COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y DE HETEROARILO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Un aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y a métodos de uso de dichos compuestos, formas o composiciones de los mismos útiles para tratar o mejorar la enfermedad de Huntington. En particular, otro aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos heterocíclicos y de heteroarilo bicíclicos sustituidos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y a métodos de uso de dichos compuestos, formas o composiciones de los mismos para tratar o mejorar la enfermedad de Huntington.

ANTECEDENTES

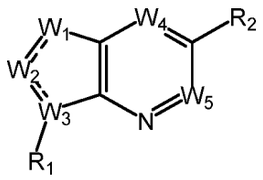
La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante progresivo del cerebro, que tiene síntomas caracterizados por movimientos involuntarios, deterioro cognitivo y deterioro mental. La muerte, generalmente causada por neumonía o enfermedad de las arterias coronarias, se produce normalmente de 13 a 15 años después del inicio de los síntomas. La prevalencia de la EH está entre tres y siete individuos por cada 100.000 habitantes de descendencia de Europa occidental. En Norteamérica, se estima que 30.000 personas tienen EH, mientras que otras 200.000 personas corren el riesgo de heredar la enfermedad de un padre afectado. La enfermedad se produce por una expansión de repeticiones trinucleotídicas CAG ininterrumpidas en el gen de la huntingtina (Htt) "mutante", lo que conduce a la producción de HTT (proteína Htt) con un tramo expandido de

poli-glutamina (poliQ), también conocida como una secuencia de "repetición CAG". Actualmente no existen terapias de molécula pequeña que se dirijan a la causa subyacente de la enfermedad, lo que deja una gran necesidad insatisfecha de medicaciones que puedan usarse para tratar o mejorar la EH. Como consecuencia, sigue existiendo la necesidad de identificar y proporcionar compuestos de molécula pequeña para tratar o mejorar la EH.

Todos los demás documentos a los que se hace referencia en el presente documento se incorporan por referencia en la presente solicitud como si se explicara en detalle en el presente documento.

SUMARIO

Un aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos que comprenden, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, en donde R_1, R_2, W_1, W_2, W_3, W_4 y W_5 son como se definen en el presente documento.

Un aspecto de la presente descripción también se refiere a un método para el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma o composición del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una forma o composición del mismo.

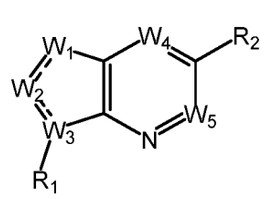
Un aspecto de la presente descripción se refiere adicionalmente a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una forma del mismo.

Un aspecto de la presente descripción se refiere adicionalmente a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para la preparación de un medicamento útil para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del medicamento.

Un aspecto de la presente descripción se refiere adicionalmente a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo usada junto con otros agentes útiles para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz de un producto de combinación para tratar o mejorar la EH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Un aspecto de la presente descripción se refiere a compuestos que comprenden, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, en donde:

las líneas discontinuas representan uno o más dobles enlaces opcionalmente presentes donde esté permitido por las

valencias disponibles;

W_1 es independientemente C-R_a, CH-R_a, N, N-R_b, O o S donde esté permitido por las valencias disponibles;

W_2 es independientemente C-R_a, CH-R_a, N o N-R_b donde esté permitido por las valencias disponibles, y;

W_3 es independientemente C, CH o N donde esté permitido por las valencias disponibles;

en donde al menos uno de W_1, W_2 o W_3 es N o N-R_b;

W_4 y W_5 son independientemente C-R_a o N,

en donde cuando W_1 es S u O, W_2 es C-R_a, y W_3 es C;

R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil $C_{1-6})_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6};

R_b se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R_1 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo,

en donde heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N,

O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o,

en donde, como alternativa, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3;

R_2 se selecciona entre fenilo, heterociclilo y heteroarilo,

en donde heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5, y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional;

R_1 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6};

R_4 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heteroarilo y heterociclilo,

en donde heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_7;

R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, oxima, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino y alquiltio C_{1-6};

R_6 se selecciona entre fenilo y heteroarilo,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8;

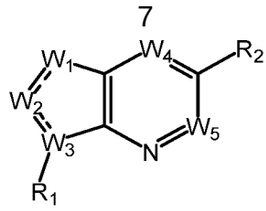
R_7 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10}; y

R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10};

en donde una forma del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

ASPECTOS DE LA DESCRIPCIÓN

Un aspecto de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) que comprende, un compuesto de Fórmula (1,1):



(I)

o una forma del mismo, en donde:

las líneas discontinuas representan uno o más dobles enlaces opcionalmente presentes donde esté permitido por las valencias disponibles;

W_1 es independientemente C-R_a, CH-R_a, N, N-R_b, O o S donde esté permitido por las valencias disponibles;

W_2 es independientemente C-R_a, CH-R_a, N o N-R_b donde esté permitido por las valencias disponibles, y;

W_3 es independientemente C, CH o N donde esté permitido por las valencias disponibles; en donde al menos uno de W_1, W_2 o W_3 es N o N-R_b;

W_4 y W_5 son independientemente C-R_a o N,

en donde cuando W_1 es S u O, W_2 es C-R_a, y W_3 es C;

R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil $C_{1-6})_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6};

R_b se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R_1 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo,

en donde heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o,

en donde, como alternativa, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3;

R_2 se selecciona entre fenilo, heterociclilo y heteroarilo,

en donde heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y en donde, cada caso de fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno,

dos o tres sustituyentes R_8, y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional;

R_3 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6};

R_4 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heteroarilo y heterociclilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros,

bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_7;

R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, oxima, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino y alquiltio C_{1-6};

R_6 se selecciona entre fenilo y heteroarilo,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8;

R_7 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10};

R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}o cicloalquilo C_{3-10}.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en la W_1

es N-R_b y W_4 es N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es C-R_a, W_3 es C, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es CH, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en la W_2 es N-R_b y W_4 es N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es CH, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_3 y W_4 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es C-R_a, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es CH-R_a, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2 y W_4 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es CH, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N-R_b y W_4 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde

W_1 y W_2 son N-R_b, W_3 es CH, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_3 y W_4 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es C-R_a, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b y W_3 y W_4 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2, W_3 y W_4 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es N, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 es N-R_b y W_3 y W_4 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2, W_3 y W_4 son N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es N, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S y W_4 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S, W_2 es C-R_a, W_3 es C, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O y W_4 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O, W_2 es C-R_a, W_3 es C, W_4 es N y W_5 es C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en la W_1 es N-R_b y W_5 es N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es C-R_a, W_3 es C, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es CH, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en la W_2 es N-R_b y W_5 es N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es CH, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_3 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es C-R_a, W_3 es N, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es CH-R_a, W_3 es N, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es CH, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N-R_b y W_5 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N-R_b, W_3 es CH, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_3 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es C-R_a, W_3 es N, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b y W_3 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es N, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2, W_3 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde

W_1 es C-R_a, W_2 es N, W_3 es N, W_4 es C-R_b y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 es N-R_b y W_3 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es N, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2, W_3 y W_5 son N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es N, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S y W_5 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S, W_2 es C-R_a, W_3 es C, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O y W_5 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O, W_2 es C-R_a, W_3 es C, W_4 es C-R_a y W_5 es N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es C-R_a, W_3 es C y W_4 y W_5 son C-R_a.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es CH y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 es N-R_b.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es C y W_4 y W_5 son C-R_a.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es CH y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_3 es N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es C-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es CH-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es CH y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N-R_b.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde

W_1 y W_2 son N-R_b, W_3 es CH y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_3 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es C-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en la W_1 es N-R_b y W_3 es N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 y W_3 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es N, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 es N-R_b y W_3 es N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_b, W_2 es N-R_b, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2 y W_3 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es N y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde

W_1 es S.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S, W_2 es C-R_a, W_3 es C y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O, W_2 es C-R_a, W_3 es C y W_4 y W_5 son C-R_a.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es C-R_a, W_3 es C y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es CH y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 es N-R_b y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es CH y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_3, W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es C-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es CH-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2, W_4 y W_5 son N. Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es CH y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N-R_b y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 y W_2 son N-R_b, W_3 es CH y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_3, W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es C-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b y W_3, W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N-R_b, W_2 es CH-R_a, W_3 es N y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2, W_3, W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es C-R_a, W_2 es N, W_3 es N y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_2 es N-R_b y W_3, W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es CH-R_a, W_2 es N-R_b, W_3 es N y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1, W_2, W_3, y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es N, W_2 es N, W_3 es N, y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es S, W_2 es C-R_a, W_3 es C y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O y W_4 y W_5 son N.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde W_1 es O, W_2 es C-R_a, W_3 es C y W_4 y W_5 son N.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_1-$_4$, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y alquil C_{1-6}-amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es hidrógeno.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es alquilo C_{1-6} seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es alcoxi C_{1-6}seleccionado entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es metoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es alquil C_{1-6}-amino en donde alquilo C_{1-6} se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_a es alquil C_{1-6}-amino seleccionado entre metilamino y

etilamino.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_b se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_b es hidrógeno.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros,

bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o,

en donde, como alternativa, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10},

