.*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2399-404).
25 Algunos pacientes presentan enfermedad inflamatoria de la piel, dedos inflamados e hinchados, inflamación musculoesquelética, o manifestaciones constitucionales tales como fatiga. El exceso de depósito de colágeno en la piel de los pacientes torna la piel gruesa y dura. En algunos pacientes, se observan manifestaciones de la enfermedad en órganos, tales como fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar,
30 insuficiencia renal o complicación gastrointestinal. Además, una de las manifestaciones más comunes de afectación inmunitaria es la presencia de niveles anormales de anticuerpos autoinmunitarios contra el núcleo de las células propias (anticuerpos antinucleares o ANA) que se observan en casi cualquiera que tenga SSc (Guiducci S *et al.*, Isr Med Assoc J 2016; 18: 141-43). ILD e hipertensión arterial
35 pulmonar (PAH) son las causas de muerte más frecuentes en pacientes con SSc

(Tyndall AJ *et al.* Ann Rheum Dis 2010; 69: 1809-15).

Los pacientes con SSc se clasifican en dos grandes subconjuntos de enfermedades: esclerosis sistémica cutánea difusa y esclerosis sistémica cutánea limitada (LeRoy EC, *et al.*, J Rheumatol 1988; 15:202-5). Parece que tres
 5 características clínicas —fibrosis excesiva (cicatrización), vasculopatía y autoinmunidad— son la base de los procesos que dan como resultado las distintas manifestaciones que caracterizan a la SSc. Actualmente, la SSc se considera una manifestación de la reparación desregulada o disfuncional del tejido conectivo a la lesión (Denton CP *et al.*, Lancet 2017; 390: 1685-99).

10 Por lo tanto, es conveniente proporcionar inhibidores de ATX potentes.

Los inhibidores de ATX de diversas clases estructurales se analizan en D. Castagna *et al.* (J.Med.Chem. 2016, 59, 5604-5621). WO2014/139882 divulga compuestos que son inhibidores de ATX, que tienen la fórmula estructural generalizada



15

El Ejemplo 2 allí se divulga adicionalmente en N. Desroy, *et al* (J.Med.Chem. 2017, 60, 3580-3590 como el Ejemplo 11) como un inhibidor de ATX novedoso sometido a evaluación clínica para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. En C. Kuttruff, *et al.* (ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) se divulga que el inhibidor
 20 de ATX BI-2545 (Ejemplo 19) reduce significativamente los niveles de LPA *in vivo*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona piridazinas novedosas que son sorprendentemente inhibidores potentes de autotaxina (Ensayo A), también caracterizadas por

25

- alta potencia en sangre humana (Ensayo B), y
- reducción significativa en los niveles de concentración en plasma de LPA *in vivo* durante varias horas (Ensayo C).

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones en las que la actividad de

ATX y/o señalización de LPA participan, afectan en la etiología o patología de la enfermedad, o de otro modo están asociadas a al menos un síntoma de la enfermedad. Se considera que la señalización de ATX-LPA participa, por ejemplo, en angiogénesis, inflamación crónica, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades
5 fibróticas, progresión del cáncer y metástasis de tumor.

Los compuestos de la invención son superiores a aquellos divulgados en el arte previo en términos de la combinación de los siguientes parámetros:

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

ATX es una proteína plasmática soluble, que está activa en sangre heparinizada. Su sustrato LPC es altamente abundante, su concentración está en el rango de μM . Por ende, un ensayo de sangre en concentraciones de sustrato
15 fisiológicas es un ensayo altamente relevante, que predice la eficacia de los inhibidores de ATX *in vivo*.

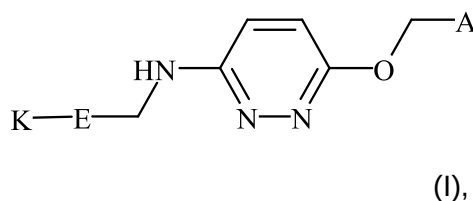
La reducción de LPA *in vivo* se determina midiendo la concentración en plasma de LPA luego de la dosis oral de los compuestos de la presente invención. LPA es un lípido bioactivo muy potente, que eficientemente activa vías corriente abajo mediante
20 los receptores de LPA 1-6 en una forma que depende de la concentración. El bloqueo pronunciado y sostenido de la formación de LPA mediante inhibición de ATX se evalúa midiendo el alcance de la reducción de LPA 8 horas después de la dosis del compuesto. Por lo tanto, una alta reducción de LPA en plasma a las 8 h es altamente indicativa de la eficacia y duración sostenida de la acción *in vivo* así como
25 acoplamiento diana sostenido de los receptores de LPA.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los Ejemplos 2 y 12 en WO2014/139882 y el Ejemplo 19 en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257, en que estos contienen un núcleo de piridazina central con sustituyentes en las posiciones 3 y 6. Esta diferencia estructural conduce a una combinación
30 superior de (i) inhibición de ATX, (ii) inhibición de ATX en sangre humana, y (iii) reducción de niveles de concentración en plasma de LPA *in vivo* durante varias horas.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención demuestran alto acoplamiento diana *in vivo* y se puede esperar que tengan mayor eficacia en seres humanos.

35 La presente invención proporciona compuestos novedosos de acuerdo con la

Fórmula (I)

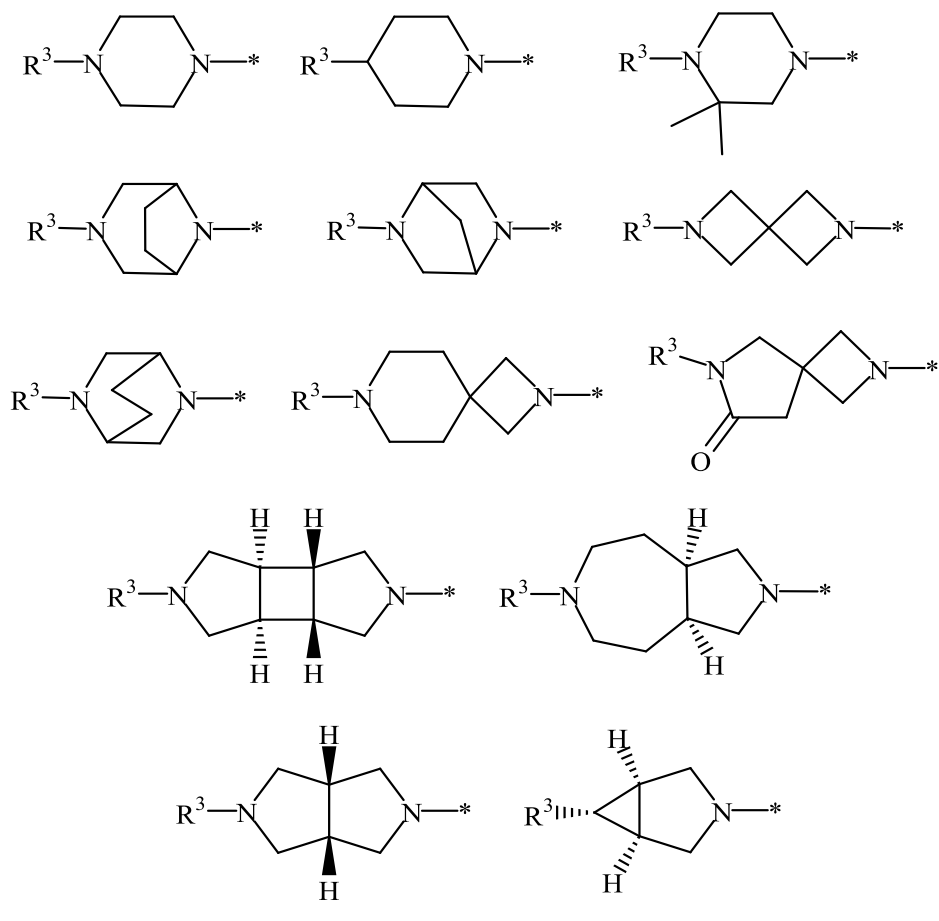


en donde

5 A es piridilo sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en fluoro y F_{1-7} -fluoro- C_{1-3} -alquilo;

E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en fluoro y F_{1-7} -fluoro- C_{1-3} -alquilo;

10 K se selecciona del grupo que consiste en



R^3 se selecciona del grupo que consiste en $R^4(O)C-$, oxetanilo, metilo, $R^5(O)C(CH_3)N-$ y $R^5(O)CHN-$;

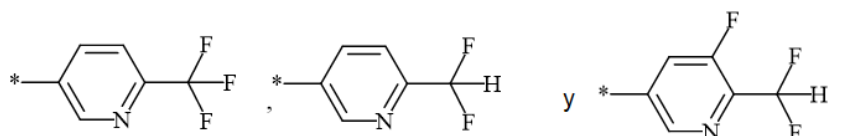
15 R^4 es metilo;

R^5 es metilo.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), en donde A es piridilo sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en F, F_{1-3} -fluoro- C_1 -alquilo; y los sustituyentes E y K se definen como en
5 la forma de realización anterior.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), en donde A es piridilo sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en F, F_2HC y F_3C ; y los sustituyentes E y K se definen como en la forma de realización anterior.

10 Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), en donde A se selecciona del grupo que consiste en



y los sustituyentes E y K se definen como en cualquiera de las formas de realización anteriores.

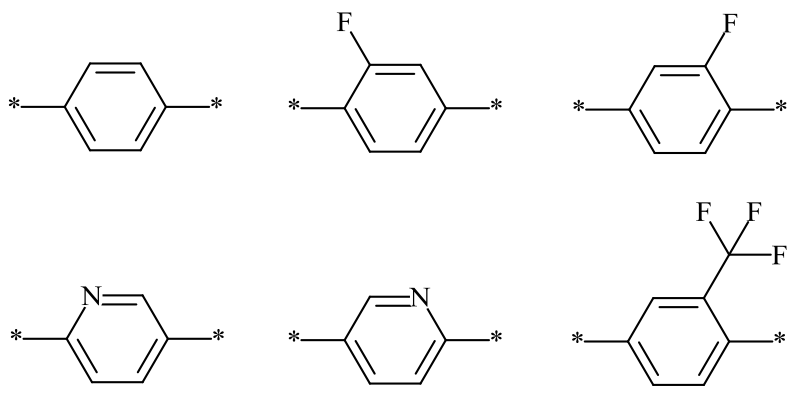
15 Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), en donde E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en F, F_2HC , y F_3C ;

y los sustituyentes A y K se definen como en cualquiera de las formas de
20 realización anteriores.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), en donde E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en F y F_3C ;

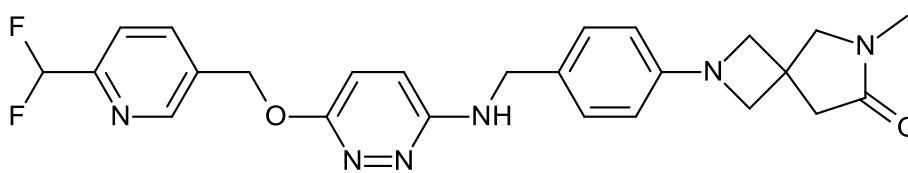
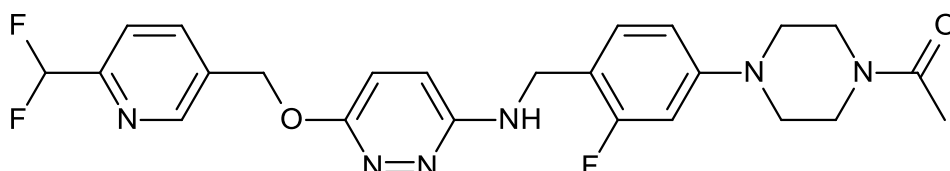
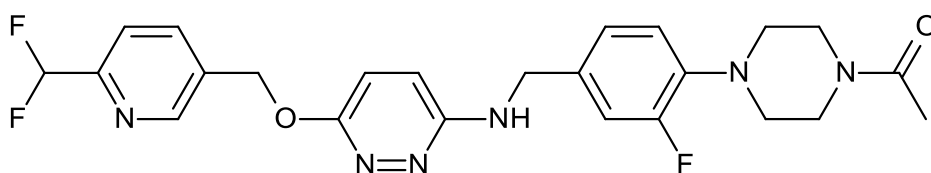
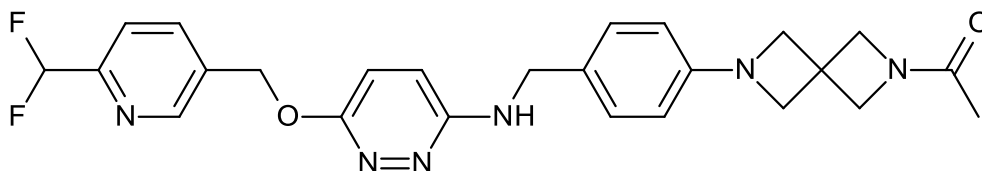
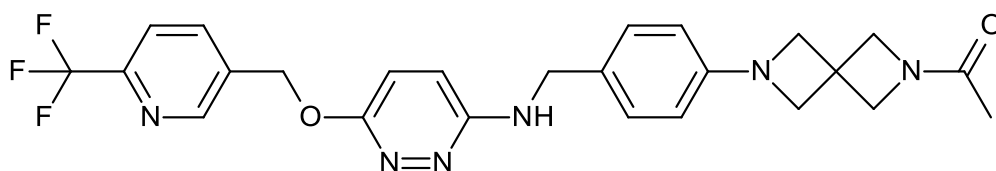
y los sustituyentes A y K se definen como en cualquiera de las formas de
25 realización anteriores.

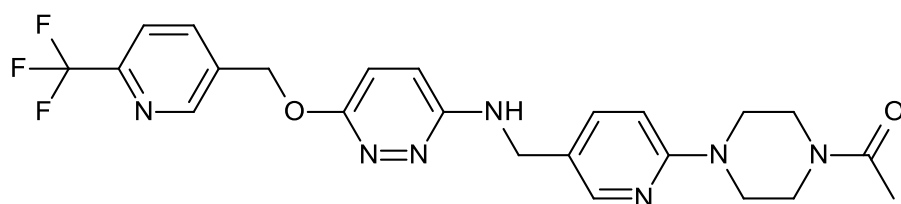
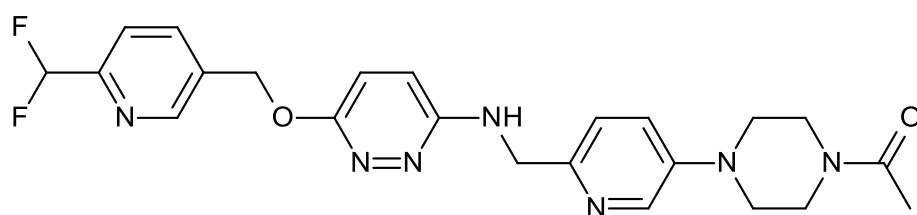
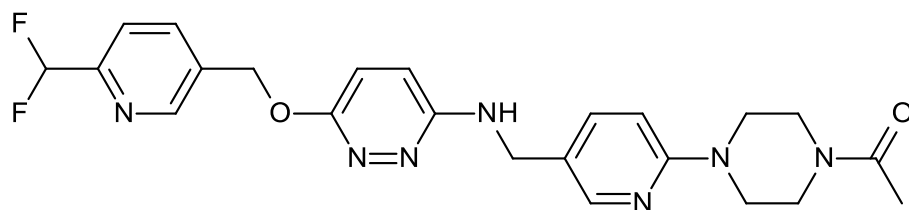
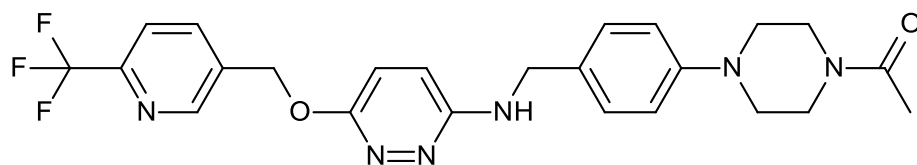
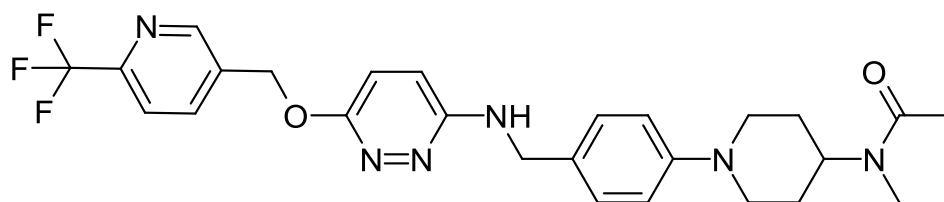
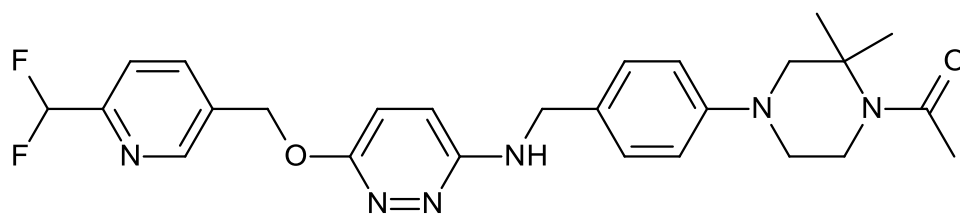
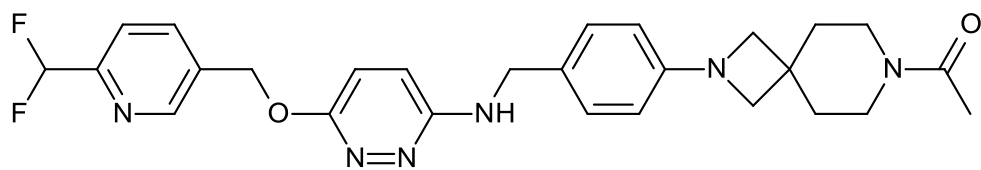
Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), en donde E se selecciona del grupo que consiste en



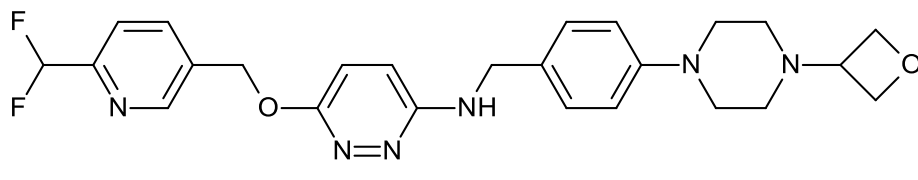
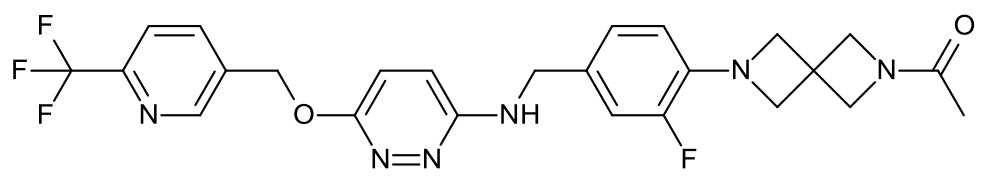
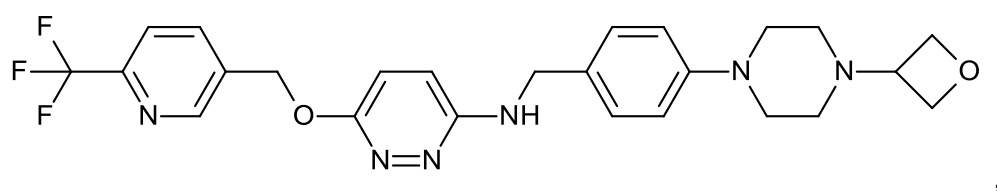
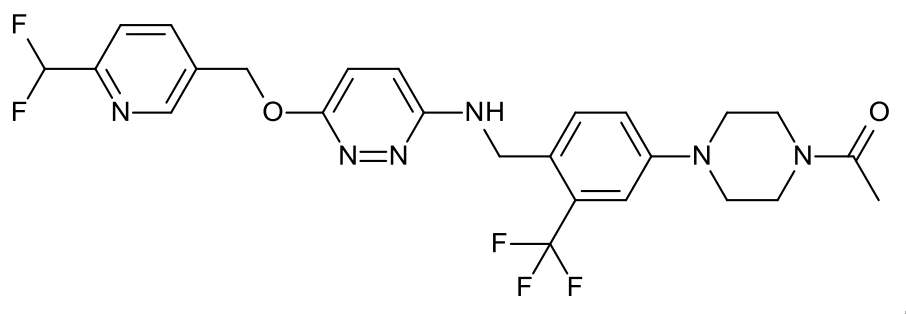
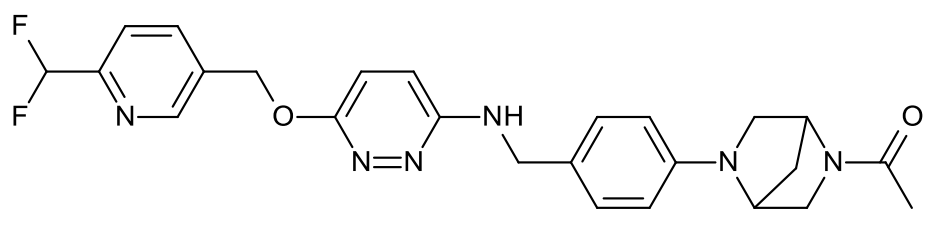
y los sustituyentes A y K se definen como en cualquiera de las formas de realización anteriores.

Se prefiere un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la presente
5 invención, seleccionado del grupo que consiste en

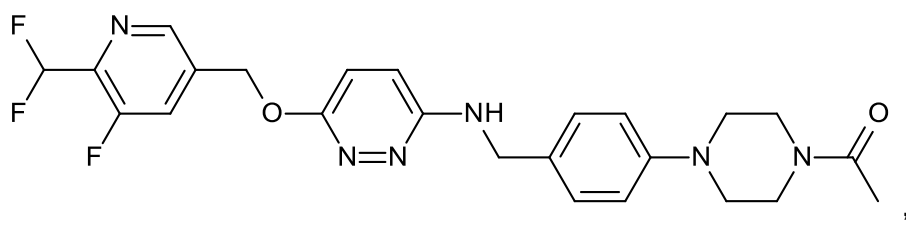
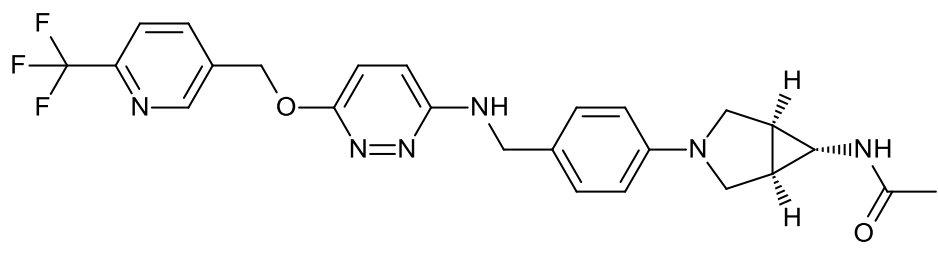


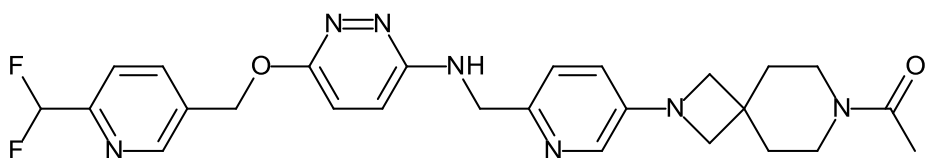
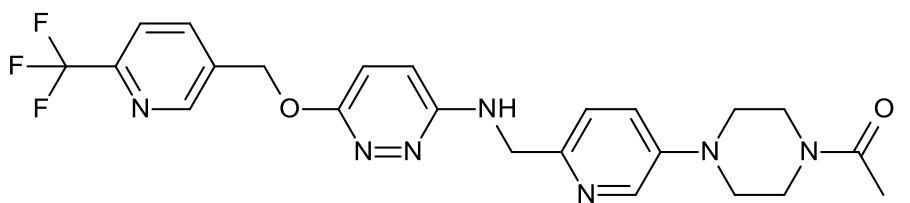
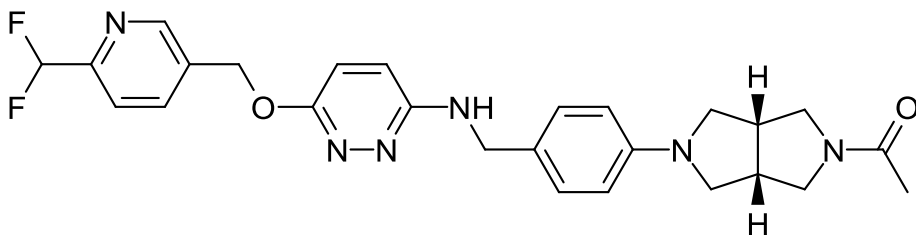
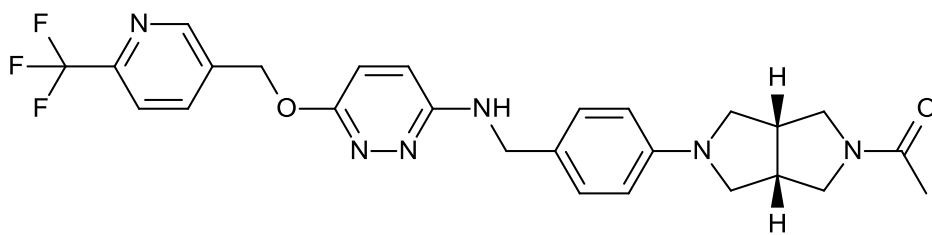


5

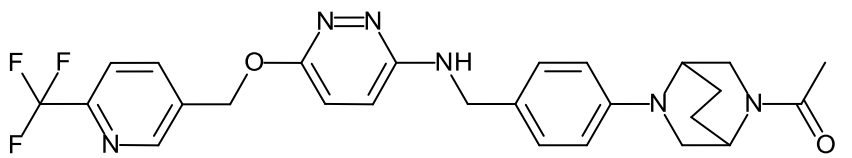
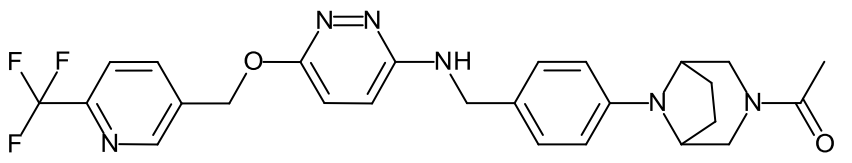
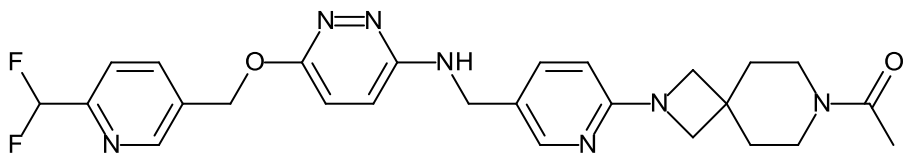
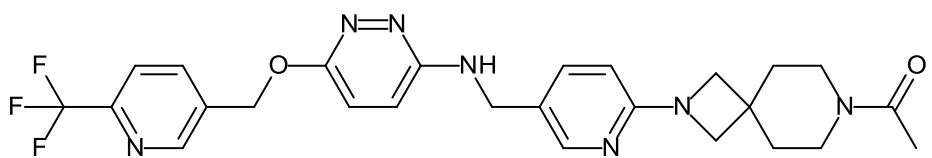


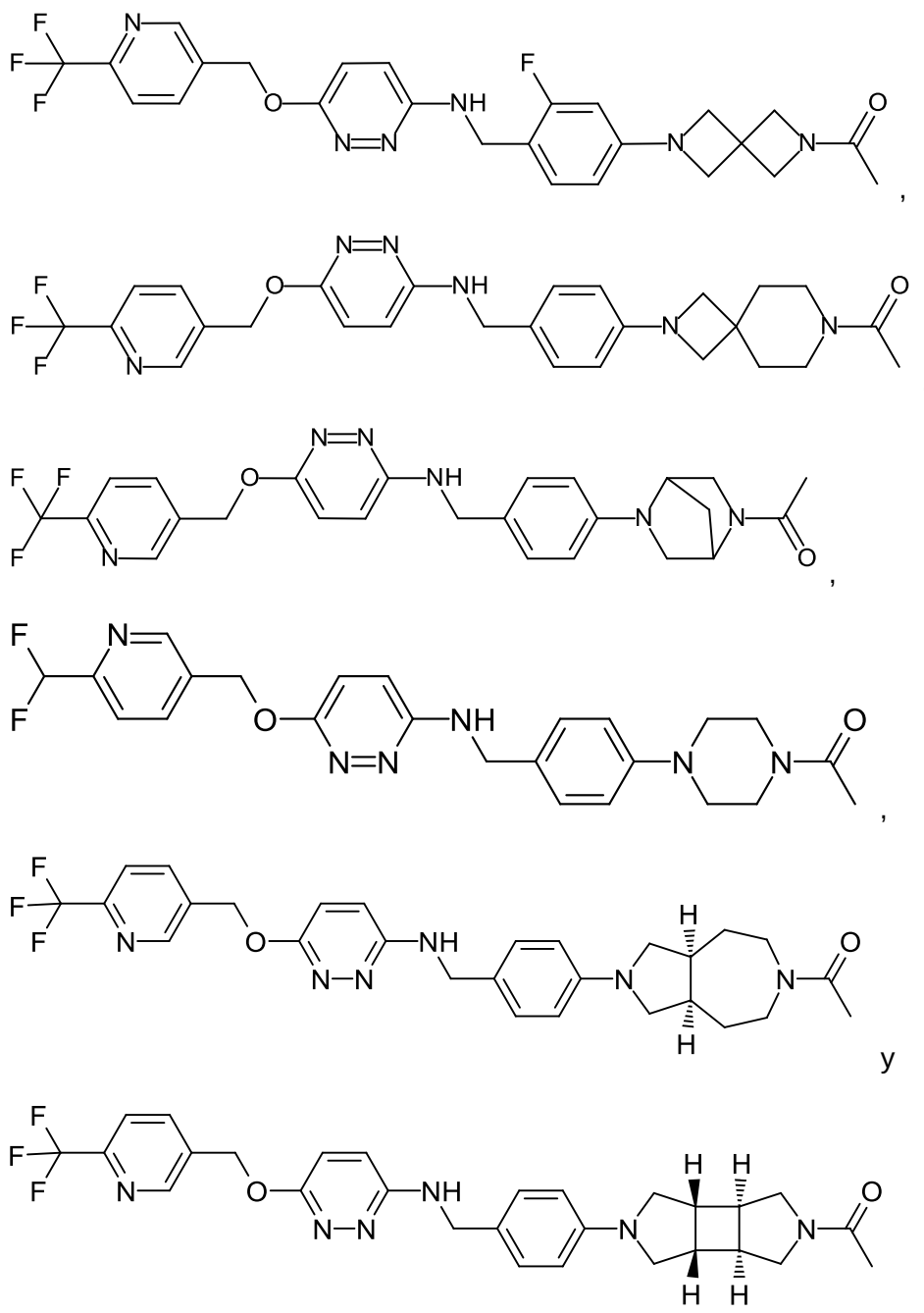
5





5





Otra forma de realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Otra forma de realización se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, para usar como un medicamento.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADOS

Los términos que no se definen específicamente en la presente deben tener los

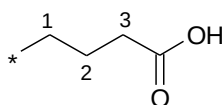
significados que les otorgarían las personas del oficio de nivel medio, en función de la divulgación y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se les aplican las convenciones que se indican a continuación.

5 En los grupos, los radicales o las porciones definidos más adelante, la cantidad de átomos de carbono generalmente se especifica antes del grupo, por ejemplo, C₁₋₆ alquilo significa un radical o grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, en grupos como HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, la persona del oficio de nivel medio puede apreciar los puntos de unión del radical a la
10 molécula de las valencias libres del grupo en sí mismo. Para los grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo mencionado es el punto de unión al radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-C₁₋₃-alquilo" significa un grupo arilo que se une a un grupo C₁₋₃-alquil-, y este último se une al núcleo o al grupo al que se une el sustituyente.

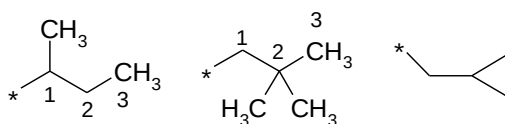
15 En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de discrepancia prevalecerá la fórmula. Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que se conecta con la molécula de núcleo definida.

La numeración de los átomos de un sustituyente comienza con el átomo que
20 está más próximo al núcleo o al grupo al cual el sustituyente está unido.

Por ejemplo, la expresión "grupo 3-carboxipropil-" representa el siguiente sustituyente:



25 en donde el grupo carboxi se une al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos "grupo 1-metilpropil-", "grupo 2,2-dimetilpropil-" o "grupo ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



Se puede usar el asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que se conecta con la molécula de núcleo definida.

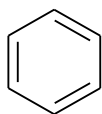
30 Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución

de como resultado un compuesto estable.

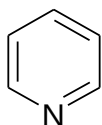
El término " C_{1-n} -alquilo", en donde n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 o 6, preferentemente 4 o 6, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal que tiene de 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión C_{1-5} -alquilo abarca los radicales H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ y $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

La expresión "halógeno" indica cloro, bromo, yodo y flúor. Los términos "halo" agregados a un grupo "alquilo", "alquilenos" o "cicloalquilo" (saturado o insaturado) se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro o bromo, preferentemente, flúor y cloro, con particular preferencia,. Los ejemplos incluyen H_2FC- , HF_2C- , F_3C- .

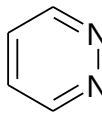
El término fenilo se refiere al radical del siguiente anillo



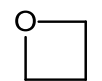
El término piridinilo se refiere al radical del siguiente anillo



El término piridazina se refiere al siguiente anillo



El término oxetanilo se refiere al siguiente anillo



A menos que se indique específicamente, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químicos determinados abarcan tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos de

estos, así como las mezclas, en diferentes proporciones, de cada uno de los enantiómeros, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen esos isómeros y enantiómeros, así como las sales, las que incluyen sales de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y solvatos de aquellos, tales como hidratos, que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

En general, los estereoisómeros sustancialmente puros se pueden obtener de acuerdo con principios sintéticos conocidos por las personas del oficio de nivel medio en el campo, por ejemplo, mediante separación de las mezclas correspondientes, mediante el uso de materiales de inicio estereoquímicamente puros y/o mediante síntesis estereoselectiva. En el estado de la técnica se conoce la manera de preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o síntesis, por ejemplo, a partir de materiales de inicio ópticamente activos y/o mediante el uso de reactivos quirales.

Los compuestos enantioméricamente puros de la presente invención, o los intermediarios, se pueden preparar mediante síntesis asimétrica, por ejemplo, mediante preparación y separación posterior de compuestos o intermediarios diastereoméricos adecuados que se pueden separar mediante métodos conocidos (por ejemplo, mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o usando reactivos quirales, tales como materiales de inicio quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

Además, las personas del oficio de nivel medio conocen cómo preparar compuestos enantioméricamente puros de las mezclas racémicas correspondientes, tal como mediante separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes en fases estacionarias quirales; o mediante resolución de una mezcla racémica usando un agente de resolución adecuado, por ejemplo, por medio de formación de sal diastereomérica del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, resolución posterior de las sales y liberación del compuesto deseado de la sal; o mediante derivatización de los compuestos racémicos correspondientes sin reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, separación diastereomérica posterior y eliminación del grupo auxiliar quiral; o mediante resolución cinética de un racemato (por ejemplo, por resolución enzimática); mediante cristalización enantioselectiva de un conglomerado de cristales enantiomorfos en condiciones adecuadas; o mediante cristalización (fraccional) de un solvente adecuado en presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se usa en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, según el criterio médico aceptable, adecuados para usar sin causar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y
 5 proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, la expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos divulgados, en donde el compuesto de origen forma una sal o un complejo con un ácido o una base.