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} seleccionado entre ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]hexanilo y adamantilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10}seleccionado entre ciclobutilo y ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es heterociclilo seleccionado entre azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-ilo, (1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-ilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, (1R,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, y 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o, como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es heterociclilo seleccionado entre piperidinilo,

piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-ilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo y 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o, como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es heterociclilo seleccionado entre azetidin-1-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, 9-azabiciclo[3.3.1]non-7-ilo, (1R,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-7-ilo, y 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o, como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_1 es heterociclilo seleccionado entre piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-7-ilo y 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o, como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 se selecciona entre fenilo, heterociclilo y heteroarilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5, y opcionalmente, con un sustituyente R_6 adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente R_6 adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es heterociclilo seleccionado entre azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, y 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente R_6 adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es 2,3-dihidro-1*H* indenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente R_6 adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es heterociclilo seleccionado entre azetidin-1-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, y 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente R_6 adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es 2,3-dihidro-1*H*- inden-5-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es heteroarilo seleccionado entre furanilo, 1 *N*-pirrolilo 1, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1 *H*-indolilo, 1 *H*indazolilo, benzofuranilo, 1*H*-benzoimidazolilo, 1*H*-benzotriazolilo y quinolinilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es heteroarilo seleccionado entre piridinilo, 1*H*indazolilo, 1*H*-benzoimidazolilo, 1 *H*-benzotriazolilo y quinolinilo,

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es heteroarilo seleccionado entre furan-3-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-4-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, 1*H*-bencimidazol-5-ilo, 1*H*-bencimidazol-6-ilo, 1*H*-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-benzotriazol-5-ilo, 1*H*-benzotriazol-6-ilo, 1*H*-benzotriazol-7-ilo y quinolin-7-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es heteroarilo seleccionado entre piridin-2-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, 1*H*-bencimidazol-6-ilo, 1*H*-benzotriazol-7-ilo y quinolin-7-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5 y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} y alquil C_{1-6}-amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es halógeno seleccionado entre bromo, cloro, flúor y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es flúor.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es alquilo C_{1-6}seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es alquil C_{1-6}-amino en donde alquilo C_{1-6} se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_3 es *terc*-butilamino.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_4 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heteroarilo y heterociclilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros, bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros

heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_7.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_5 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_1-$_4$, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, oxima, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino y alquiltio C_{1-6}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_5 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} y oxima.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_5 es halógeno seleccionado entre bromo, cloro, flúor y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_5 es halógeno seleccionado entre cloro y flúor.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_5 es hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es alquilo C_{1-6} seleccionado entre metilo, etilo, propilo,

isopropilo, y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es oxima.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_6 se selecciona entre fenilo y heteroarilo,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_6 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_6 es heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, 1*N*-pirrolilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridinilo, piridin-2(1*H*)-on-ilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirimidin-4(3H)-on-ilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1*H*-indolilo, 1*H*indazolilo, benzofuranilo, 1*H*-benzoimidazolilo, 1*H*-benzotriazolilo, 1*H*-

pirrolo[2,3*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinilo, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinilo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinilo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, y quinolinilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_6 es heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, 1*H*-pirrolilo, 1*H*pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridinilo, piridin-2(1*H*)-on-ilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirimidin-4(3H)-on-ilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1*H*-benzotriazolilo, 1 *H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinilo, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinilo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a] piridinilo, y [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_6 es heteroarilo seleccionado entre furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-

pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*1,2,3-triazol-1-ilo, 1*H*1,2,3-triazol-4-ilo, 2*H*1,2,3-triazol-2-ilo, 2*H*-1,2,3- triazol-4-ilo, 1*H*1,2,4-triazol-1-ilo, 4*H*1,2,4-triazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-3-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2(1*H*)-on-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4(3*H*)-on-6-ilo, pirazin-1-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-4-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indazol-6-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, 1*H*-bencimidazol-2-ilo, 1*H*-bencimidazol-5-ilo, 1*H*-bencimidazol-6-ilo, 1*H*-benzotriazol-4-ilo, 1*H*-benzotriazol-5-ilo, 1*H*-benzotriazol-6-ilo, 1*H*-benzotriazol-7-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-7-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-ilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazin-2-ilo, pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilo, 2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-ilo, 2*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-ilo, imidazo[1,2-c]pirimidin-2-ilo, imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-ilo, imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-ilo, imidazo[1,5-*a*]piridina-6-ilo, imidazo[1,5-*a*]piridin-7-ilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, [1,2,3] triazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-ilo, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-

b] piridin-6-ilo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-ilo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-ilo, [1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7- ilo, y quinolin-8-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_6 es heteroarilo seleccionado entre furan-3-ilo, tien-3-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazol-5-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, 1*H*1,2,3-triazol-1-ilo, 1*H*1,2,3-triazol-4-ilo, 2*H*1,2,3-triazol-2-ilo, 2*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, 1*H*1,2,4-triazol-1-ilo, 4*H*1,2,4-triazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol- 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin- 2(1H)-on-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4(37f)-on-6-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1*H*-benzotriazol-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-ilo, imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-ilimidazo[1,5--*a*]piridin-7-ilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-ilo, 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-ilo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-ilo y [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_7 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10}.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10}.

Un aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$amino y cicloalquilo C_{3-10}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es ciano.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es halógeno seleccionado entre bromo, cloro, flúor y yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es halógeno seleccionado entre bromo, cloro y flúor.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es alquilo C_{1-6} seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es alquilo C_{1-6} seleccionado entre metilo, etilo, y propilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es deuteroalquilo C_{1-4}en donde el alquilo C_{1-4}se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo parcial o completamente sustituido con uno o más átomos de deuterio donde esté permitido por las valencias disponibles.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es ($^2H_3$)metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 is haloalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6}se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo parcial o completamente sustituido con uno o más halógenos seleccionados entre bromo, cloro, flúor y yodo donde esté permitido por las valencias disponibles.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 is haloalquilo C_{1-6}seleccionado entre trifluorometilo y difluorometilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es alcoxi C_{1-6}seleccionado entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es alcoxi C_{1-6}seleccionado entre metoxi y etoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 is haloalcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6}se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi parcial o completamente sustituido con uno o más halógenos seleccionados entre bromo, cloro, flúor y yodo donde esté permitido por las valencias disponibles.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es difluorometoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) en donde R_8 es amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es alquil C_{1-6}-amino en donde alquilo C_{1-6} se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es metilamino.

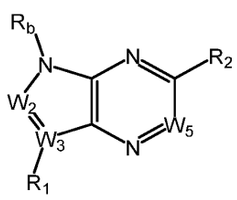
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es (alquil C_{1-6})$_2$-amino en donde el alquilo C_{1-6}se selecciona independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es dimetilamino.

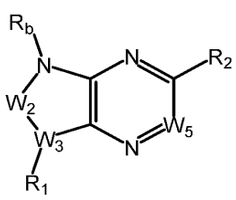
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es cicloalquilo C_{3-10} seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R_8 es ciclopropilo.

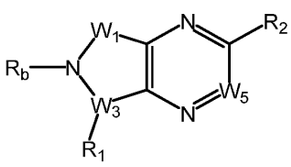
Un aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto seleccionado entre la Fórmula (Ia), Formula (lb), Fórmula (Id), Fórmula (Ie), Fórmula (If), Fórmula (Ig), Fórmula (Ih), Fórmula (Ii), Fórmula (Ij), Fórmula (Ik), Fórmula (II), Fórmula (Im), Fórmula (In), Fórmula (Io), Fórmula (Ip), Fórmula (Iq), Fórmula (Is), Fórmula (It), Fórmula (Iu), Fórmula (Iv), Fórmula (Iw), Fórmula (lx), Fórmula (Iy), Fórmula (Iz), Fórmula (Iaa), Fórmula (Ibb), Fórmula (Icc), Fórmula (Idd), Fórmula (lee), Fórmula (Iff), Fórmula (Igg), Fórmula (Ihh), Fórmula (Iii), Fórmula (Ijj), Fórmula (Ikk), Fórmula (Ill), Fórmula (Imm), Fórmula (Inn), Fórmula (loo), Fórmula (Ipp), Fórmula (Iqq), Fórmula (Irr), Fórmula (Iss), Fórmula (Itt), Fórmula (Iuu), Fórmula (Iww), Fórmula (Ixx), Fórmula (Iyy), Fórmula (Izz), Fórmula (Iaaa), Fórmula (Ibbb), Fórmula (Iccc), Fórmula (Iddd), Fórmula (Ieee), Fórmula (Ifff), Fórmula (Iggg) o Fórmula (Ihhh):