Los ejemplos de ácidos que forman una sal aceptable desde el punto de vista
 10 farmacéutico con un compuesto de origen que contiene una porción básica incluyen ácidos minerales u orgánicos, tales como ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido 4-metil-bencensulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido
 15 succínico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

Los ejemplos para cationes y bases que forman una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico con un compuesto de origen que contiene una porción ácida incluyen Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-arginina, 2,2'-iminobis-etanol, L-lisina, N-metil-D-glucamina o tris(hidroximetil)-aminometano.

20 Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o del ácido adecuados en agua o
 25 en un diluyente orgánico, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo o una mezcla de estos.

Las sales de otros ácidos que no se mencionaron anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la presente
 30 invención.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

La actividad biológica de los compuestos se determinó mediante los siguientes métodos:

35 Ensayo A: Ensayo de ATX bioquímico

ATX recombinante 5 nM (Cayman Chemicals) se añadió a amortiguador de Tris 50 mM (pH 8,0) que contenía KCl 3 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 0,14 mM y 0,1 % de albúmina de suero bovino. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se evaluaron en el rango de 0,1 nM a 10 µM. La reacción enzimática (22,5 µl) se inició mediante adición de 2,5 µl LPC 18:1 10 µM (Avanti Lipids, Alabaster, AL, EE. UU.). Luego de 2 h de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 µl de agua que contenía LPA 20:4 500 nM como estándar interno y 100 µl de 1-butanol para extraer LPA. Posteriormente, las placas se centrifugaron a 4000 rpm, 4 °C, durante 2 min. La fase de butanol superior resultante se usó directamente para la inyección en un sistema RapidFire (Agilent).

El muestreador RapidFire se acopló con una bomba binaria (Agilent 1290) y un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá). Este sistema se equipó con un bucle de 10 µl, un cartucho Waters Atlantis HILIC de 5 µl (Waters, Elstree, Reino Unido), 90 % de acetonitrilo que contenía acetato de amonio 10 mM como Eluyente A, y 40 % de acetonitrilo que contenía acetato de amonio 10 mM como Eluyente B. Para detalles, ver (Bretschneider *et al.*, SLAS Discovery, 2017). 1 La MS se operó en modo negativo con una temperatura de fuente de 550 °C, gas cortina = 35, gas 1 = 65, y gas 2 = 80. Se determinaron las siguientes transiciones y parámetros de MS (DP: potencial de desagrupación y CE: energía de colisión) para los LPA respectivos:

LPA 18:1 a 435,2/152,8, DP = -40, CE = -28 y LPA 20:4 a 457,2/152,8, DP = -100, CE = -27).

La formación de LPA 18:1 se controló y se evaluó como relación con respecto a LPA 20:4.

Tabla 1: Datos biológicos para los compuestos de la invención según se obtuvieron en el Ensayo A.

Ejemplo	IC ₅₀ ATX humana LPA [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ ATX humana LPA [nM]
1,1	3,4	2,12	3,5
1,2	2,9	2,13	4,0
1,3	1,5	2,14	4,4
1,4	3,3	2,15	2,2
1,5	3,9	2,16	10,4
1,6	6,5	2,17	5,2
1,7	1,6	2,18	9,2
2,1	2,3	2,19	2,4
2,2	3,0	2,20	2,9
2,3	2,2	2,21	2,4
2,4	1,9	2,22	6,2
2,5	2,5	2,23	3,9

2,6	1,8	3	2,9
2,7	1,9	4	8,6
2,8	2,0	5	7,0
2,9	3,7	-	-
2,10	1,8	-	-
2,11	3,8	-	-

Tabla 2: Datos biológicos para los compuestos del arte previo (Ejemplos **2** y **12** en WO2014/139882) según se obtuvieron en el Ensayo A.

Ejemplo en WO2014/139882	IC ₅₀ ATX humana LPA [nM]
2	5
12	2

- 5 Tabla 3: Datos biológicos para los compuestos del arte previo (Ejemplo **19** en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) según se obtuvieron en el Ensayo A.

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

Ensayo B: Ensayo de ATX en sangre

10 A 45 µl de sangre humana se agregaron 5 µl del compuesto de prueba, disuelto en salina amortiguada con fosfato (rango de concentración 0,12 nM – 100 µM). Esta mezcla se incubó durante 1 h a 37 °C y se detuvo mediante adición de 100 µl de amortiguador de hidrogenofosfato disódico 40 mM que contenía ácido cítrico 30 mM (pH 4) y LPA 17:0 1 µM (estándar interno). Se extrajo LPA mediante adición de 500 µl de 1-butanol, y luego centrifugación durante 10 min a 4000 rpm, 4 °C. Del sobrenadante orgánico resultante se transfirió una alícuota de 200 µl a una placa de 15 96 cavidades profundas y se transfirió a la medición MS/MS con base en RapidFire.

El muestreador RapidFire se acopló con una bomba binaria (Agilent 1290) y un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá). Este sistema se equipó con un bucle de 10 µl, un cartucho Waters Atlantis HILIC de 5 µl (Waters, Elstree, Reino Unido), 90 % de acetonitrilo que contenía acetato de amonio 10 mM como Eluyente A, y 40 % de acetonitrilo que contenía acetato de amonio 10 mM como Eluyente B. Para detalles, ver (Bretschneider *et al.*, SLAS Discovery, 2017, 22, 425-432). La MS se operó en modo negativo con una temperatura de fuente de 550 °C, gas cortina = 35, gas 1 = 65, y gas 2 = 80. Se determinaron las siguientes transiciones y parámetros de MS (DP: 20 potencial de desagrupación y CE: energía de colisión) para los LPA respectivos: LPA 18:2 a 433,2/152,8, DP = -150, CE = -27 y LPA 17:0 a 423,5/152,8, DP = -100.

La formación de LPA 18:2 se controló y se evaluó como relación con respecto a

LPA 17:0.

Tabla 4: Datos biológicos para los compuestos de la invención según se obtuvieron en el Ensayo B.

Ejemplo	IC ₅₀ de LPA en sangre humana [nM]	Ejemplo	IC ₅₀ de LPA en sangre humana [nM]
1,1	1,7	2,12	4,3
1,2	1,0	2,13	4,1
1,3	1,6	2,14	2,8
1,4	2,8	2,15	9,3
1,5	2,0	2,16	5,1
1,6	8,7	2,17	3,5
1,7	12,4	2,18	4,1
2,1	4,7	2,19	2,0
2,2	4,7	2,20	3,7
2,3	4,4	2,21	1,4
2,4	6,8	2,22	3,9
2,5	4,0	2,23	3,6
2,6	3,2	3	1,9
2,7	7,0	4	7,1
2,8	2,4	5	7,5
2,9	4,1	-	-
2,10	2,2	-	-
2,11	4,0	-	-

5

Tabla 5: Datos biológicos para los compuestos del arte previo (Ejemplos **2** y **12** en WO2014/139882) según se obtuvieron en el Ensayo B.

Ejemplo en WO2014/139882	IC ₅₀ de LPA en sangre humana [nM]
2	370
12	50

10 Tabla 6: Datos biológicos para los compuestos del arte previo (Ejemplo **19** en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) según se obtuvieron en el Ensayo B.

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

Ensayo C: *in vivo*

15 La sustancia de prueba se solubilizó en 0,5 % de natrosol suplementado con 0,015 % de Tween 80 para su aplicación oral en ratas a una dosis de 5 mg/kg. Las muestras de sangre se extrajeron antes de la administración del compuesto y 8 horas después de la administración en hielo usando EDTA como agente de coagulación.

Posteriormente, el plasma se preparó mediante centrifugación y se almacenó hasta su análisis a -20 °C.

LPA de las muestras de plasma se extrajeron mediante el uso del procedimiento descrito por Scherer *et al.* (*Clinical chemistry* 2009, 55, 1218-22). 35 µl de plasma heparinizado se mezclaron con 200 µl de amortiguador de hidrogenofosfato disódico 40 mM que contenía ácido cítrico 30 mM (pH 4) y LPA 17:0 1 µM (estándar interno). Posteriormente, 500 µl de butanol se agregaron y agitaron vigorosamente durante 10 min. Luego, las muestras se centrifugaron a 4000 rpm, 4 °C, durante 10 min. 500 µl de la fase superior orgánica se transfirieron a una placa de 96 cavidades profundas nueva y se evaporaron con un flujo de nitrógeno suave de 15 psi durante 45 min. El residuo resultante se disolvió en 100 µl de etanol antes del análisis de LC-MS.

Método de LC-MS para el análisis de muestras *in vivo*

Un Triple Quad 6500 (ABSciex, Toronto, Canadá) se equipó con un sistema LC Agilent 1290 (Agilent, Santa Clara, CA), un muestreador CTC y una columna LC HILIC de 3 µm, 50 × 2,1-mm, Atlantis (Waters, Elstree, Reino Unido). Eluyente A contenía 0,2 % de ácido fórmico y formiato de amonio en agua 50 mM, mientras que Eluyente B consistía en 0,2 % de ácido fórmico en acetonitrilo. El gradiente de LC inició en 95 % de Solvente B y disminuyó durante 1,5 min a 75 % y durante 0,2 min a 50 % de Solvente B, con un aumento adicional en la velocidad de flujo de 500 a 700 µl · min⁻¹. A los 1,8 min, Solvente B se volvió a establecer en 95 % y se mantuvo constante durante 0,7 min para volver a equilibrar la columna. Se controlaron las siguientes especies de LPA (DP: potencial de desagrupación y CE: energía de colisión): LPA 16:0 a 409,2/152,8, DP = -150, CE = -28; LPA 18:0 a 437,3/152,8, DP = -60, CE = -28; LPA 18:1 a 435,2/152,8, DP = -40, CE = -28; LPA 18:2 a 433,2/152,8, DP = -150, CE = -28; LPA 20:4 a 457,2/152,8, DP = -100, CE = -29 y LPA 17:0 a 423,5/152,8, DP = -100, CE = -36.

El porcentaje de reducción de LPA se calculó en función de los niveles iniciales de LPA antes de la aplicación del compuesto de prueba. La suma de LPA se refiere a las especies 16:0; 18:0; 18:1; 18:2 y 20:4

Tabla 7: Datos biológicos para los compuestos de la invención según se obtuvieron en el Ensayo C.

Ejemplo	Reducción de LPA a las 8 h [%]
1,1	96,5
1,2	96,7
2,2	94,1

2,5	95,9
2,12	94,6
3	99,9

Tabla 8: Datos biológicos para los compuestos del arte previo (Ejemplos **2** y **12** en WO2014/139882) según se obtuvieron en el Ensayo C.

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

- 5 Tabla 9: Datos biológicos para el compuesto del arte previo (Ejemplo **19** en ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) según se obtuvo en el Ensayo C.

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

MÉTODO DE TRATAMIENTO

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula general (I) que
10 son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad y/o afección asociada a o modulada mediante ATX y/o la actividad biológica de LPA, que incluye, entre otros, el tratamiento y/o la prevención de afecciones inflamatorias, enfermedades fibróticas, afecciones del sistema respiratorio, afecciones renales, afecciones del hígado, afecciones vasculares y cardiovasculares, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestásico y otras formas de prurito crónico, y rechazo al
15 trasplante de órganos agudo y crónico, y afecciones del sistema nervioso.

Los compuestos de la Fórmula general (I) son útiles para la prevención y/o el
tratamiento de afecciones inflamatorias que incluyen, entre otras, síndrome de
Sjögren, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico,
20 enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma crónica; enfermedades fibróticas que incluyen, entre otras, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD), que incluyen enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (PFILD), tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y SSC-ILD,
25 enfermedad pulmonar intersticial familiar, fibrosis miocárdica y vascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis dérmica, enfermedad vascular del colágeno, que incluye esclerosis sistémica (SSc) y peritonitis encapsulante; afecciones del sistema respiratorio, que incluyen, entre otras, enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías, que incluyen fibrosis inducida por

fármacos yatrógena, fibrosis provocada por la profesión y/o el entorno, vasculitis y enfermedades sistémicas, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad), afecciones renales que incluyen, entre otras, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, que incluye enfermedad renal terminal

5 (ESRD), esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas así como rechazo al trasplante de órganos agudo y crónico; afecciones del hígado que incluyen, entre otras, cirrosis hepática, congestión hepática, enfermedad hepática colestásica, que incluye prurito, colangitis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica, y rechazo al trasplante de hígado agudo

10 y crónico; afecciones vasculares que incluyen, entre otras, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica, así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales inflamadas rodeadas por matriz extracelular mucinosa y espesamiento nodular), disfunción endotelial; afecciones cardiovasculares que incluyen, entre otras, síndrome coronario agudo, cardiopatía coronaria, infarto de

15 miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, apoplejía y otros daños vasculares; cáncer y metástasis de cáncer, que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mesotelioma, glioma, carcinoma hepático, tipos de cáncer gastrointestinal, y progresión y agresividad metastásica de estos; afecciones oculares que incluyen,

20 entre otras, retinopatía (diabética) proliferativa y no proliferativa, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca y húmeda, edema macular, oclusión venosa/arterial central, lesión traumática, glaucoma; afecciones metabólicas que incluyen, entre otras, obesidad, dislipidemia y diabetes; afecciones del sistema nervioso que incluyen, entre otras, dolor neuropático, enfermedad de Alzheimer,

25 esquizofrenia, neuroinflamación (por ejemplo, astrogliosis), neuropatías (diabéticas) periféricas y/o autonómicas.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula general (I) para usar como un medicamento.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula

30 general (I) para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección asociada a o modulada mediante ATX y/o la actividad biológica de LPA.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula general (I) para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección asociada a o modulada mediante ATX y/o la actividad biológica de LPA, que incluye,

35 entre otras, afecciones inflamatorias, enfermedades fibróticas, afecciones del sistema

respiratorio, afecciones renales, afecciones del hígado, afecciones vasculares y cardiovasculares, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestásico y otras formas de prurito crónico, y rechazo al trasplante de órganos agudo y crónico, y afecciones del sistema nervioso.

- 5 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula general (I) para la prevención y/o el tratamiento de afecciones inflamatorias que incluyen, entre otras, síndrome de Sjögren, artritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva
- 10 crónica (EPOC) y asma crónica; enfermedades fibróticas que incluyen, entre otras, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD), que incluyen enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes progresivas (PFILD), tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y SSC-ILD, enfermedad pulmonar intersticial familiar, fibrosis miocárdica y vascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis dérmica,
- 15 enfermedad vascular del colágeno, que incluye esclerosis sistémica (SSc) y peritonitis encapsulante; afecciones del sistema respiratorio, que incluyen, entre otras, enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías, que incluyen fibrosis inducida por fármacos yatrógena, fibrosis provocada por la profesión y/o el entorno, vasculitis y enfermedades sistémicas, enfermedades granulomatosas
- 20 (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad), afecciones renales que incluyen, entre otras, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, que incluye enfermedad renal terminal (ESRD), esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas así como rechazo al trasplante de órganos agudo y crónico; afecciones del hígado que incluyen, entre otras, cirrosis hepática,
- 25 congestión hepática, enfermedad hepática colestásica, que incluye prurito, colangitis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica, y rechazo al trasplante de hígado agudo y crónico; afecciones vasculares que incluyen, entre otras, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica, así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales inflamadas rodeadas por matriz extracelular
- 30 mucinosa y espesamiento nodular), disfunción endotelial; afecciones cardiovasculares que incluyen, entre otras, síndrome coronario agudo, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, arritmia cardíaca, tal como fibrilación auricular, apoplejía y otros daños vasculares; cáncer y metástasis de cáncer, que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de
- 35 próstata, mesotelioma, glioma, carcinoma hepático, tipos de cáncer gastrointestinal, y

progresión y agresividad metastásica de estos; afecciones oculares que incluyen, entre otras, retinopatía (diabética) proliferativa y no proliferativa, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) seca y húmeda, edema macular, oclusión venosa/arterial central, lesión traumática, glaucoma; afecciones metabólicas que incluyen, entre otras, obesidad, dislipidemia y diabetes; afecciones del sistema nervioso que incluyen, entre otras, dolor neuropático, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, neuroinflamación (por ejemplo, astrogliosis), neuropatías (diabéticas) periféricas y/o autonómicas.

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

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y afecciones antes mencionadas; estos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula general (I) a un ser humano.

20 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de la Fórmula (I) serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio e incluirán, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, tabletas, soluciones, jarabes, elixires, sachets, productos inyectables, productos inhalables y polvos, etc.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, portadores, desintegrantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes.

30 TRATAMIENTO CONJUNTO

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con otras opciones de tratamiento conocidas por su uso en el estado de la técnica, de modo que al menos dos compuestos activos en cantidades eficaces se usen al mismo tiempo para tratar una indicación para la que la presente invención resulta útil. Aunque el tratamiento conjunto incluye, preferentemente, la administración de dos compuestos

activos al paciente al mismo tiempo, no es necesario que los compuestos se administren al paciente al mismo tiempo, sin embargo, cantidades eficaces de los compuestos individuales estarán presentes en el paciente al mismo tiempo. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con uno o
5 más agentes de combinación como se describe en la presente.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización, que se caracteriza en que el compuesto de la Fórmula (I) se administra junto con tratamiento con una o más moléculas antiinflamatorias de la lista que consiste en moduladores de
10 IL6, moduladores de anti-IL6R y moduladores de IL13/IL-4 JAKi.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización, que se caracteriza en que el compuesto de la Fórmula (I) se administra junto con tratamiento con una o más moléculas antifibróticas de la lista que consiste en
15 antagonistas de CB2, moduladores de TGF, moduladores de FGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de PDGFR, moduladores de FGF, moduladores de $\alpha\beta6$ integrina, anticuerpos anti-CTGF, inhibidores de ROCK2, rhPTX-2 (Pentraxina-2), inhibidores de JNK1, inhibidores de LOXL2, inhibidores de Galectina3, inhibidores de MK2, inhibidores de la vía de Wnt, inhibidores de TGFR, moduladores de PDE4, inhibidores
20 de TRPA1 y moduladores de microARN.

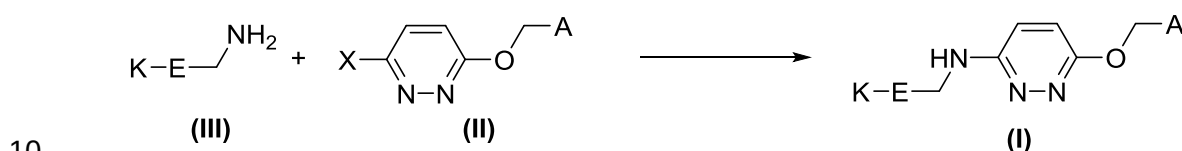
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización, que se caracterizan en que el compuesto de la Fórmula (I) se administra junto con
nintedanib.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que se caracterizan en que el compuesto de la Fórmula (I) se administra junto con
pirfenidona.

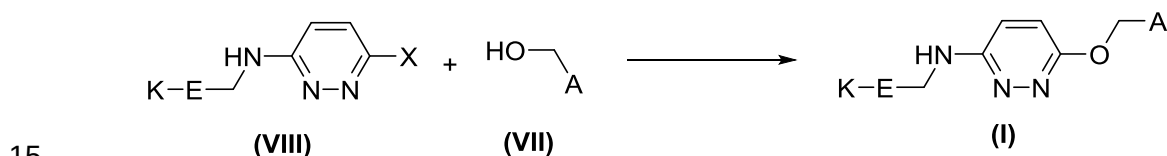
30 **PREPARACIÓN**

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden obtener usando los métodos de síntesis conocidos por las personas del oficio de nivel medio y descritos en la literatura de la síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación explicados en detalle más
35 adelante, en particular, como se describe en la sección experimental.

Los procesos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio al estudiar los esquemas siguientes. Los materiales de inicio se pueden preparar mediante los métodos que se describen en la literatura o en la presente, o se pueden preparar de manera análoga o similar. Cualquiera de los grupos funcionales en los materiales de inicio o intermediarios se puede proteger usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores se pueden escindir nuevamente en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción, con el uso de métodos conocidos para las personas del oficio de nivel medio.



Los compuestos de la Fórmula general (I) pueden prepararse mediante reacciones de Buchwald mediadas por paladio o reacciones de Ullmann mediadas por cobre de piridazinil halogenuros o triflatos (II) con aminas (III), en donde X es un grupo saliente que indica, por ejemplo, Cl, Br, I u OTf (triflato).



Los compuestos de la Fórmula general (I) pueden, de manera alternativa, prepararse mediante reacciones de Buchwald mediadas por paladio o reacciones de Ullmann mediadas por cobre de piridazinil halogenuros o triflatos (VIII) con alcoholes (VII), en donde X es un grupo saliente que indica, por ejemplo, Cl, Br, I u OTf (triflato).

20 EJEMPLOS

Parte experimental

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la presente invención sin restringirla. Las expresiones "temperatura ambiente" y "RT" se usan de manera indistinta y designan una temperatura de alrededor de 20 °C.

25

Abreviaturas:

9-BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonano
ac.	acuoso
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
Boc	ter-butiloxycarbonilo

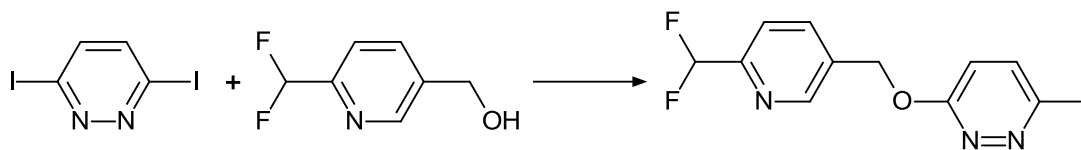
Brett Phos	2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo
Brett Phos Pd G3	metansulfonato(2-díciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II)
°C	grado Celsius
CDI	carbonyldiimidazol
CO	monóxido de carbono
conc.	concentrado
CPHOS Pd G3	[(2-díciclohexilfosfino-2',6'-bis(<i>N,N</i> -dimetilamino) -1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) metansulfonato
CuI	yoduro de cobre (I)
Cy	ciclohexano
d	día
DCM	diclorometano
DIPE	diisopropiléter
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> - dimetilformamida
DMI	1.3-dimetil-2-imidazolidinona
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EE	acetato de etilo
ESI-MS	espectrometría de masa por ionización de electrospray
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Ej.	ejemplo
Eq	equivalente
g	gramo
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil- <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)urano
HCl	cloruro de hidrógeno
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3	{(R)-1-[(<i>Sp</i>)-2-(díciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di- <i>tert</i> -butilfosfin}[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KH ₂ PO ₄	dihidrogenofosfato de potasio
KHSO ₄	hidrogenosulfato de potasio
LiBH ₄	borohidruro de litio
l	litro
L-selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
M	peso molar / g/mol
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
mg	miligramo
MgSO ₄	sulfato de magnesio

mín.	minuto
ml	mililitro
mmol	milimol
N	1 mol/l
NaB(OAc) ₃ H	triacteoixiborohidruro de sodio
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaOtAm	<i>ter</i> -pentóxido de sodio
NaOtBu	<i>ter</i> -butóxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NEt ₃	triethylamina
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NMP	N-metil-2-pirrolidona
N.º	número
Pd ₂ (dba) ₃	Tirs(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd/C	paladio sobre carbón activado
psi	libras por pulgada cuadrada
PTK	cartucho (<i>sic</i>) de transferencia de fase
RP	fase inversa
temperatura ambiente	temperatura ambiente (alrededor de 20 °C)
Rt	tiempo de retención
paladaciclo de RUPHOS	aducto de metil- <i>t</i> -butil éter de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
tBME	<i>ter</i> -butilmetiléter
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
% en volumen	porcentaje en volumen
XANTPHOS	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPHOS Pd G3	(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato
X-Phos	(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo)

Preparación de los compuestos de inicio

Ejemplo I

Ejemplo I.1

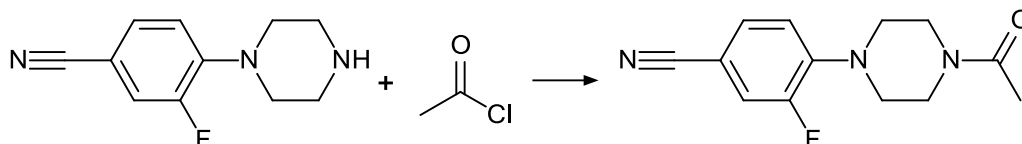
3-[6-(difluorometil)piridin-3-il]metoxi}-6-yodopiridazina

17,70 g (53,33 mmol) de 3,6-diyodopiridazina (CAS-N.º 20698-04-8) y 8,50 g (53,41 mmol) de [6-(difluorometil)piridin-3-il]metanol (CAS-N.º 946578-33-2) en 25 ml de THF se enfriaron hasta 0 °C y se agregaron 2,33 g (53,33 mmol) de hidruro de sodio (55 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (400 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y tBME y se secó a 50 °C al vacío durante la noche para obtener 17,50 g del producto.

10 $C_{11}H_8F_2IN_3O$ (M = 363,1 g/mol)
ESI-MS: 364 [M+H]⁺
Tiempo de retención (HPLC): 0,90 min (método A)

15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo I.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
I.2			1,1 eq de NaH; 0 °C hasta temperatura ambiente	382/383/384 [M+H] ⁺	0,99 (B)
I.3	XII		1,0 eq. de NaH; 0 °C hasta temperatura ambiente	382/383 [M+H] ⁺	1,00 (B)

Ejemplo II**Ejemplo II.1****4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo**

- 5 A una solución de 0,40 g (1,95 mmol) de 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (CAS-N.º 182181-38-0) y 0,60 ml (4,30 mmol) de trietilamina en 7 ml de DCM, se agregaron 0,14 ml (1,95 mmol) de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 0,09 ml (1,25 mmol) de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se lavó
- 10 con agua, se secó con PTK y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 0,5 g del producto crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C₁₃H₁₄FN₃O

(M = 247,3 g/mol)

ESI-MS:

248 [M+H]⁺

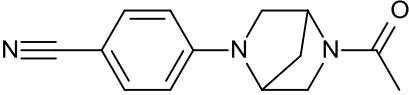
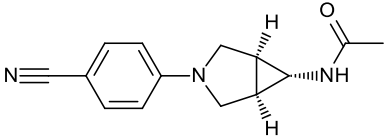
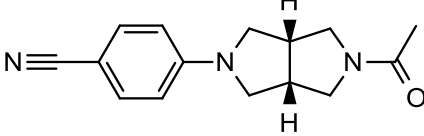
Tiempo de retención (HPLC):

0,82 min (método B)

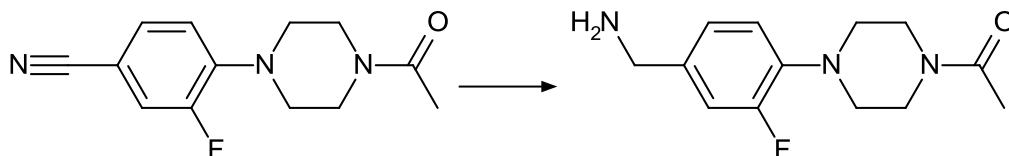
15

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

Ej.	Materiales de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
II.2	VI.1		3 eq de NEt ₃ ; 1 h	270 [M+H] ⁺	0,87 (B)
II.3	VII.1		3 eq de NEt ₃ ; 1 h; preparación con solución saturada de KHSO ₄ /	242 [M+H] ⁺	0,81 (B)

			NaHCO ₃		
II.4	VI.2		3 eq de NEt ₃ ; 1 h; lavado con solución de KH ₂ PO ₄	242 [M+H] ⁺	0,78 (B)
II.5	VI.4		3 eq de NEt ₃ ; temperatura ambiente; 5,5 h	242 [M+H] ⁺	0,84 (E)
II.6	VI.5		3 eq de DIPEA; 1,5 eq de cloruro de acetilo; 3 h; temperatura ambiente; preparación con solución saturada de NaHCO ₃ / KHSO ₄ 1M; purificación mediante cromatografía a en columna de gel de sílice (gradiente DCM/MeOH = 100:1 a 90:10)	256 [M+H] ⁺	0,86 (B)

Ejemplo III

Ejemplo III.11-{4-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}etan-1-ona

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

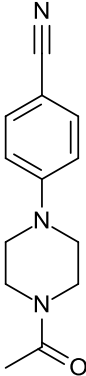
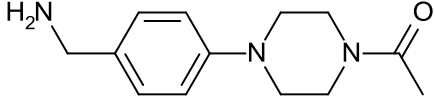
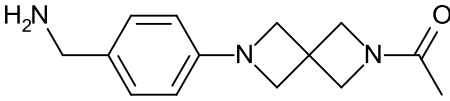
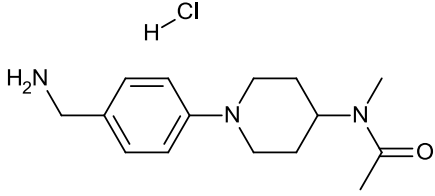
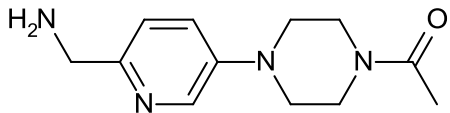
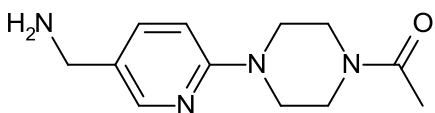
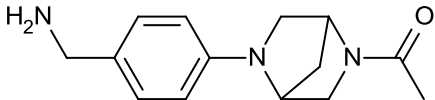
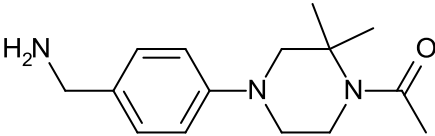
$C_{13}H_{18}FN_3O$ (M = 251,3 g/mol)

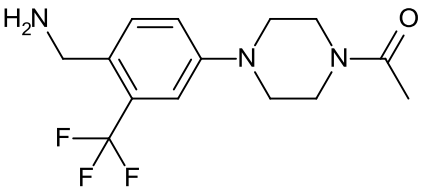
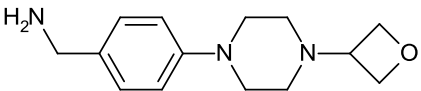
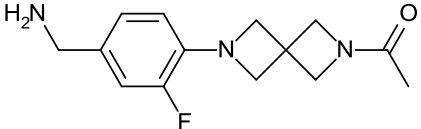
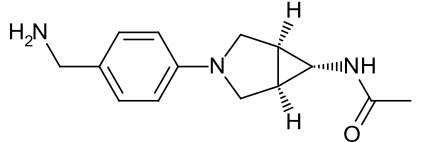
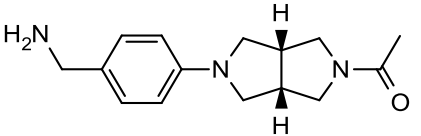
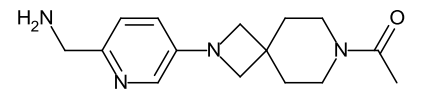
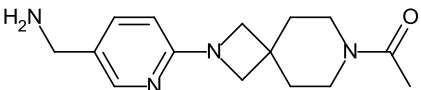
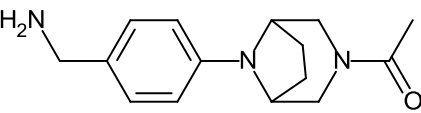
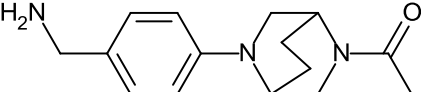
ESI-MS: 252 [M+H]⁺

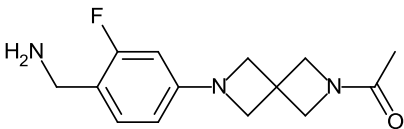
10 Tiempo de retención (HPLC): 0,68 min (método A)

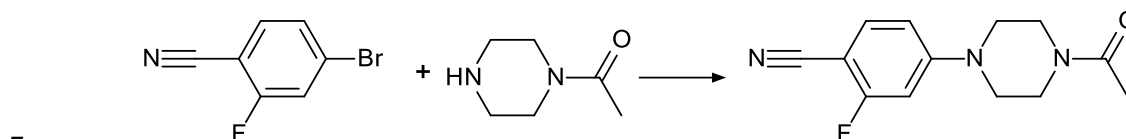
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo III.1) descrito anteriormente:

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

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

III.12	IV.2		1 d	302 [M+H] ⁺	0,68 (B)
III.13	V.7			248 [M+H] ⁺	0,21 (B)
III.14	V.8			247 [M+H- NH ₃] ⁺	0,68 (A)
III.15	II.5			229 [M+H- NH ₃] ⁺	0,58 (E)
III.16	II.6		50 mg de catalizado r; 20 ml de MeOH / NH ₃ 7M; purificado mediante HPLC	260 [M+H- NH ₃] ⁺	0,67 (B)
III.17	X.3			275 [M+H] ⁺	0,63 (A)
III.18	X.4			275 [M+H] ⁺	0,66 (A)
III.19	X.5			260 [M+H] ⁺	0,71 (A)
III.20	X.6			260 [M+H] ⁺	0,72 (A)

III.21	X.8		264 [M+H] ⁺	0,70 (A)
--------	-----	---	---------------------------	-------------

Ejemplo IVEjemplo IV.14-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-fluorobenzonitrilo

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

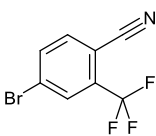
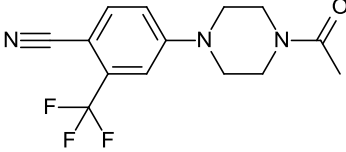
C₁₃H₁₄FN₃O (M = 247,3 g/mol)

ESI-MS: 248 [M+H]⁺

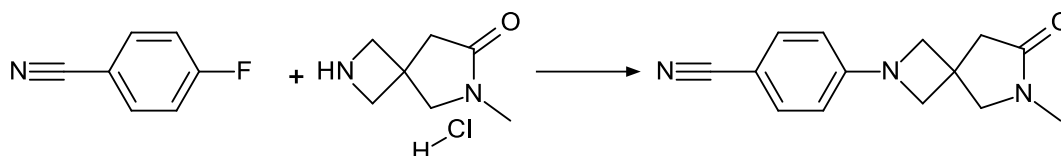
Tiempo de retención (HPLC): 0,79 min (método A)

15

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo IV.1) descrito anteriormente:

Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
IV.2			3 h; preparación: extracción con DCM; purificación mediante	298 [M+H] ⁺	0,88 (B)

			cristalización con DIPE		
--	--	--	----------------------------	--	--

Ejemplo VEjemplo V.14-{6-metil-7-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il}benzonitrilo

5

222 mg (1,81 mmol) de 4-fluorobenzonitrilo (CAS N.º 1194-02-1) y 320 mg (1,81 mmol) de 6-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-7-ona clorhidrato (CAS N.º 2097951-61-4) diluido con 1,6 ml de DMSO se trataron con 790 mg (5,62 mmol) de K_2CO_3 y se agitaron a 120 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para obtener 340 mg del producto.