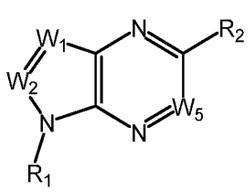
(Ia)



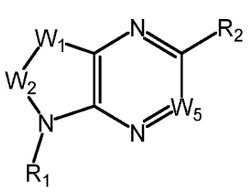
(Ib)



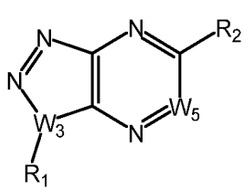
(Id)



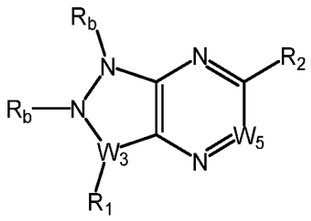
(Ie)



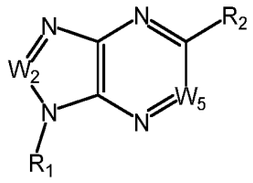
(If)



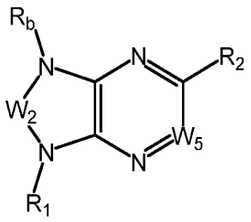
(Ig)



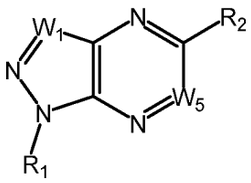
(Ih)



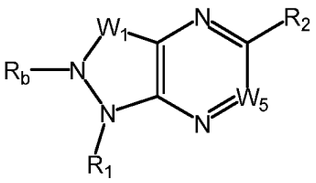
(Ii)



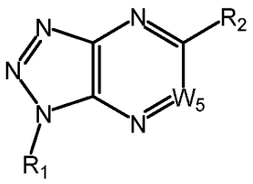
(Ij)



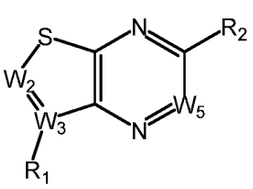
(Ik)



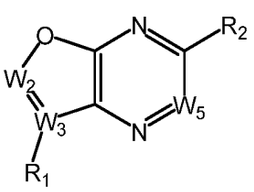
(Il)



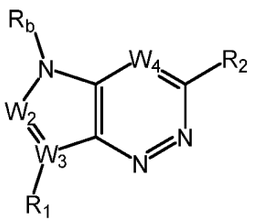
(Im)



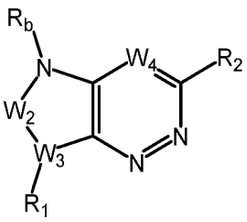
(In)



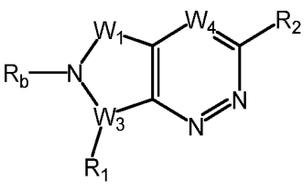
(Io)



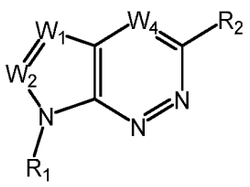
(Ip)



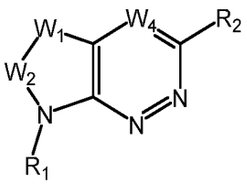
(Iq)



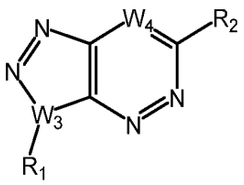
(Is)



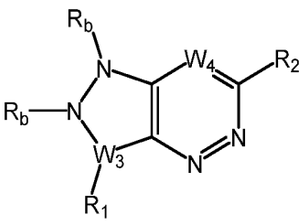
(It)



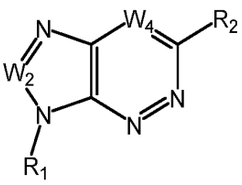
(Iu)



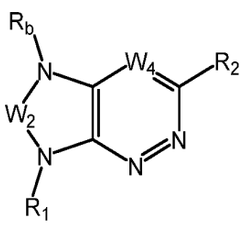
(Iv)



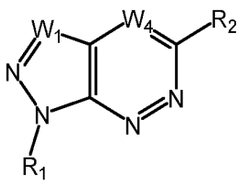
(Iw)



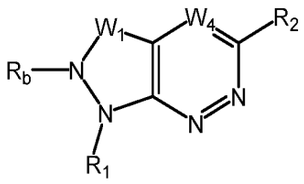
(Ix)



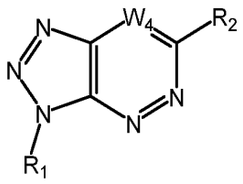
(Iy)



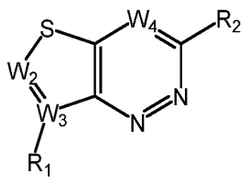
(Iz)



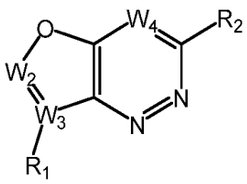
(Iaa)



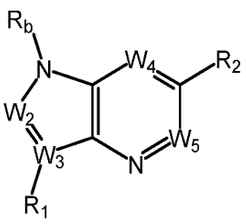
(Ibb)



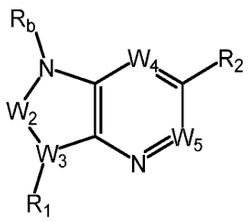
(Icc)



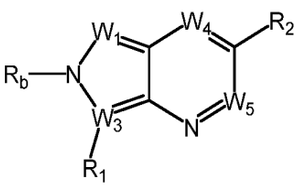
(Idd)



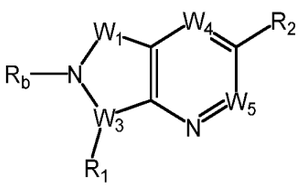
(Iee)



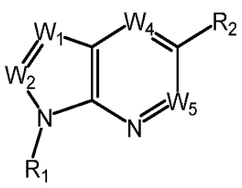
(Iff)



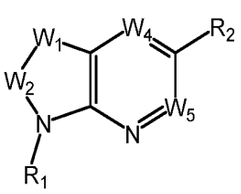
(Igg)



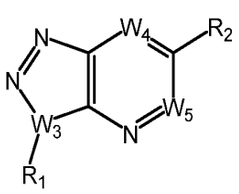
(Ihh)



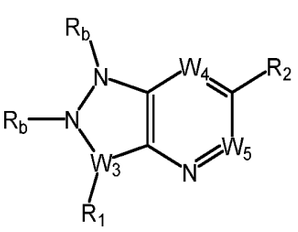
(Iii)



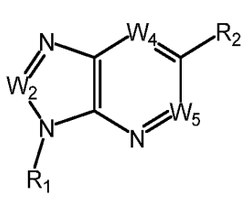
(Ijj)



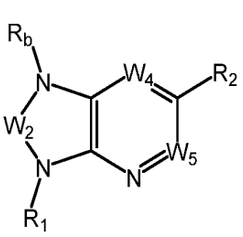
(Ikk)



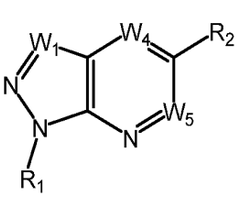
(Ill)



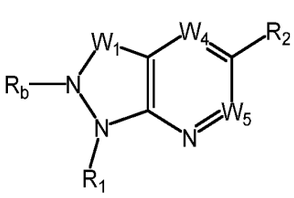
(Imm)



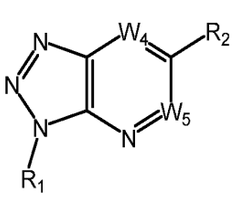
(Inn)



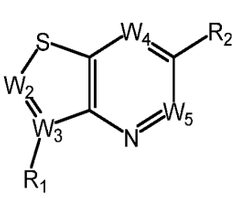
(Ioo)



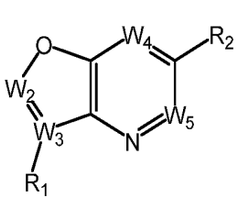
(Ipp)



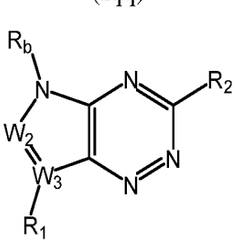
(Iqq)



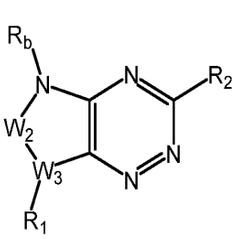
(Irr)



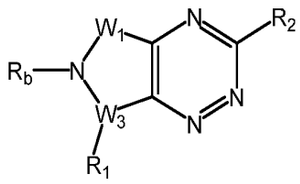
(Iss)



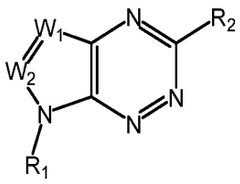
(Itt)



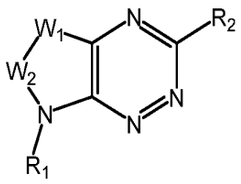
(Iuu)



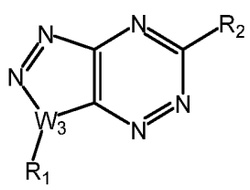
(Iww)



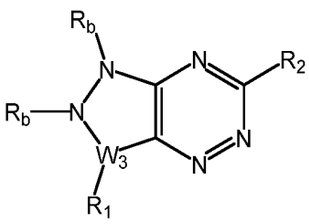
(Ixx)



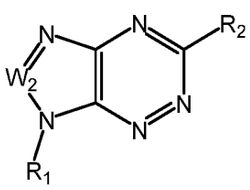
(Iyy)



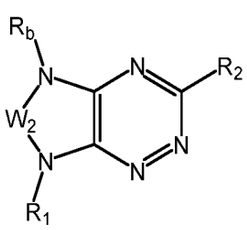
(Izz)



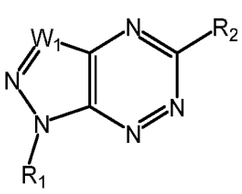
(Iaaa)



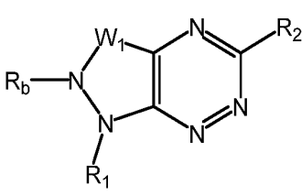
(Ibbb)



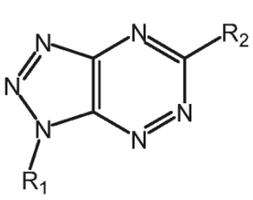
(Iccc)



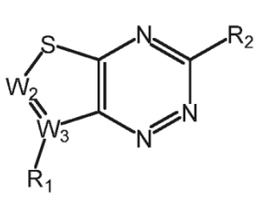
(Iddd)



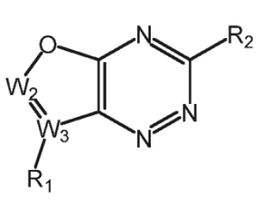
(Ieee)



(Ifff)



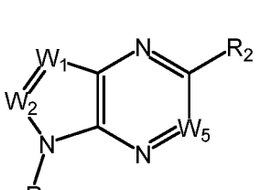
(Iggg)



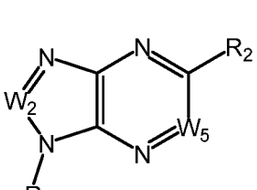
(Ihhh);

o una forma del mismo.

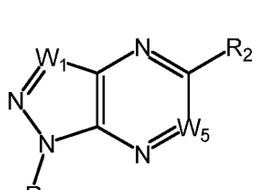
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto seleccionado entre la Fórmula (Ie), Fórmula (Ii), Fórmula (Ik), Fórmula (Ip), Fórmula (Iq), Fórmula (It), Fórmula (Iu), Fórmula (lx), Fórmula (Iz), Fórmula (Ibb), Fórmula (Icc) o Fórmula (Idd):



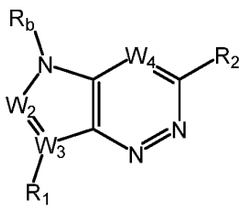
(Ie)



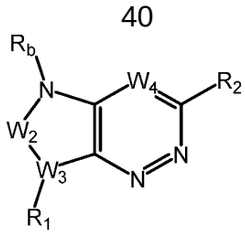
(Ii)



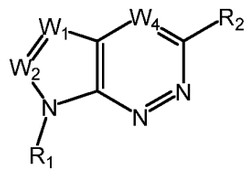
(Ik)



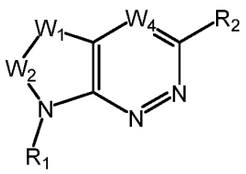
(Ip)



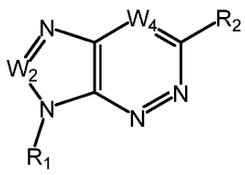
(Iq)



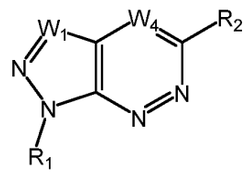
(It)



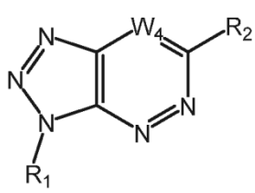
(Iu)



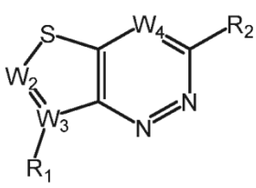
(Ix)



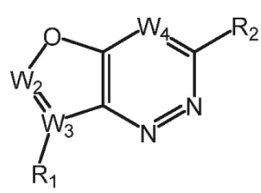
(Iz)



(Ibb)



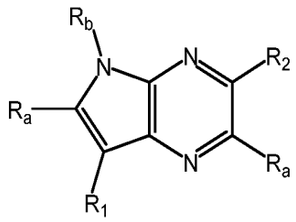
(Icc) y



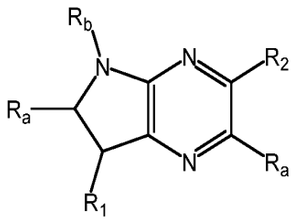
(Idd);

o una forma del mismo.

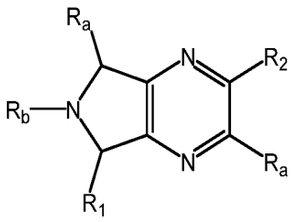
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto seleccionado entre la Fórmula (Ia1), Fórmula (Ib1), Fórmula (Id1), Fórmula (Ie1), Fórmula (If1), Fórmula (Ig1), Fórmula (Ih1), Fórmula (Ii1), Formula (Ilj), Fórmula (Ik1), Fórmula (Il1), Fórmula (Im1), Fórmula (In1), Fórmula (Io1), Fórmula (Ip1), Fórmula (Iq1), Fórmula (Is1), Fórmula (It1), Fórmula (Iu1), Fórmula (Iv1), Fórmula (Iw1), Fórmula (Ix1), Fórmula (Iy1), Fórmula (Iz1), Fórmula (Iaa1), Fórmula (Ibb1), Fórmula (Icc1), Fórmula (Idd1), Fórmula (Iee1), Fórmula (Iff1), Fórmula (Igg1), Fórmula (Ihh1), Fórmula (Iii1), Fórmula (Ijj1), Fórmula (Ikk1), Fórmula (1111), Fórmula (Imm1), Fórmula (Inn1), Fórmula (Ioo1), Fórmula (Ipp1), Fórmula (Iqq1), Fórmula (Irr1), Fórmula (Iss1), Fórmula (Itt1), Fórmula (Iuu1), Fórmula (Iww1), Fórmula (Ixx1), Fórmula (Iyy1), Fórmula (Izz1), Fórmula (Iaaa1), Fórmula (Ibbb1), Fórmula (Iccc1), Fórmula (Iddd1), Fórmula (Ieee1), Fórmula (Ifff1), Fórmula (Iggg1) o Fórmula (Ihhh1):



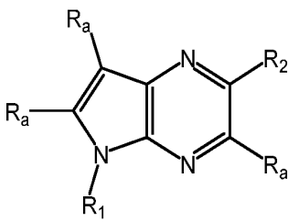
(Ia1)



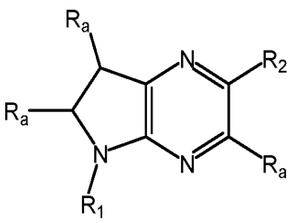
(Ib1)



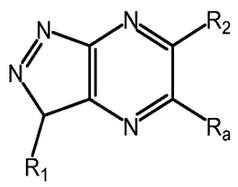
(Id1)



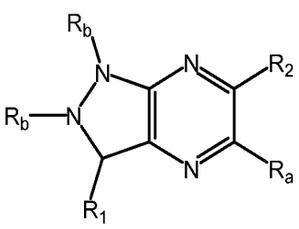
(Ie1)



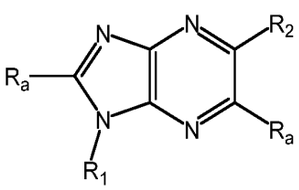
(If1)



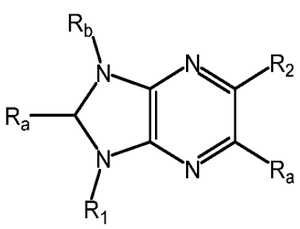
(Ig1)



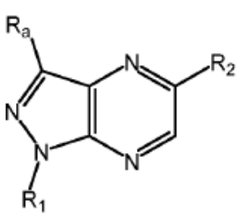
(Ih1)



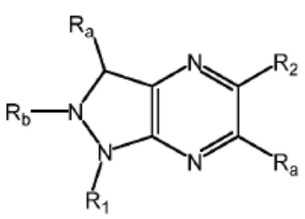
(Ii1)