10

 $C_{14}H_{15}N_3O$

(M = 241,3 g/mol)

ESI-MS:

242 $[M+H]^+$

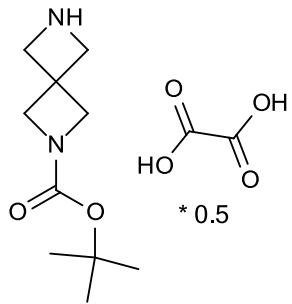
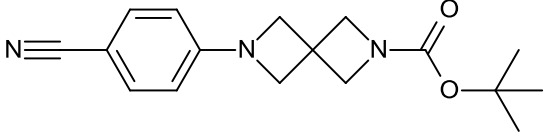
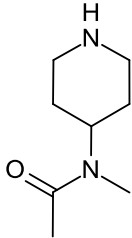
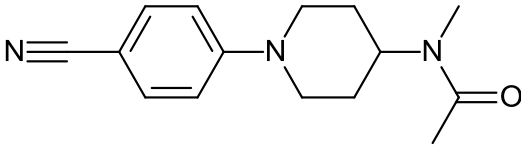
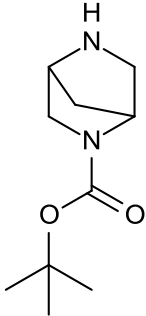
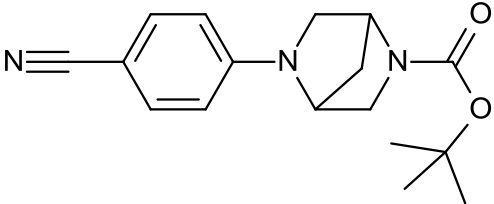
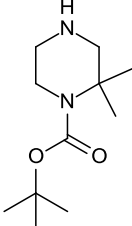
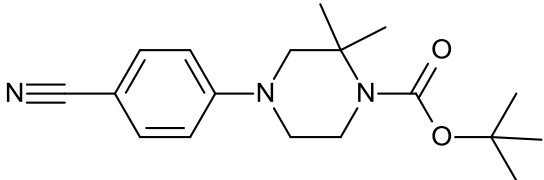
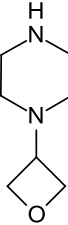
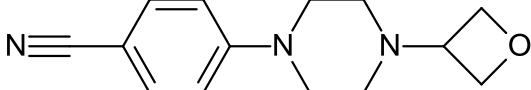
Tiempo de retención (HPLC):

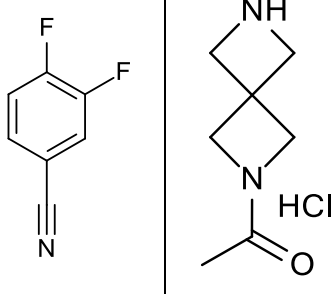
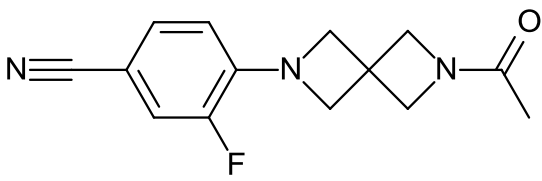
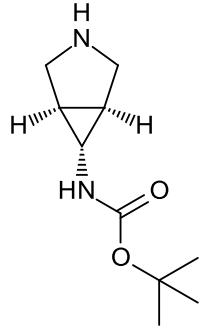
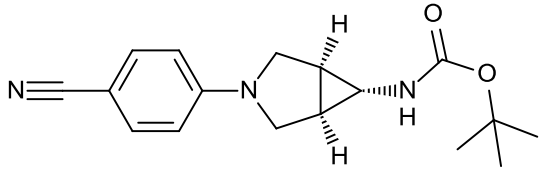
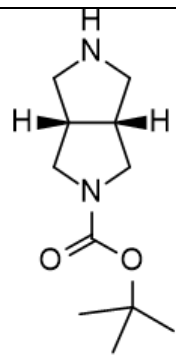
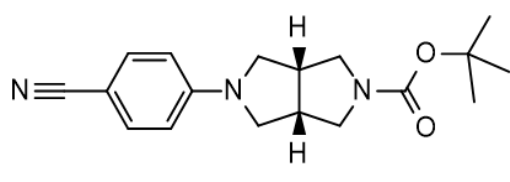
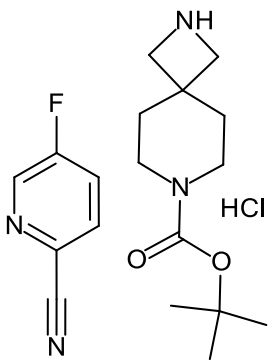
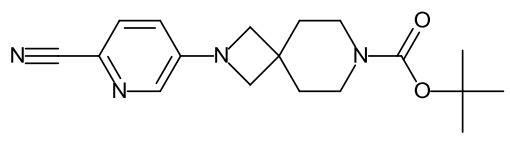
0,79 min (método B)

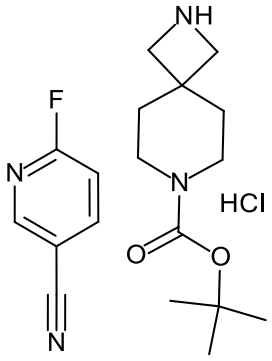
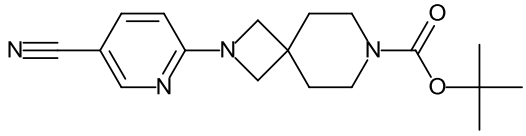
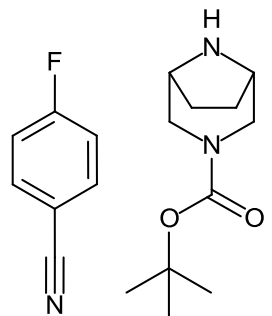
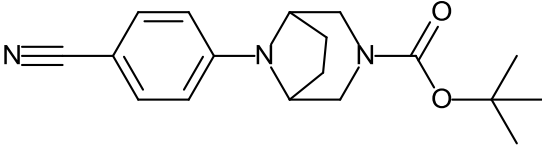
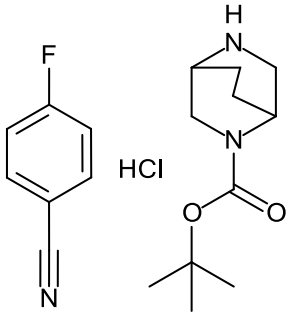
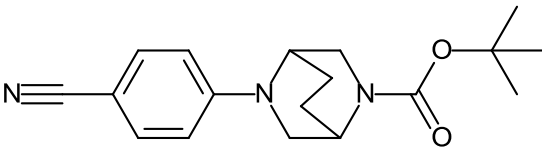
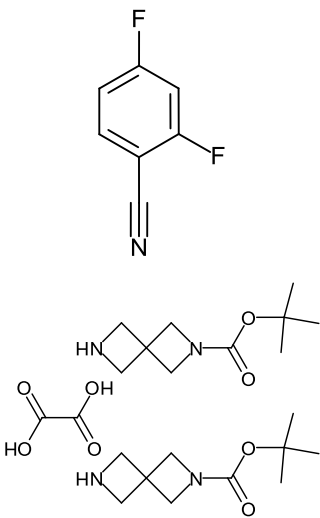
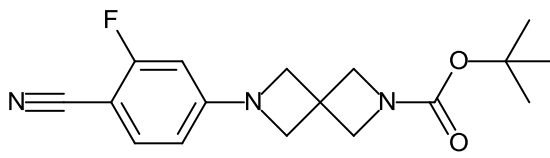
15

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

Ej.	Materiales de inicio	Estructura
V.2		

V.3		
V.4		
V.5		
V.6		
V.7		

V.8		
V.9		
V.10		
V.11		

V.12		
V.13		
V.14		
V.15		

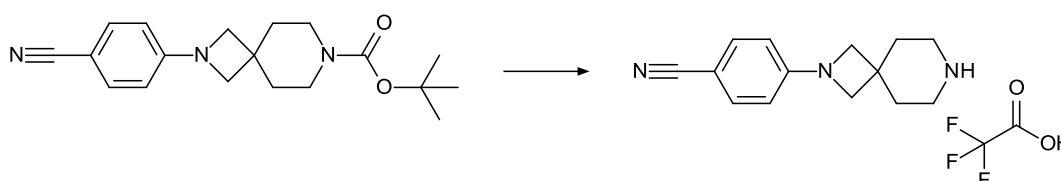
Ej.	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método)
-----	-------------------------	--------	--------------------------------------

			[min]
V.2	3,1 eq de K ₂ CO ₃ ; 2 h	328 [M+H] ⁺	1,11 (B)
V.3	2,1 eq de K ₂ CO ₃ ; 2 h	300 [M+H] ⁺	1,06 (B)
V.4	1,5 eq de K ₂ CO ₃ ; 2,5 h; preparación: extracción con EtOAc	258 [M+H] ⁺	0,87 (B)
V.5	1,65 eq de fluoruro; durante la noche	300 [M+H] ⁺	1,04 (B)
V.6	2,1 eq de K ₂ CO ₃ ; durante la noche; preparación: extracción con EtOAc	316 [M+H] ⁺	0.88 (A)
V.7	80 °C; extracción con agua/EtOAc; purificado mediante HPLC	244 [M+H] ⁺	0,62 min (B)
V.8	ACN; 50 °C; 1,5 h; preparación: filtración y concentración	260 [M+H] ⁺	0,87 (B)
V.9	1,5 eq de K ₂ CO ₃	300 [M+H] ⁺	1,02 (B)
V.10	2,1 eq de K ₂ CO ₃	314 [M+H] ⁺	1,12 (B)
V.11	DIPEA; 50 °C; 1,5 h	329 [M+H] ⁺	1,04 (B)
V.12	DIPEA; 60°C; 1,5 h	329 [M+H] ⁺	1,02 (B)
V.13	3 eq de K ₃ PO ₄ ; NMP; 110 °C; 8 h; preparación: extracción con agua/EE; purificación mediante HPLC	314 [M+H] ⁺	1,08 (B)
V.14	3 eq de K ₃ PO ₄ ; NMP; 110 °C; 8 h; preparación: extracción con agua/EE; purificación mediante HPLC	314 [M+H] ⁺	1,07 (B)
V.15	3 eq de K ₂ CO ₃ ; preparación: filtración; concentración; extracción con DCM	260 [M+H] ⁺	1.06 (A)

Ejemplo VI

Ejemplo VI.1

4-{2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il}benzonitrilo; ácido trifluoroacético

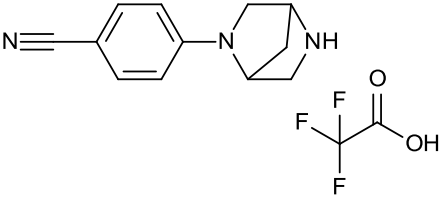
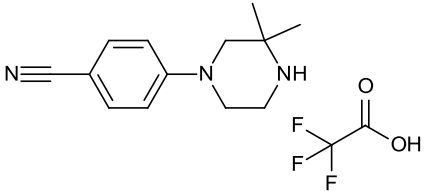
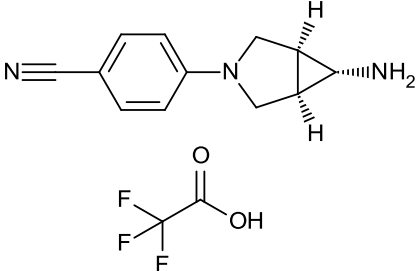
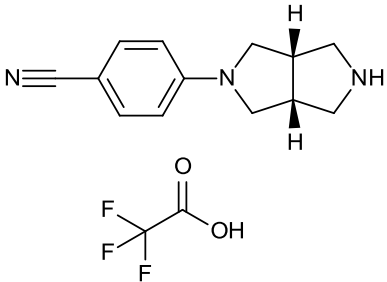
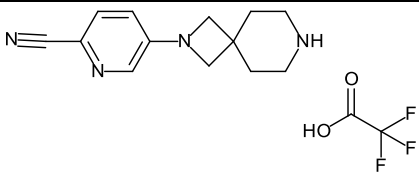
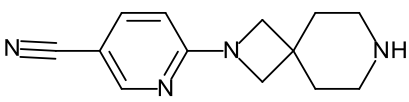


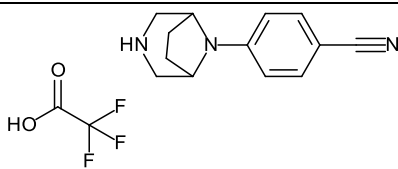
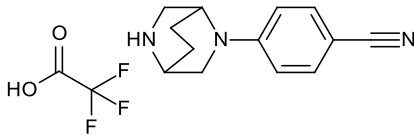
5

Se diluyeron 255 mg (0,78 mmol) de *ter*-butil 2-(4-cianofenil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato (Ejemplo V.2) con 5 ml de DCM y se agregaron 300 µl (3,89 mmol) de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida para obtener 0,26 g del producto.

- 10 C₁₄H₁₇N₃*C₂HF₃O₂ (M = 341,3 g/mol)
 ESI-MS: 228 [M+H]⁺
 Tiempo de retención (HPLC): 0,69 min (método B)

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo VI.1) descrito anteriormente:

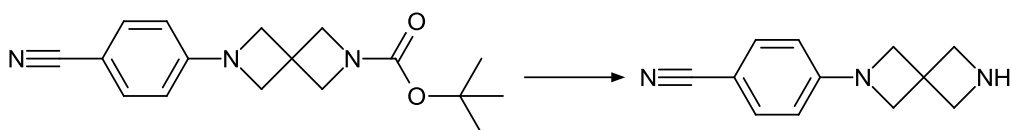
Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
VI.2	V.5		4 eq de TFA	200 [M+H] ⁺	0,62 (B)
VI.3	V.6		8 eq de TFA; durante la noche	216 [M+H] ⁺	0,84 (A)
VI.4	V.9		durante la noche	200 [M+H] ⁺	0,78 (A)
VI.5	V.10		se agitó 1,5 h	214 [M+H] ⁺	0,70 (B)
VI.6	V.11		4h	229 [M+H] ⁺	0,75 (A)
VI.7	V.12		preparación: se agregó	229 [M+H] ⁺	0,71 (A)

			NaOH 4M; se extrajo con DCM; se secó con MgSO ₄ ; se filtró; se evaporó		
VI.8	V.13		durante la noche	214 [M+H] ⁺	0,81 (A)
VI.9	V.14		durante la noche	214 [M+H] ⁺	0,80 (A)

Ejemplo VII

Ejemplo VII.1

4-{2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il}benzonitrilo



5

Una solución de 0,90 g (3,01 mmol) de *ter*-butil 6-(4-cianofenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato (Ejemplo V.3) en 8 ml de ACN se trató con 1,14 g (6,01 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener 0,6 g del producto.

10

C₁₂H₁₃N₃

(M = 199,3 g/mol)

ESI-MS:

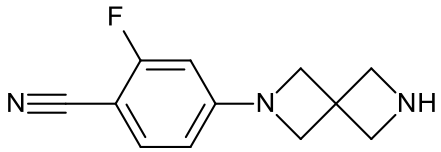
200 [M+H]⁺

Tiempo de retención (HPLC):

0,62 min (método B)

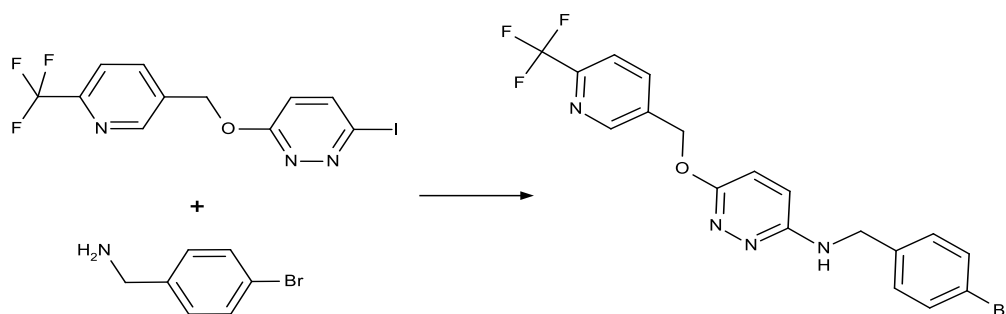
15

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

Ej.	Material de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
VII.2	V.15			218 [M+H] ⁺	0,83 (A)

Ejemplo VIII

N-[(4-bromofenil)metil]-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]piridazin-3-amina



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

$C_{18}H_{14}BrF_3N_4O$

(M = 439,2 g/mol)

ESI-MS:

439/441 [M+H]⁺

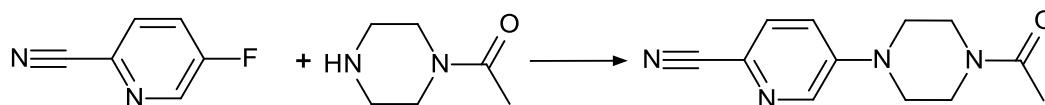
Tiempo de retención (HPLC):

1,08 min (método A)

Ejemplo IX

Ejemplo IX.1

5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-carbonitrilo



Una mezcla de 250 mg (2,05 mmol) de 5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (CAS N.º 327056-62-2), 310 mg (2,46 mmol) de 1-acetilpiperazina (CAS N.º 13889-98-0) y 700 µl (4,10 mmol) de DIPEA en 3 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 45 min y se inactivó con solución semiconcentrada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante PTK y se concentraron al vacío para obtener 0,57 g del producto.

$C_{12}H_{14}N_4O$ (M = 230,3 g/mol)

ESI-MS: 231 [M+H]⁺

10 Tiempo de retención (HPLC): 0,67 min (método A)

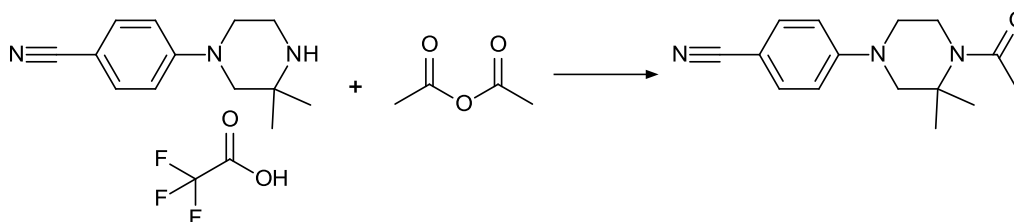
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general (Ejemplo IX.1) descrito anteriormente:

Ej.	de Materiales inicio	Estructura	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
IX.2			231 [M+H] ⁺	0,72 (A)

15 Ejemplo X

Ejemplo X.1

4-(4-acetil-3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzonitrilo



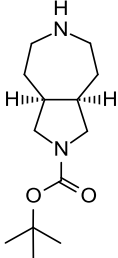
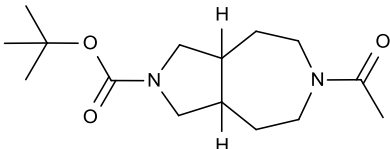
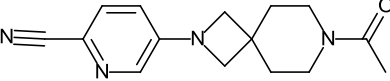
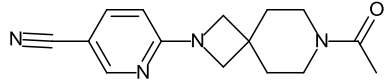
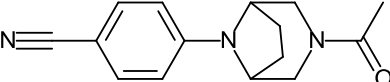
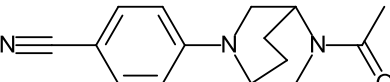
Se disolvieron 800 mg (1,21 mmol) de ácido trifluoroacético de 4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)benzonitrilo (Ejemplo VI.3) en 3 ml de piridina y se agregaron 2,00 ml (21,2 mmol) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se sometió a reflujo

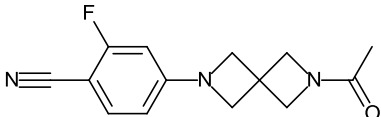
durante la noche y se evaporó a presión reducida. El residuo se absorbió en solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente: DCM/MeOH = 98:2 a 9:1) para obtener el producto.

5	$C_{15}H_{19}N_3O$	(M = 257,3 g/mol)
	ESI-MS:	258 [M+H] ⁺
	Tiempo de retención (HPLC):	0,85 min (método A)

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

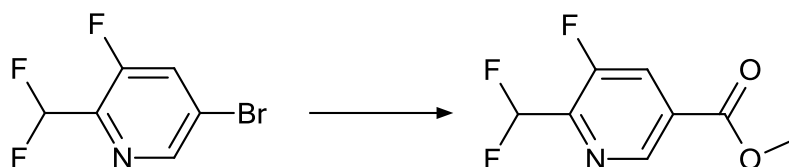
10

Ej.	Materiales de inicio	Estructura	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
X.2			1,1 eq de anhídrido acético; DCM	283 [M+H] ⁺	0,74 (A)
X.3	VI.6		2,7 eq de anhídrido acético; temperatura ambiente; durante la noche; evaporación	271 [M+H] ⁺	0,76 (A)
X.4	VI.7		1,8 eq de anhídrido acético; temperatura ambiente; durante la noche; evaporación	271 [M+H] ⁺	0,91 (A)
X.5	VI.8		1,2 eq de anhídrido acético; 3 eq de TEA; DCM; temperatura ambiente; durante la noche; preparación: extracción con agua, ácido cítrico 1M y amoníaco diluido; evaporación	256 [M+H] ⁺	0,81 (A)
X.6	VI.9		1,1 eq de anhídrido acético; 3 eq de TEA; DCM;	256 [M+H] ⁺	0,80 (A)

			temperatura ambiente; durante la noche; preparación: extracción con agua, ácido cítrico 1M y amoníaco diluido; evaporación		
X.8	VII.2		1.1 eq de anhídrido acético; DCM; 3,5 h; temperatura ambiente; preparación: purificación mediante HPLC	260 [M+H] ⁺	0,96 (B)

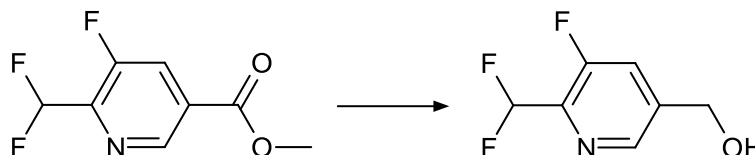
Ejemplo XI

Metil 6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-3-carboxilato



5 800 mg (3,54 mmol) de 5-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina [preparada de
5-bromo-3-fluoropiridin-2-carboxaldehído (1 eq.), CAS-N.º 669066-93-7, disponible en
el comercio, a través de la reacción con deoxofluór (2 eq.) en DCM durante la noche]
en 40 ml de MeOH se trataron con 154,8 mg (0,28 mmol) de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-
ferroceno, 63,5 mg (0,28 mmol) de acetato de paladio(II) y 1,5 ml (10,79 mmol) de
10 TEA. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (5
bar) a 50 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al
vacío para obtener el producto. El residuo se purificó mediante cromatografía en
columna (gel de sílice; gradiente: Cy/EE = 100:0 a 60:40) para obtener 460 mg del
producto.

15	$C_8H_6F_3NO_2$	(M = 205,1 g/mol)
	ESI-MS:	206 [M+H] ⁺
	Tiempo de retención (HPLC):	0,88 min (método B)

Ejemplo XII[6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-3-il]metanol

- 5 98 mg (4,49mmol) de borohidruro de litio en 10 ml de THF se trataron con 460 mg (2,42 mmol) de metil 6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-3-carboxilato (Ejemplo XI) disuelto en 10 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 0,2 ml de MeOH y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M y, luego de la evolución de gas, el THF se evaporó.
- 10 El residuo se basificó con NaOH 4M y la solución acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó al vacío para obtener el producto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; gradiente: Cy/EE = 80:20 a 20:80) para obtener 290 mg del producto.

C₇H₆F₃NO

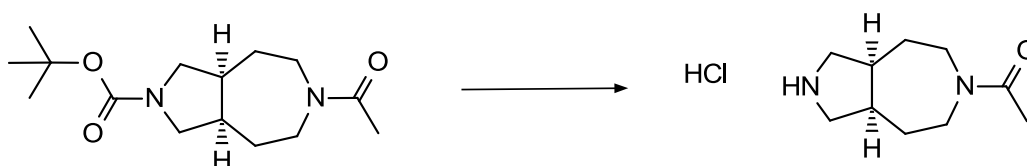
(M = 177,1 g/mol)

- 15 ESI-MS:

178 [M+H]⁺

Tiempo de retención (HPLC):

0,64 min (método B)

Ejemplo XIII1-[(3aR,8aS)-decahidropirrollo[3,4-d]azepin-6-il]etan-1-ona clorhidrato

- 20

- Se diluyeron 2,64 g (9,3 mmol) de ter-butil (3aR,8aS)-6-acetil-decahidropirrollo[3,4-d]azepin-2-carboxilato (Ejemplo X.2) con 30 ml de 1,4-dioxano, se agregaron 9,3 ml (37,4 mmol) de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. A la mezcla de reacción se agregó 1 eq de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano y esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío, el residuo se trató con dietiléter y el precipitado se filtró. La torta de filtro se diluyó con MeOH y se evaporó para obtener el producto.

- 25

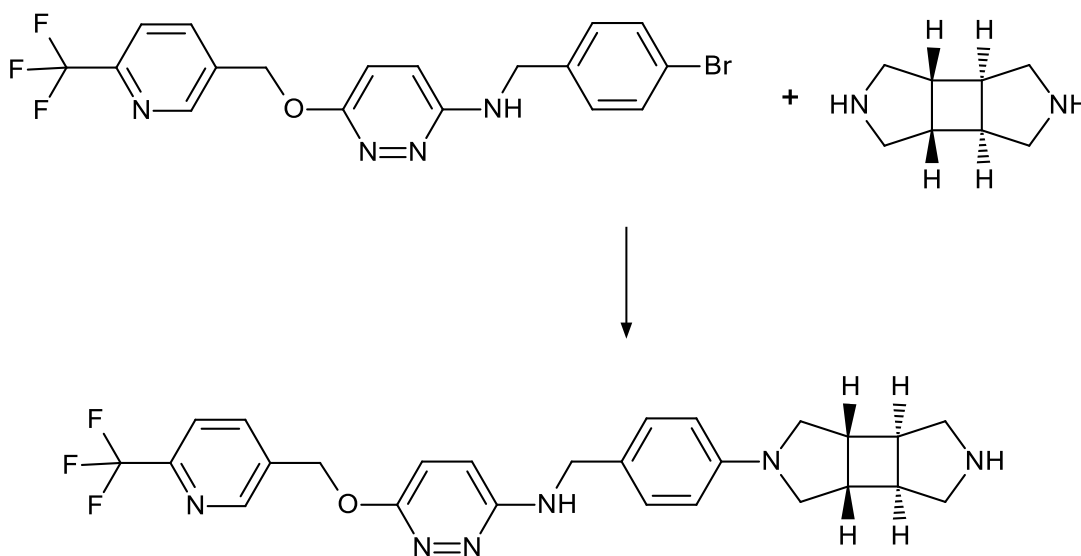
C₁₀H₁₈N₂O·HCl

(M = 182,3 g/mol)

ESI-MS: 183 [M+H]⁺
 Tiempo de retención (HPLC): 0,50 min (método A)

Ejemplo XIV

- 5 N-(4-((3aR,3bS,6aR,6bS)-octahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol-2(1H)-il)bencil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridazin-3-amina



- 59,7 mg (0,27 mmol) de (3aR,3bR,6aS,6bS)-decahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol, 120,0 mg (0,27 mmol) de N-[(4-bromofenil)metil]-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]piridazin-3-amina (Ejemplo VIII), 3,07 mg (0,01 mmol) de acetato de paladio(II), 6,5 mg (0,01 mmol) de X-phos y 89,0 mg (0,27 mmol) de carbonato de cesio se disolvieron en 2,00 ml de tolueno y 0,50 ml de ter-butanol en atmósfera de argón. La solución se desgasificó un par de veces. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EE.
- 15 La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró en carbón y se evaporó. La residuo se purificó mediante HPLC para obtener 15 mg del producto.

C₂₈H₃₁F₃N₆O₂ (M = 496,5 g/mol)

ESI-MS: 497 [M+H]⁺

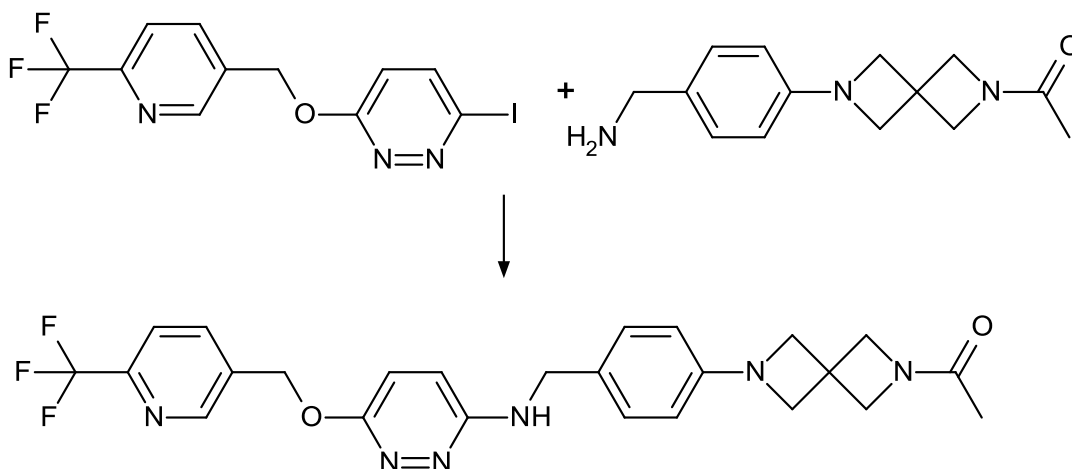
Tiempo de retención (HPLC): 0,98 min (método A)

20

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1.1

1-(6-(4-(((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridazin-3-il)amino)metil)fenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona



A una solución de 163 mg (0,43 mmol) 3-yodo-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridazina (Ejemplo I.2) y 150 mg (0,43 mmol) 1-(6-(4-(aminometil)fenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona (Ejemplo III.6) en 2 ml de dimetilacetamida se agregan 418 mg (1,28 mmol) de carbonato de cesio, 8,1 mg (0,04 mmol) yoduro de cobre (I) y 14,4 mg (0,09 mmol) 2-(2-metil-1-oxopropil)ciclohexanona y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC para obtener 43 mg del producto deseado.

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$ (M = 498,5 g/mol)

ESI-MS: 499 [M+H]⁺

Tiempo de retención (HPLC): 0,93 min (método A)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,39, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,49 Hz, 2H), 6,89-7,03 (m, 2H), 6,84 (t, J=5,64 Hz, 1H), 6,40 (d, J=8,49 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,33 (d, J=5,58 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 1,74 (s, 3H)

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

Ej.	Materiales de inicio		Estructura
1.2	I.1	III.6	

1.3	I.1	III.1	
1.4	I.1	III.2	
1.5	I.1	III.3	
1.6	I.1	III.4	
1.7	I.1	III.11	

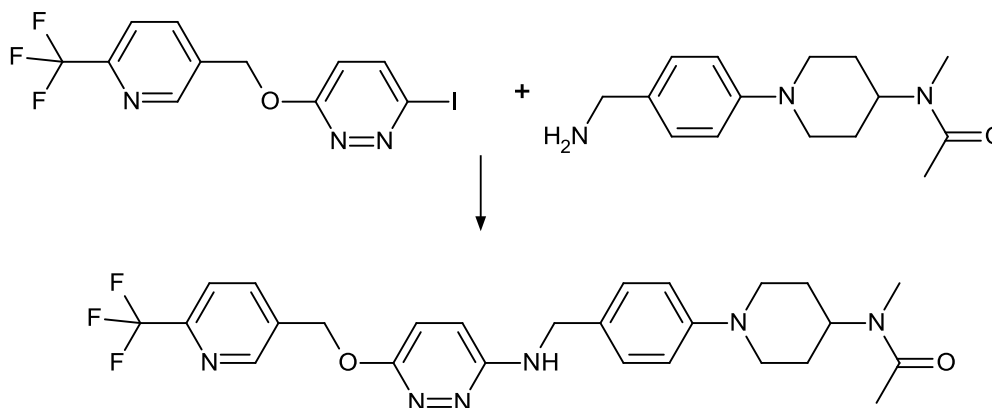
Ej.	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
1.2	purificado directamente mediante HPLC	481 [M+H] ⁺	0,89 (A)
1.3	purificado directamente mediante HPLC	487 [M+H] ⁺	0,69 (C)
1.4	purificado directamente mediante HPLC	487 [M+H] ⁺	0,70 (C)
1.5	1,1 eq de amina bencílica; 40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

Ej.	Datos de ¹ H RMN
1.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (dd, J=1,71, 8,05 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,36 Hz, 2H), 6,95 (q, J=9,42 Hz, 3H), 6,77-6,86 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,36 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,58 Hz, 2H), 4,27

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

Ejemplo 2.1

N-metil-N-[1-(4-[[6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]piridazin-3-il]amino]metil}fenil)piperidin-4-il]acetamida



5

Una mezcla de 50,0 mg (0,13 mmol) 3-yodo-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]-piridazina (Ejemplo 1.2), 45,20 mg (0,14 mmol) 1-{4-[4-(1-

- aminociclopropil)fenil]-piperazin-1-il}etan-1-ona (Ejemplo III.7), 6,2 mg (32,8 μ mol) de yoduro de cobre, 13,2 mg (0,07 mmol) de ácido [(2,6-difluorofenil)carbamoil]fórmico (CAS N.º 1018295-42-5) y 85,5 mg (0,39 mmol) de fosfato de potasio en 2 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 1,5 h, luego a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC para obtener 54 mg del producto.

$C_{26}H_{29}F_3N_6O_2$

(M = 514,5 g/mol)

ESI-MS:

515 $[M+H]^+$

Tiempo de retención (HPLC):

0,60 min (método C)

- ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, $J=1,14$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=1,39$, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,24$ Hz, 2H), 6,84-7,05 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,29-4,46 (m, 3H), 3,64-3,82 (m, 3H), 2,59-2,87 (m, 5H), 1,94-2,11 (m, 3H), 1,45-1,92 (m, 4H)

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

Ej.	Materiales de inicio		Estructura
2.2	I.2	III.5	
2.3	I.1	III.9	
2.4	I.1	III.8	
2.5	I.2	III.9	

2.6	I.1	III.10	
2.7	I.1	III.12	
2.8	I.2	III.13	
2.9	I.2	III.14	
2.10	I.1	III.13	
2.11	I.2	III.15	
2.12	I.3	III.5	
2.13	I.2	III.16	
2.14	I.1	III.16	

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

Ej.	Condiciones de reacción	ESI-MS	Tiempo de retención de HPLC (método) [min]
2.2	1,1 eq de amina bencílica; 0,25 eq de CuI; 0,5 eq de ligando; 120 °C; 3 h	487 [M+H] ⁺	0,79 (B)
2.3	1 eq de yoduro; 1,1 eq de amina; 100 °C; 2,5 h	470 [M+H] ⁺	0.85 (A)

2.4	1 eq de yoduro; 1,1 eq de amina; 80 °C; 1,5 h	470 [M+H] ⁺	0.82 (A)
2.5	1 eq de yoduro; 1,1 eq de amina; 80 °C; 1,5 h; 100 °C; 1 h	488 [M+H] ⁺	0.90 (A)
2.6	1 eq de yoduro; 1,14 eq de amina; 80 °C; purificado directamente mediante HPLC	481 [M+H] ⁺	0,66 (D)
2.7	1 eq de yoduro; 1,5 eq de amina; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	537 [M+H] ⁺	0,84 (B)
2.8	1,0 eq de yoduro; 1,1 eq de amina bencílica; 0,5 eq de Cul; 0,5 eq de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	501 [M+H] ⁺	0,74 (D)
2.9	1,0 eq de yoduro; 1,1 eq de amina bencílica; 0,5 eq de Cul; 0,5 eq de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	517 [M+H] ⁺	0.92 (A)
2.10	1 eq de yoduro; 1,1 eq de amina bencílica; 0,5 eq de Cul; 0,5 eq de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	483 [M+H] ⁺	0,67 (D)
2.11	0,25 eq de Cul; 0,5 eq de ligando; 50 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	499 [M+H] ⁺	0,75 (D)
2.12	0,2 eq de Cul; 3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 70 °C; 3 h; purificado directamente mediante HPLC	487 [M+H] ⁺	0,69 (D)
2.13	0,2 eq de Cul; 3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 70 °C durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	513 [M+H] ⁺	0,77 (C)
2.14	0,2 eq de Cul; 3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 70 °C durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	495 [M+H] ⁺	0,70 (C)
2.15	1 eq de yoduro; 1,1 eq de amina; 80 °C; 30 min	488 [M+H] ⁺	0.88 (A)
2.16	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 80 °C; 45 min; 110 °C; 10 min; extracción con EE; purificación mediante HPLC	510 [M+H] ⁺	0,62 (D)
2.17	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 70 °C; durante la noche; purificado directamente mediante HPLC	528 [M+H] ⁺	0,68 (D)
2.18	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 70 °C; durante la noche; temperatura ambiente durante el fin de semana; purificado directamente mediante	510 [M+H] ⁺	0,62 (D)