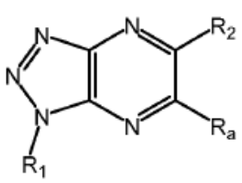
(Ij1)



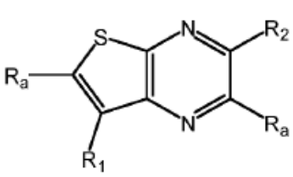
(Ik1)



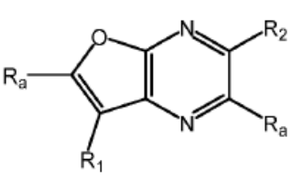
(Il1)



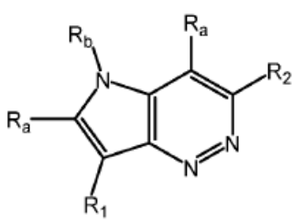
(Im1)



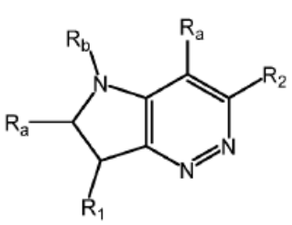
(In1)



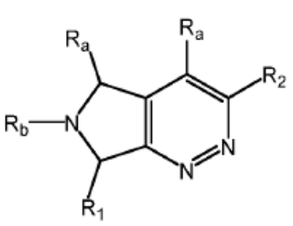
(Io1)



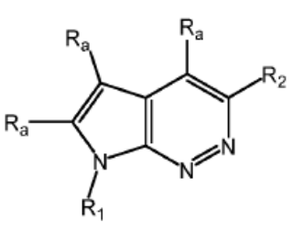
(Ip1)



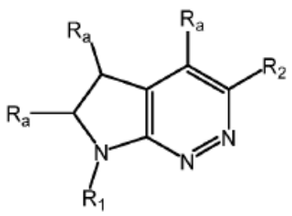
(Iq1)



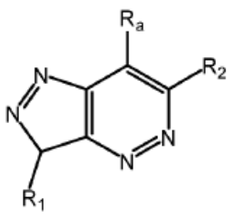
(Is1)



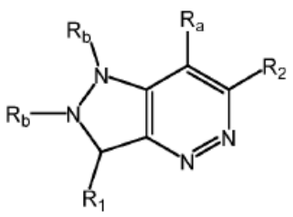
(It1)



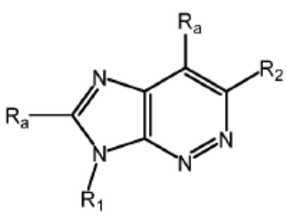
(Iu1)



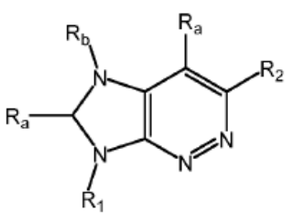
(Iv1)



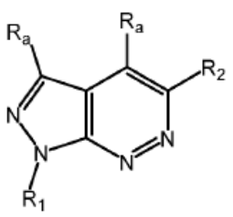
(Iw1)



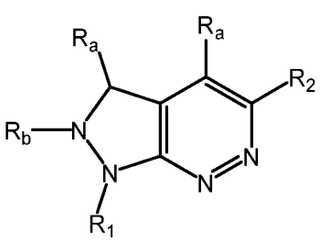
(Ix1)



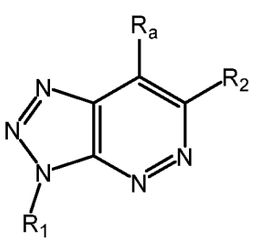
(Iy1)



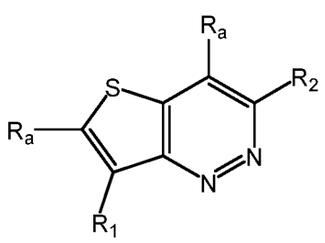
(Iz1)



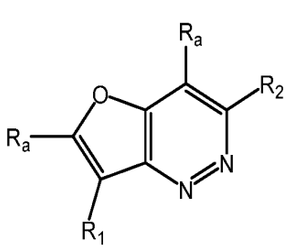
(Iaa1)



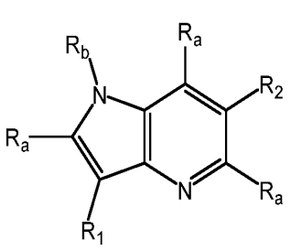
(Ibb1)



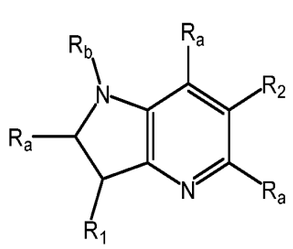
(Icc1)



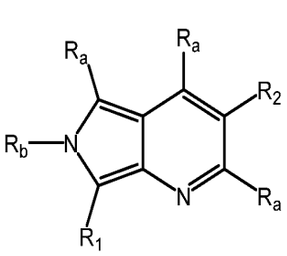
(Idd1)



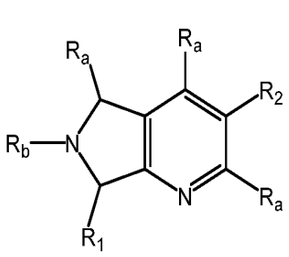
(Iee1)



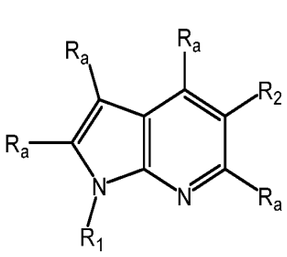
(Iff1)



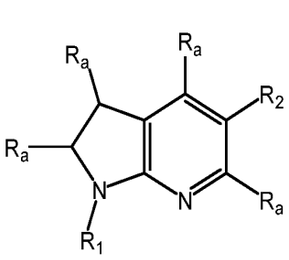
(Igg1)



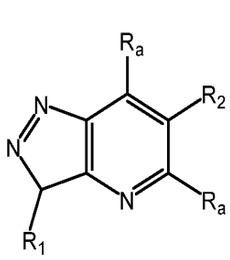
(Ihh1)



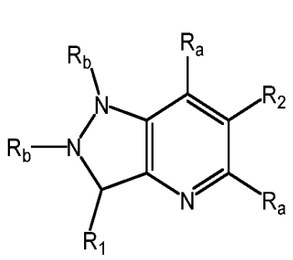
(Iii1)



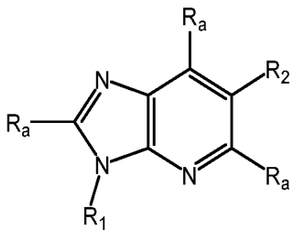
(Ijj1)



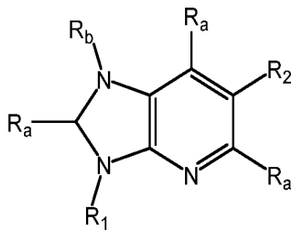
(Ikk1)



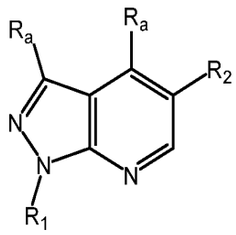
(Ill1)



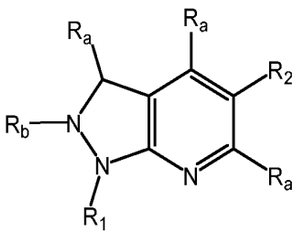
(Imm1)



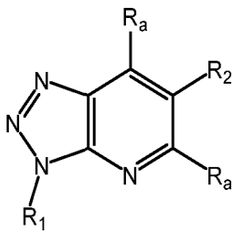
(Inn1)



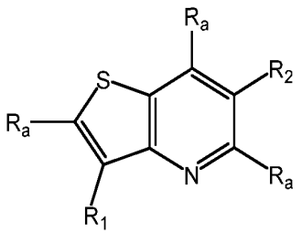
(Ioo1)



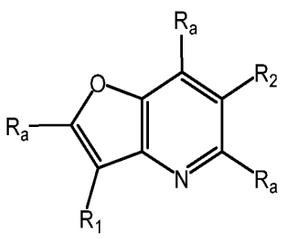
(Ipp1)



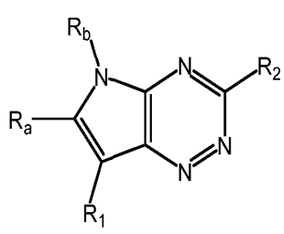
(Iqq1)



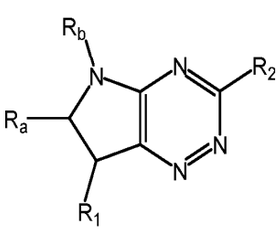
(Irr1)



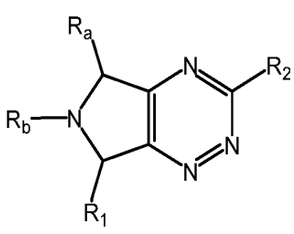
(Iss1)