	HPLC		
2.19	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 80 °C; durante la noche; preparación: diluida con NH ₄ Cl/NH ₃ saturado; el precipitado se filtró y se purificó directamente mediante HPLC	513 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.20	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 80 °C; durante la noche; preparación: diluida con NH ₄ Cl/NH ₃ saturado; el precipitado se filtró y se purificó directamente mediante HPLC	513 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.21	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 80 °C; durante la noche; preparación: diluida con NH ₄ Cl/NH ₃ saturado; extracción con EE; purificado mediante HPLC	517 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.22	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 70 °C; 2 h; temperatura ambiente durante la noche;	527 [M+H] ⁺	0,79 (C)
2.23	3 eq de base; 0,4 eq de ligando; 80 °C; durante la noche; preparación: diluida con NH ₄ Cl/NH ₃ saturado; extracción con EE; purificado mediante HPLC	499 [M+H] ⁺	0.93 (A)

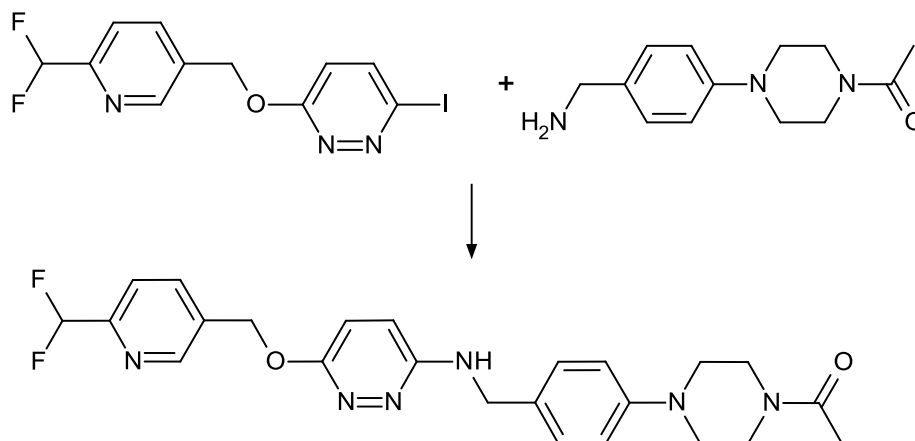
Ej.	Datos de ¹ H RMN
2.2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,14 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=1,39, 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,85-7,04 (m, 5H), 5,49 (s, 2H), 4,37 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,48-3,64 (m, 4H), 2,98-3,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H)
2.3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,15 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,90, 8,11 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,41, 8,74 Hz, 1H), 6,75-7,02 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,48-3,57 (m, 6H), 3,38-3,47 (m, 2H), 2,03 (s, 3H)
2.4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,39 Hz, 1H), 8,24 (br d, J=1,77 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,96, 8,05 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,85, 8,68 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,62 Hz, 1H), 6,90-7,12 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,48 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,57 (br d, J=3,80 Hz, 4H), 3,05-3,22 (m, 4H), 2,04 (s, 3H)
2.5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (d, J=1,27 Hz, 1H), 8,08-8,17 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,41, 8,74 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,74 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,34 (d, J=5,70 Hz, 2H), 3,35-3,60 (m, 8H), 2,03 (s, 3H)
2.6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,41, 8,62 Hz, 2H), 6,88-7,02 (m, 3H), 6,74-6,86 (m, 1H), 6,57 (d, J=7,86 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,43-4,79 (m, 2H), 4,33 (t, J=5,51 Hz, 2H), 3,44-3,66 (m, 2H), 2,85-3,28 (m, 2H), 1,70-2,06 (m, 5H)
2.7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=1,52 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=1,96, 8,05 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,11 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,24 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 4,56 (br d, J=5,32 Hz, 2H), 3,57 (br d, J=3,55 Hz, 4H), 3,11-3,26 (m, 4H), 2,04 (s, 3H)

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

	$J=14,76, 5,54$ Hz, 4H), 2,5 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,71-1,77 (m, 2 H), 1,61-1,68 (m, 2H)
2.19	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,85 (d, $J=1,39$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=8,05, 1,46$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,62$ Hz, 2H), 6,98 (q, $J=9,38$ Hz, 2H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,35 (d, $J=5,58$ Hz, 2H), 4,27 (br d, $J=5,20$ Hz, 2H), 3,80-3,97 (m, 1H), 3,39 (br d, $J=11,79$ Hz, 2H), 2,84 (br d, $J=12,80$ Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 1H)
2.20	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,85 (d, $J=1,27$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=8,05, 1,46$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,74$ Hz, 2H), 6,90-7,02 (m, 2H), 6,82 (br d, $J=3,55$ Hz, 1H), 6,54-6,70 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,32 (d, $J=5,58$ Hz, 2H), 4,05-4,23 (m, 2H), 3,57 - 3,71 (m, 1H), 3,52 (br d, $J=10,14$ Hz, 1H), 3,42 (br s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,67-1,86 (m, 1H)
2.21	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,85 (d, $J=1,39$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=8,11, 1,52$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=7,98$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J=8,43$ Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 2 H), 6,83 (t, $J=5,58$ Hz, 1H), 6,12-6,37 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,37 (d, $J=5,45$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 1,74 (s, 3H)
2.22	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, $J=1,39$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J=1,52, 8,11$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,49$ Hz, 2H), 6,90-7,05 (m, 2H), 6,83 (t, $J=5,70$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J=8,49$ Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,33 (d, $J=5,58$ Hz, 2H), 3,51-3,59 (m, 4H), 3,37-3,45 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,60-1,78 (m, 4H)
2.23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,62, 2,66$ Hz, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, $J=5,45$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=5,45$ Hz, 1H), 6,77 - 6,89 (m, 1H), 6,56 (d, $J=7,98$ Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,58 (br d, $J=8,74$ Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (t, $J=5,51$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J=9,00, 1,77$ Hz, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,34 (d, $J=9,89$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J=8,87$ Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H) 1,80-1,89 (m, 1H)

Ejemplo 3

1-[4-(4-{[(6-{[6-(difluorometil)piridin-3-il]metoxi}piridazin-3-il)amino]metil}-fenil)piperazin-1-il]etan-1-ona



5

Una mezcla de 80,0 mg de (0,22 mmol) 3-[[6-(difluorometil)piridin-3-il]metoxi]-6-yodo-piridazina (Ejemplo 1.1), 61,7 mg (0,26 mmol) de 1-{4-[4-58

(aminometil)fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona (Ejemplo III.5), 260 μ l (0,66 mmol) de ter-
pentóxido de sodio (2,5 mol/l en metil-THF) y 2,0 mg (2,20 μ mol) de JOSIPHOS SL-
J009-1 Pd G3 (MDL N.º MFCD27978424) en 0,4 ml de *ter*-amilalcohol se agitó a 35 °C
durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con ACN y DMF, se filtró y se
purificó mediante HPLC preparativa para obtener 12 mg del producto.

$C_{24}H_{26}F_2N_6O_2$

(M = 468,5 g/mol)

ESI-MS:

469 [M+H]⁺

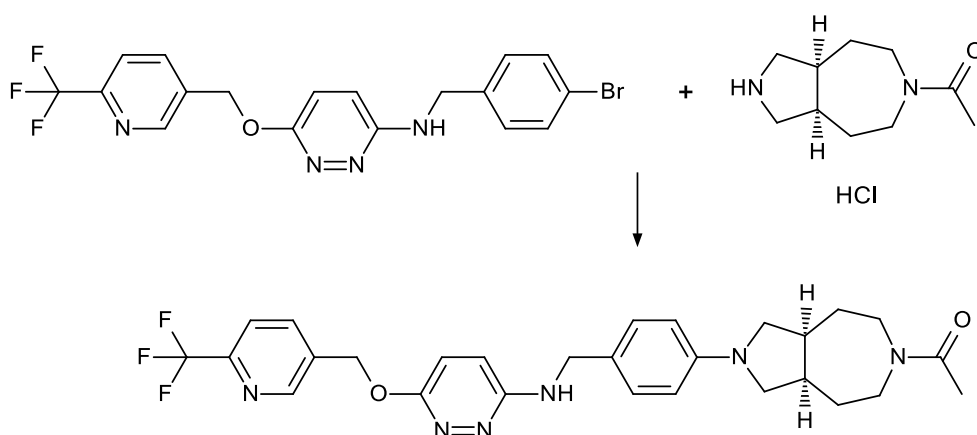
Tiempo de retención (HPLC):

0,88 min (método A)

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

Ejemplo 4

1-[(3aR,8aS)-2-(4-{[(6-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi}piridazin-3-
il)amino]metil}fenil)-decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]etan-1-ona



59,7 mg (0,27 mmol) de 1-[(3aR,8aS)-decahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]etan-1-
ona clorhidrato (Ejemplo XIII), 100,0 mg (0,23 mmol) de N-[(4-bromofenil)metil]-6-{[6-
(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi}piridazin-3-amina (Ejemplo VIII), 17,7 mg (0,02mmol)
de precatalizador Ruphos de 2.^a generación y 48,1 mg (0,50 mmol) de sodio-ter-
butóxido se disolvieron en 1,00 ml de metil-THF en atmósfera de argón. La solución se
desgasificó un par de veces. La solución de reacción se agitó a 80°C durante 2 h.
Luego se agregaron otros 481 mg (0,50 mmol) de sodio-ter-butóxido y la solución de
reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La solución de reacción se filtró y se
purificó mediante HPLC para obtener 14 mg del producto.

$C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$

(M = 540,6 g/mol)

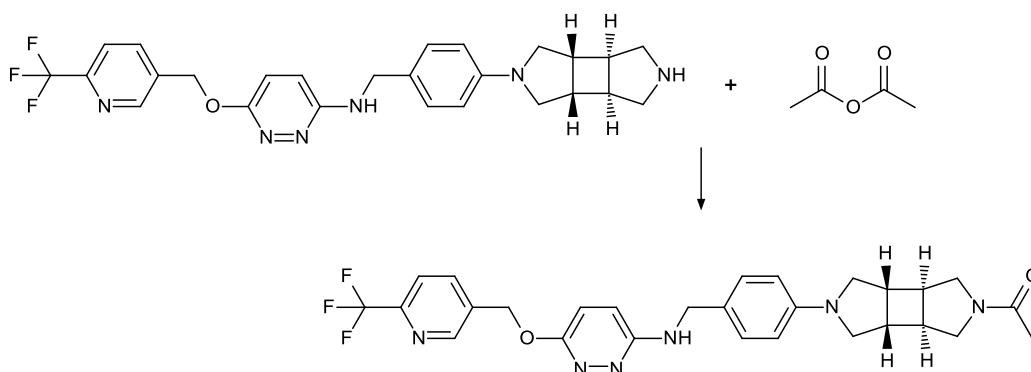
ESI-MS: 541 [M+H]⁺

Tiempo de retención (HPLC): 0,81 min (Método F)

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

Ejemplo 5

10 1-(((3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(4-(((6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridazin-3-il)amino)metil)fenil)octahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol-2(1H)-il)etan-1-ona



15 mg (0,03 mmol) de N-(4-(((3aR,3bS,6aR,6bS)-octahidrociclobuta[1,2-c:3,4-c']dipirrol-2(1H)-il)benzil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridazin-3-amina

15 (Ejemplo XIV) se disolvieron en 0,5 ml de DCM y se agregaron 2,86 µl ml (0,03 mmol) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 0,5 ml de MeOH y se purificó mediante HPLC para obtener 7 mg del producto.

C₂₈H₂₉F₃N₆O₂ (M = 538,564 g/mol)

20 ESI-MS: 539 [M+H]⁺

Tiempo de retención (HPLC): 0,99 min (método A)

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

Métodos de HPLC analítica**Método A**

Tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₄ OH)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3
1,40	0	100	3

Columna analítica: XBridge C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método B

Tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Stablebond (Agilent) 1,8 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

Método C

Tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₄ OH)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

- 5 Columna analítica: XBridge (Waters) C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm; temperatura de columna: 60 °C

Método D

Tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₄ OH)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

- 10 Columna analítica: XBridge C18_3,0 x 30 mm_2,5 µm (Waters); temperatura de columna: 60 °C

Método E

Tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de TFA)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

Columna analítica: Sunfire (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C

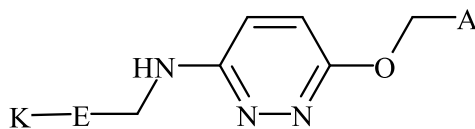
Método F

Tiempo (min)	% en volumen de agua (incl. 0,1 % de NH ₄ OH)	% en volumen de ACN	Flujo [ml/min]
0,00	95	5	1,5
1,30	0	100	1,5
1,50	0	100	1,5
1,60	95	5	1,5

- 5 Columna analítica: XBridge C18 (Waters) 2,5 µm; 3,0 x 30 mm; temperatura de columna: 60 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



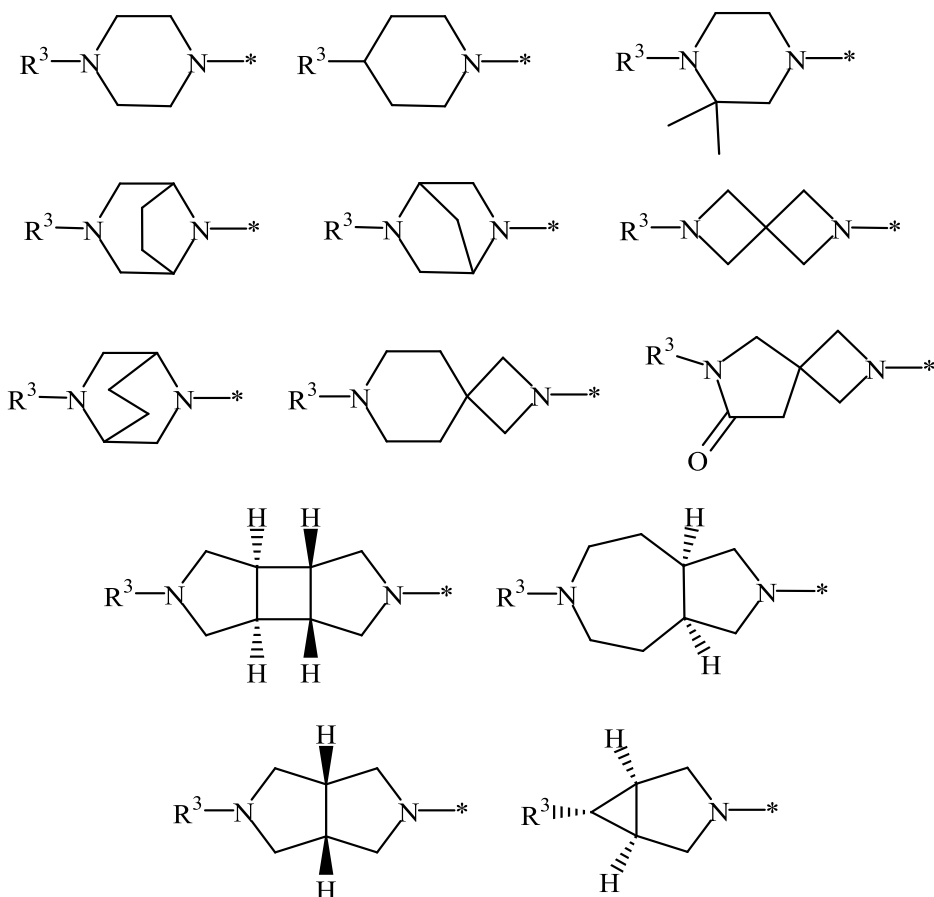
(I),

- 5 en donde

A es piridilo sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en fluoro y F_{1-7} -fluoro- C_{1-3} -alquilo;

E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en fluoro y F_{1-7} -fluoro- C_{1-3} -alquilo;

- 10 K se selecciona del grupo que consiste en



;

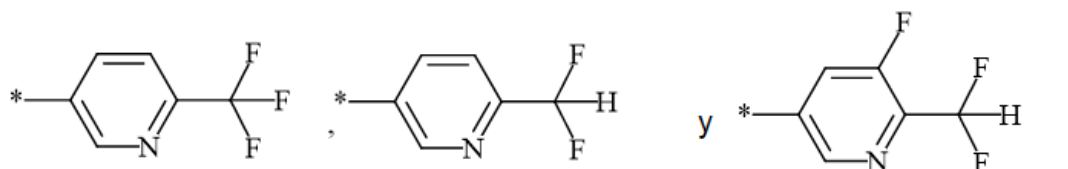
R^3 se selecciona del grupo que consiste en $R^4(O)C-$, oxetanilo, metilo, $R^5(O)C(CH_3)N-$ y $R^5(O)CHN-$;

R^4 es metilo;

R^5 es metilo.

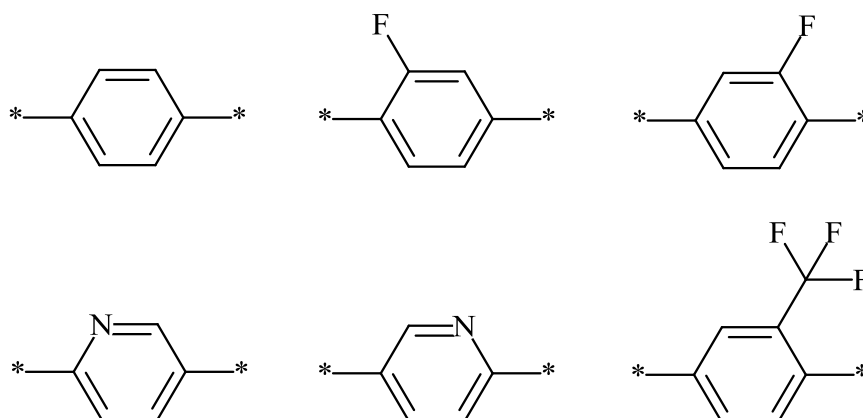
2. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es piridilo sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en F, F₁₋₃-fluoro-C₁-alquilo.

3. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se selecciona del grupo que consiste en

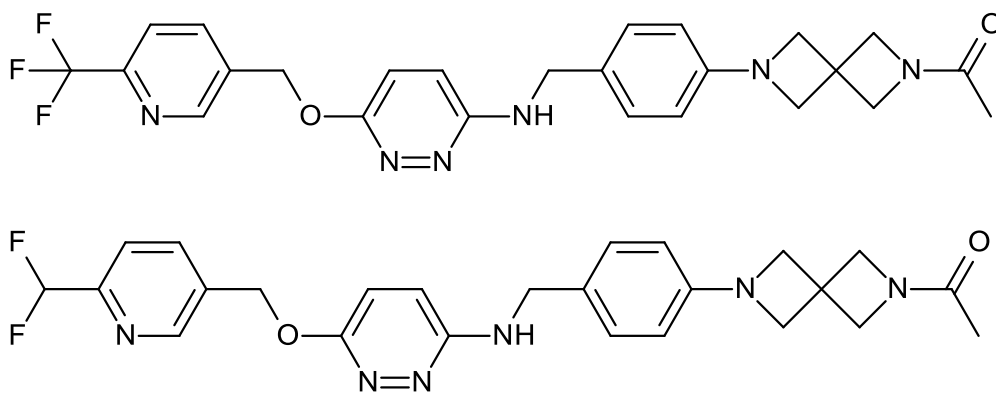


4. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en F, F₂HC y F₃C.

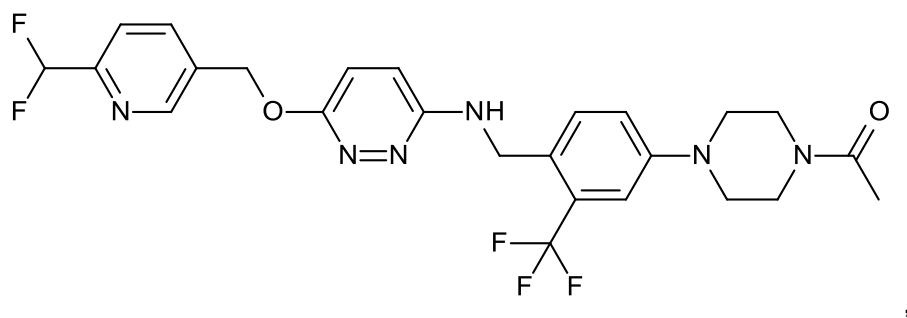
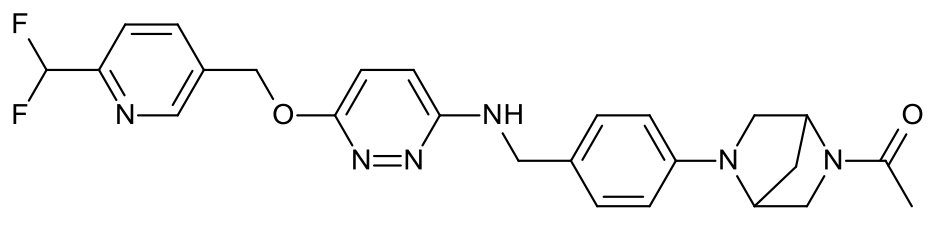
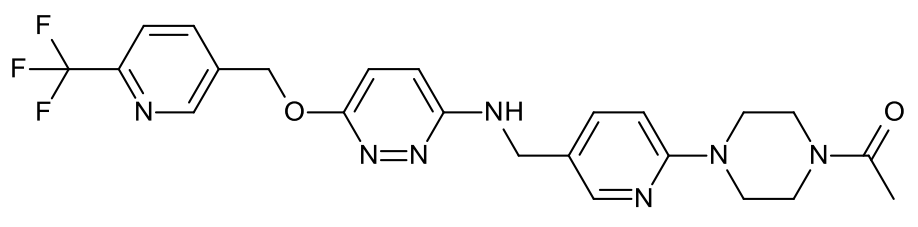
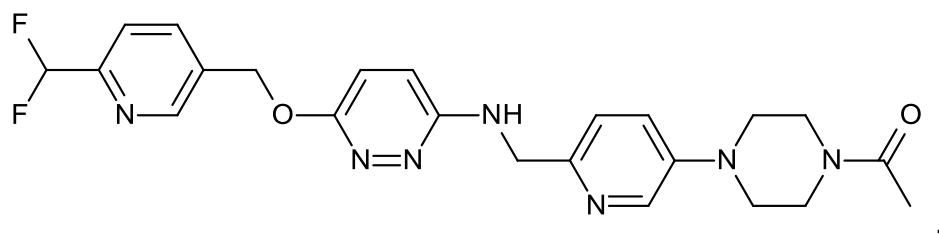
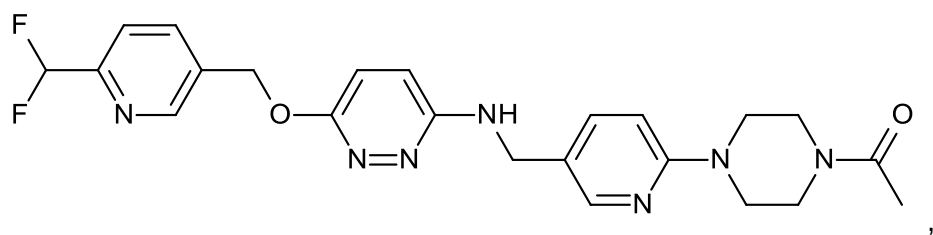
5. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde E se selecciona del grupo que consiste en



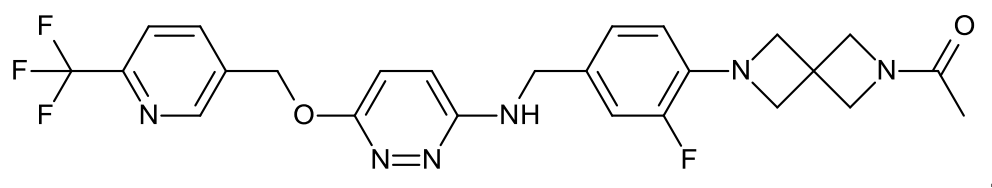
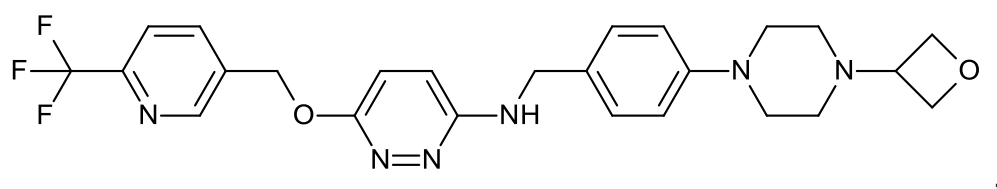
6. El compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

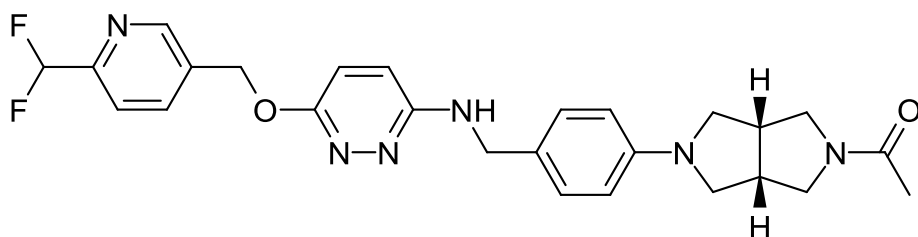
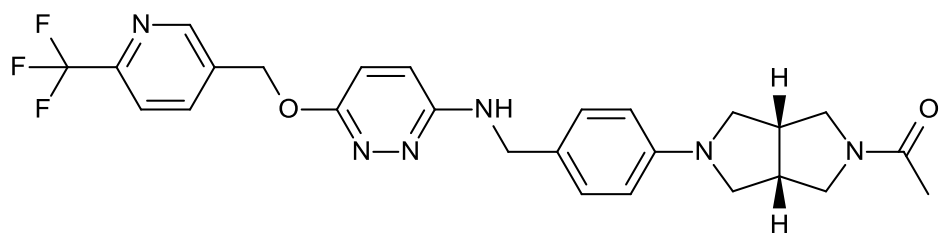
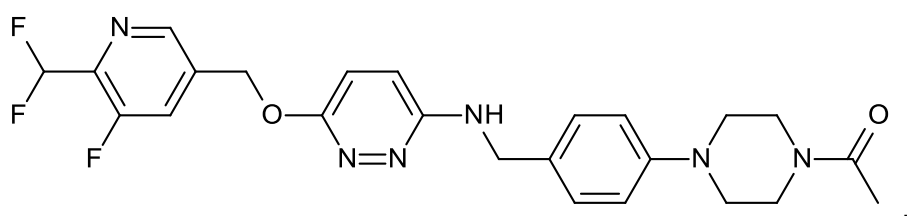
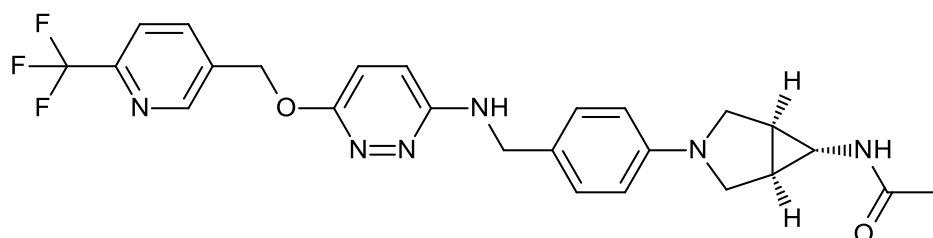
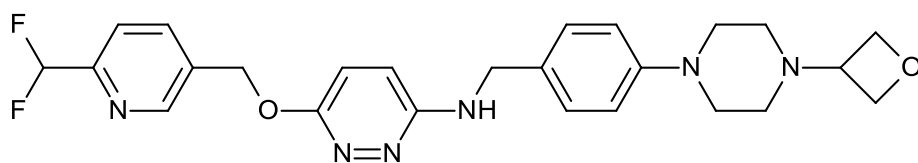


5

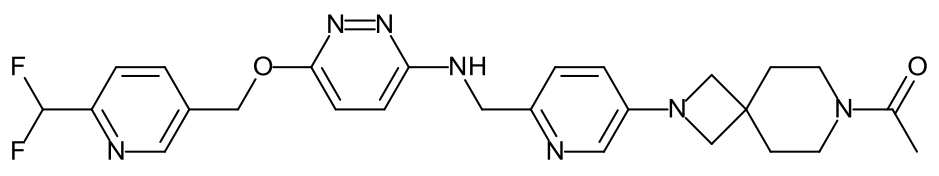
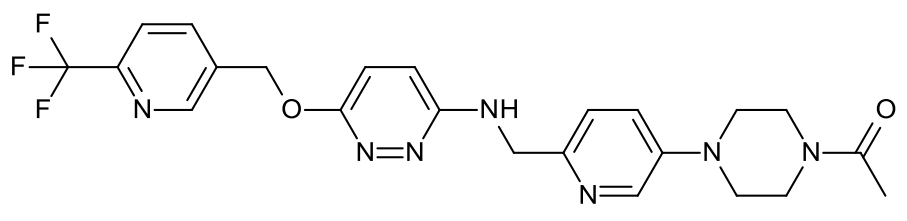


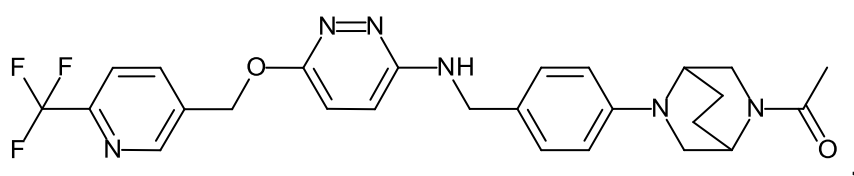
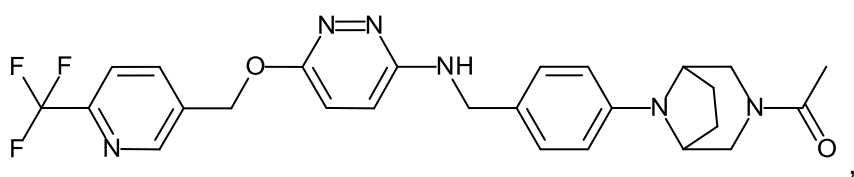
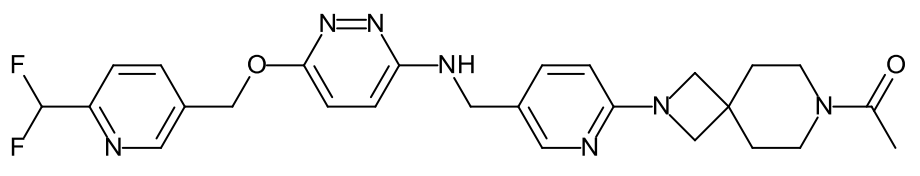
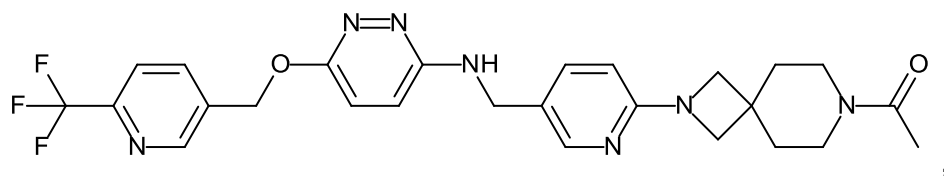
5



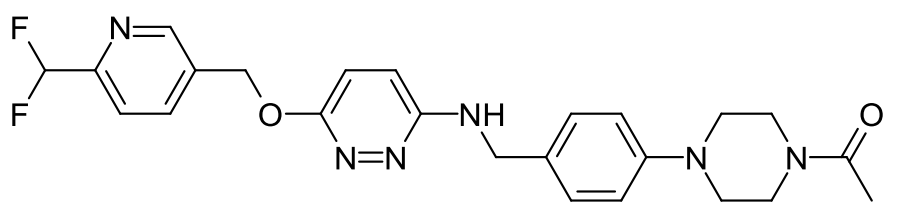
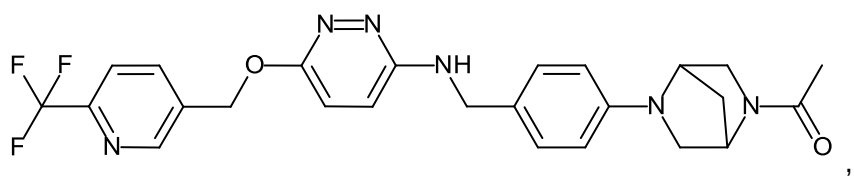
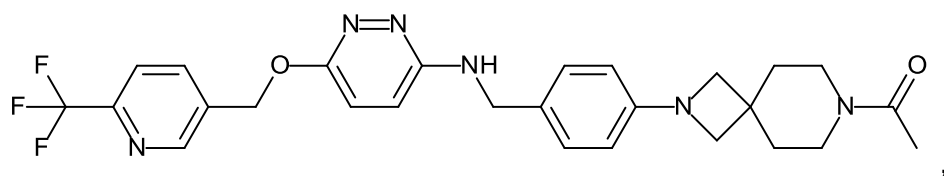
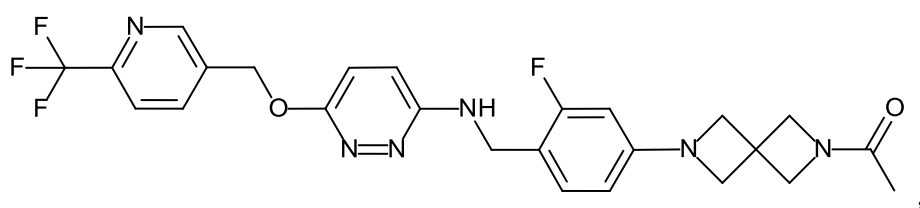


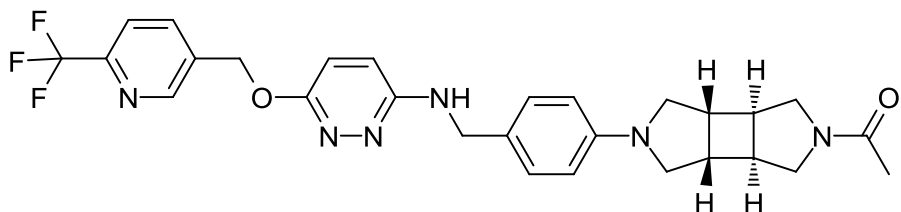
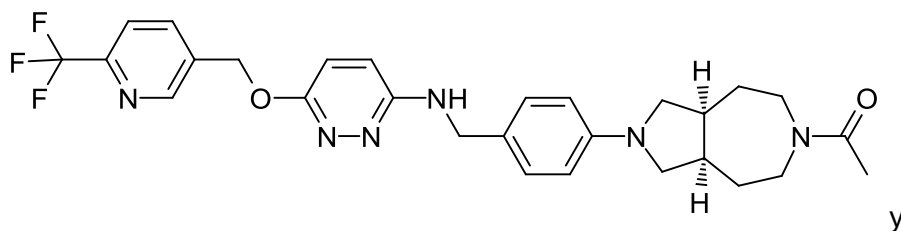
5





5





7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la
Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de aquel
- 5 aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y uno o más excipientes aceptables
desde el punto de vista farmacéutico.
8. El compuesto de la Fórmula 1 de acuerdo con una o más de las
reivindicaciones 1 a 7 para usar como medicamento.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una
- 10 sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o la
prevención de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y enfermedades
fibróticas.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una
sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento o
- 15 prevención de la enfermedad pulmonar idiopática (IPF) y esclerosis sistémica (SSc).

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de N-metil, N-(6-(metoxi)piridazin-3-il) amina como moduladores de autotaxina (ATX) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias o fibróticas tales como, por ejemplo, enfermedad pulmonar idiopática (IFF) o esclerosis sistémica (SSc). La presente descripción divulga la preparación de compuestos de ejemplo (por ejemplo, páginas 57 a 75; ejemplos 1.1 a 5) así como también datos biológicos relevantes de estos (por ejemplo, páginas 15 a 21, tablas 1 a 9). Un compuesto de ejemplo es, por ejemplo,

1-(6-(4-(((6-((6-(trifluorometilo)piridin-3-il)metoxi)piridazin-3-il)amino)metil)fenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1-ona (ejemplo 1.1).