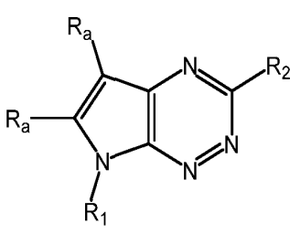
(Itt1)



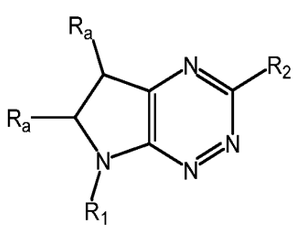
(Iuu1)



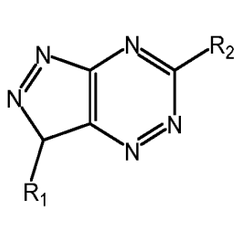
(Iww1)



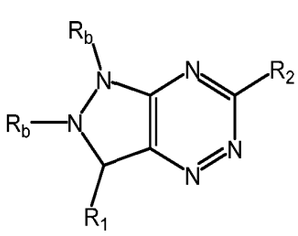
(Ixx1)



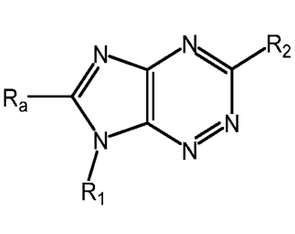
(Iyy1)



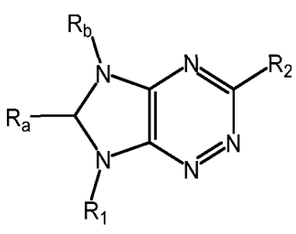
(Izz1)



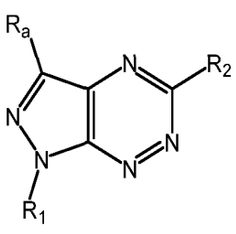
(Iaaa1)



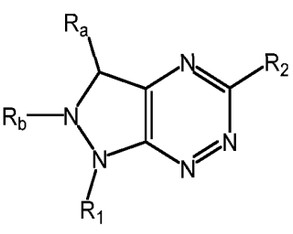
(Ibbb1)



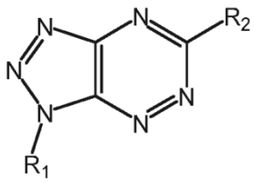
(Iccc1)



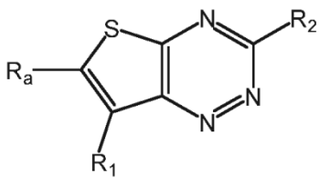
(Iddd1)



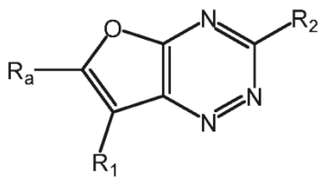
(Ieee1)



(Ifff1)



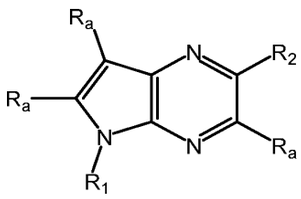
(Iggg1) y



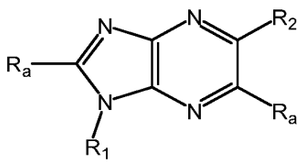
(Ihhh1);

o una forma del mismo.

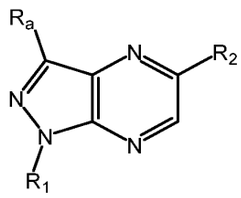
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto seleccionado entre la Fórmula (Ie1), Fórmula (Ii1), Fórmula (Ik1), Fórmula (Ip1), Fórmula (Iq1), Fórmula (It1), Fórmula (Iu1), Fórmula (Ix1), Fórmula (Iz1), Fórmula (Ibb1), Fórmula (Icc1) o Fórmula (Idd1)



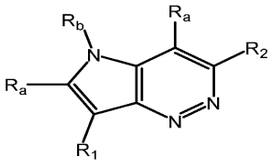
(Ie1)



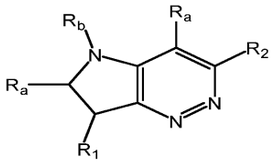
(Ii1)



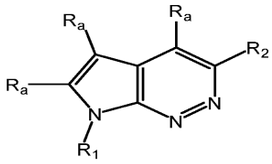
(Ik1)



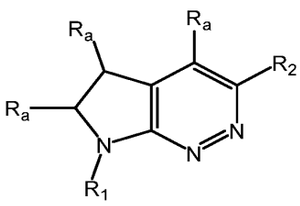
(Ip1)



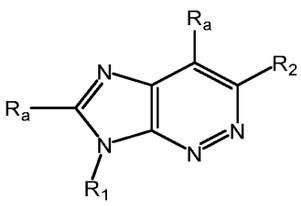
(Iq1)



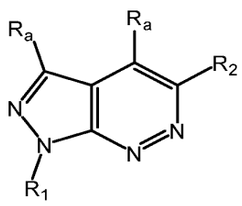
(It1)



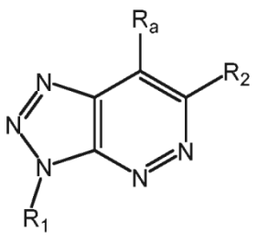
(Iu1)



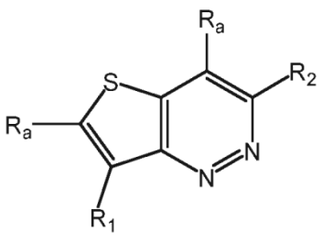
(Ix1)



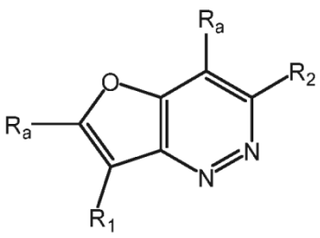
(Iz1)



(Ibb1)



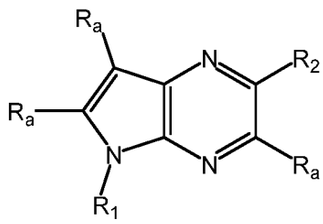
(Icc1) y



(Idd1);

o una forma del mismo.

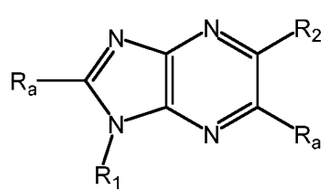
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Ie1):



(Ie1)

o una forma del mismo.

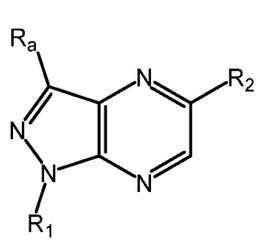
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (h1):



(Ii1)

o una forma del mismo.

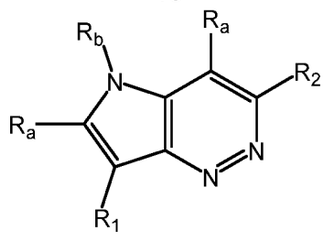
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Ik1):



(Ik1)

o una forma del mismo.

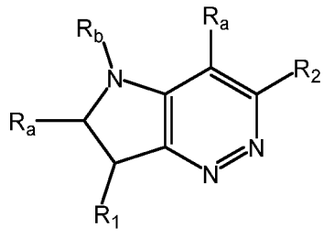
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Ip1):



(Ip1)

o una forma del mismo.

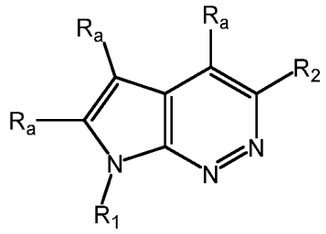
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Iq1):



(Iq1)

o una forma del mismo.

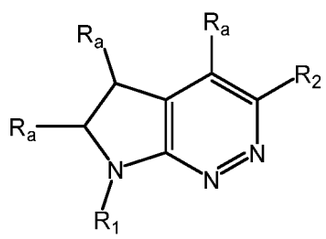
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (It1):



(It1)

o una forma del mismo.

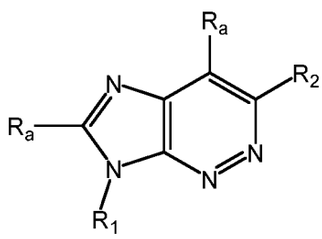
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Is1):



(Iu1)

o una forma del mismo.

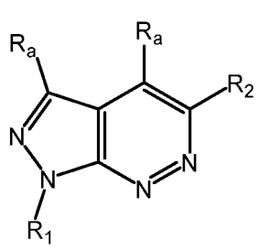
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Ix1):



(Ix1)

o una forma del mismo.

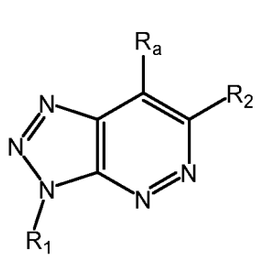
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Iz1):



(Iz1)

o una forma del mismo.

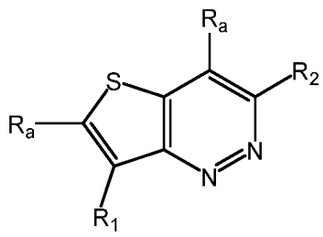
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Ibb1):



(Ibb1)

o una forma del mismo.

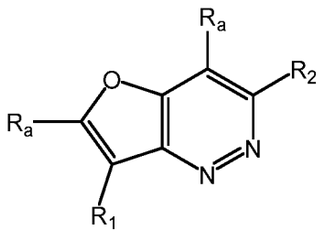
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Icc1):



(Icc1)

o una forma del mismo.

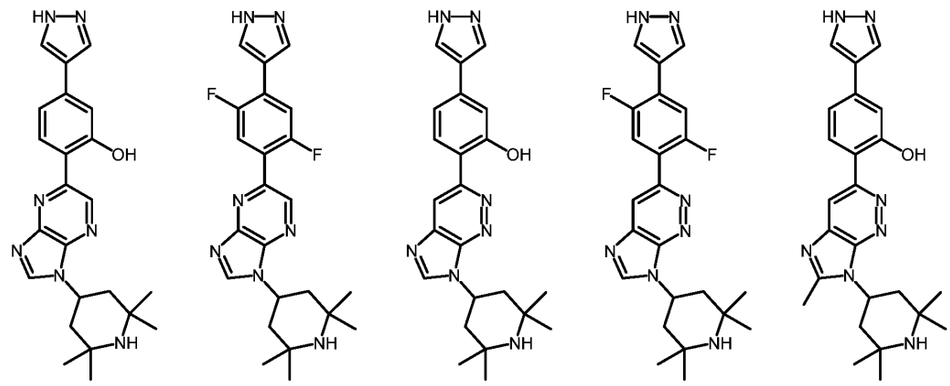
Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) incluye el compuesto de Fórmula (Idd1):



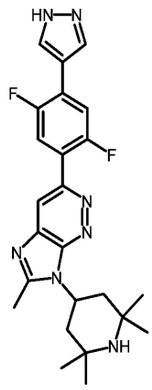
(Idd1)

o una forma del mismo.

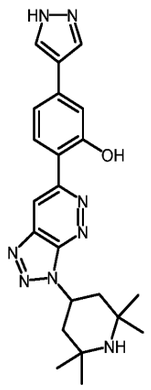
Un aspecto del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



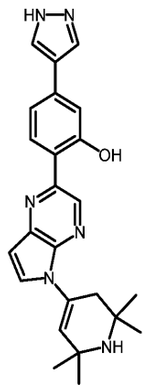
1 **2** **3** **4** **5**



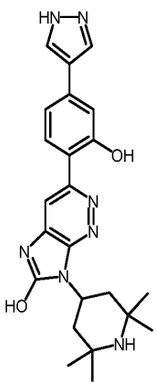
6



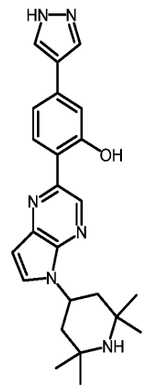
7



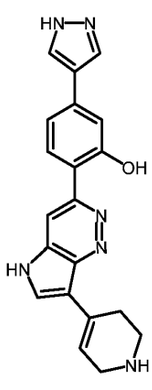
8



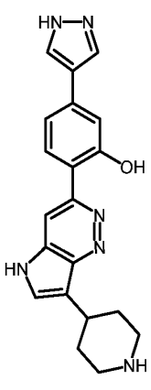
9



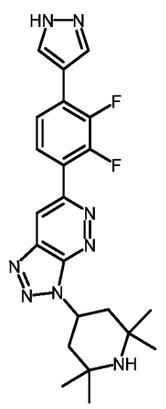
10



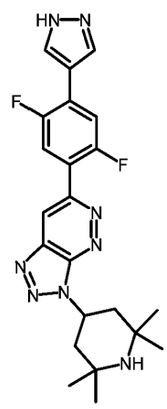
11



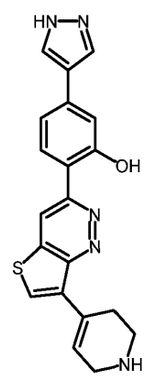
12



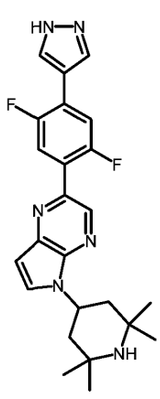
13



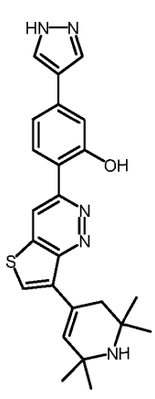
14



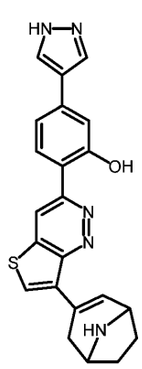
15



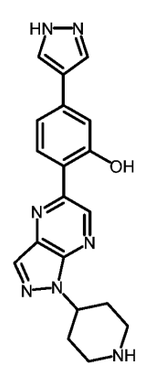
16



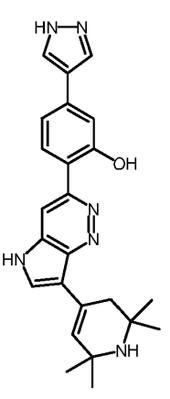
17



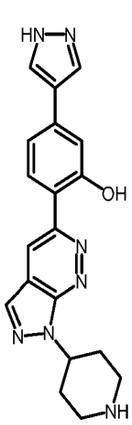
18



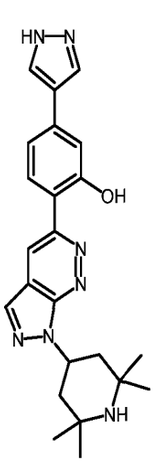
19



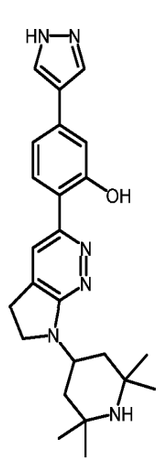
20



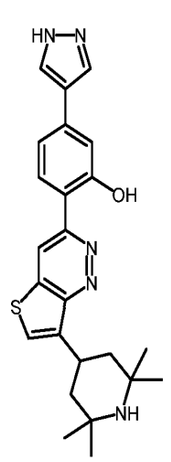
21



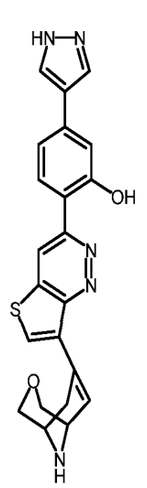
22



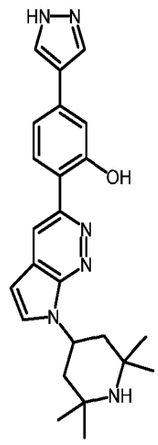
23



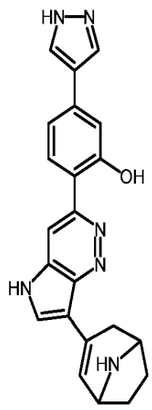
24



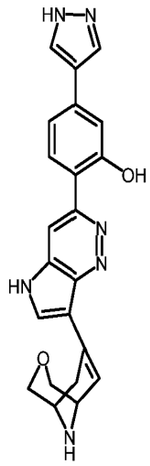
25



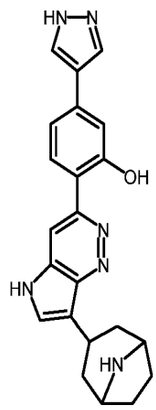
26



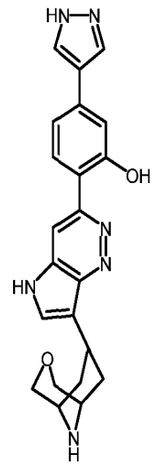
27



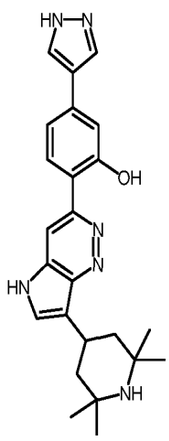
28



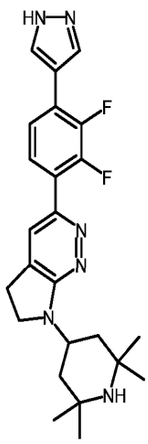
29



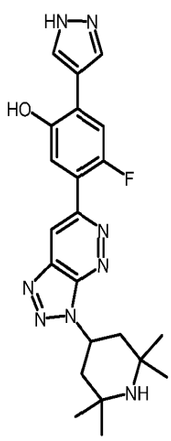
30



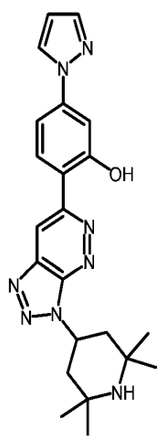
31



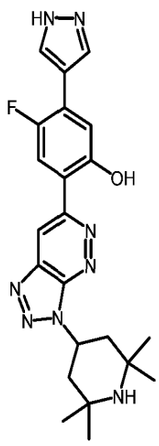
32



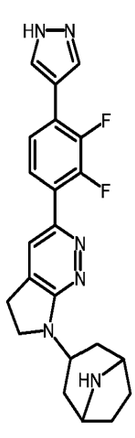
33



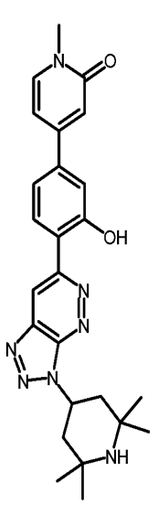
34



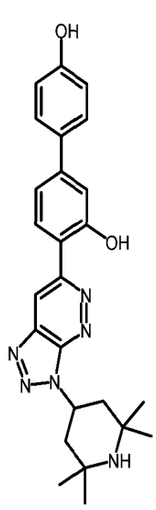
35



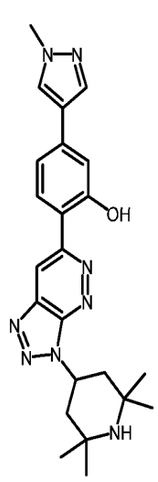
36



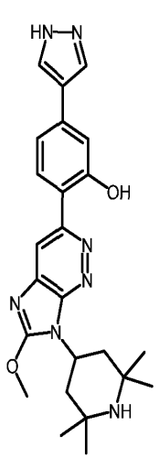
37



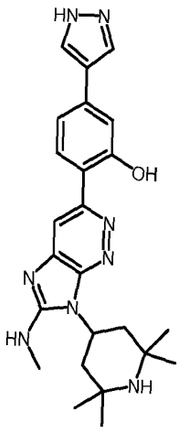
38



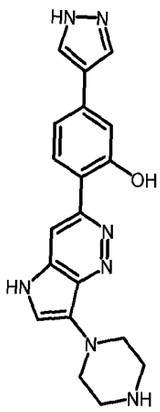
39



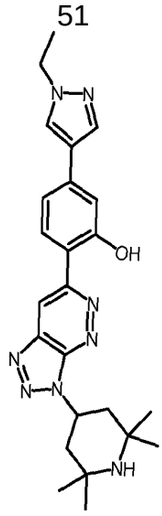
40



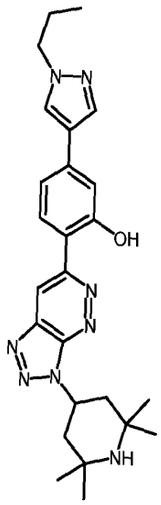
42



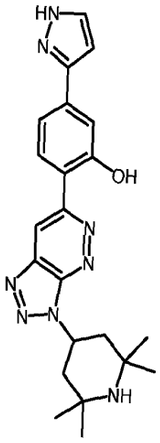
43



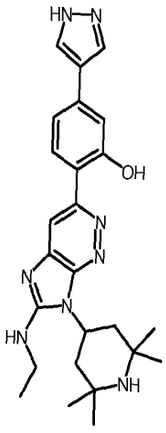
46



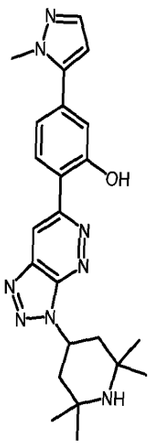
47



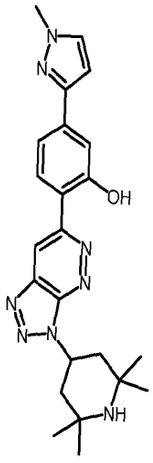
48



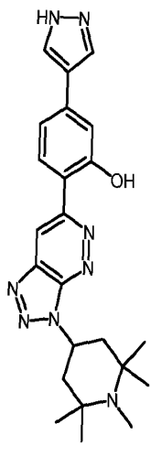
49



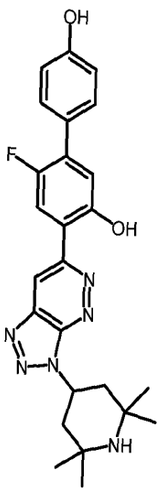
50



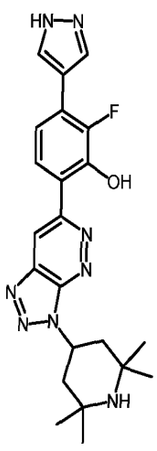
51



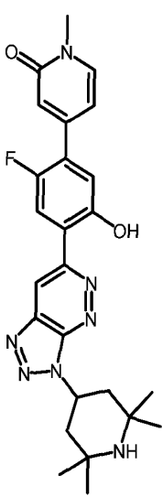
52



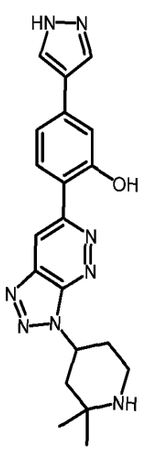
53



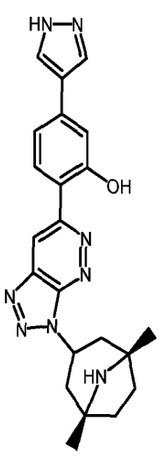
54



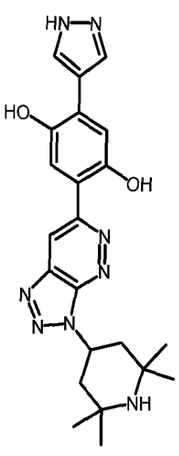
55



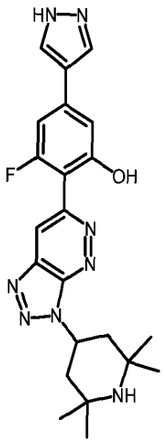
56



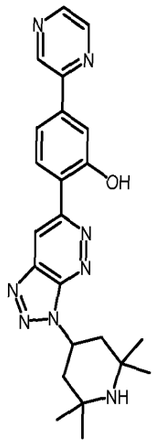
57



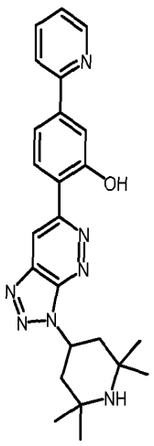
58



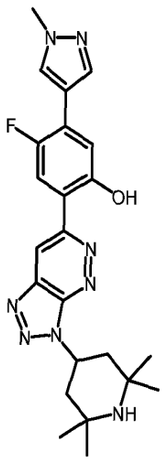
59



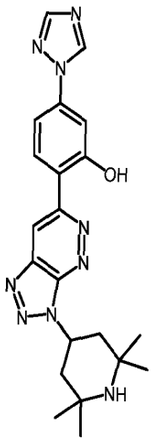
60



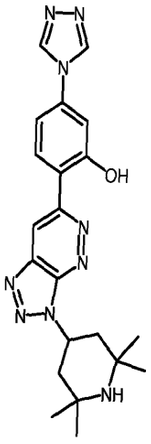
61



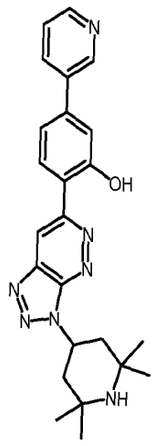
62



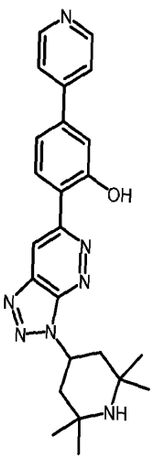
63



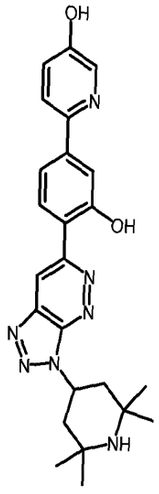
64



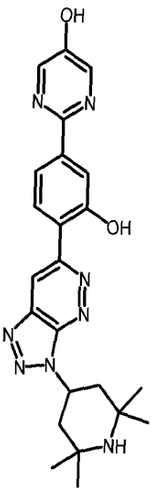
65



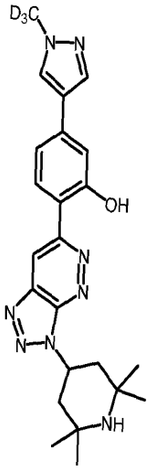
66



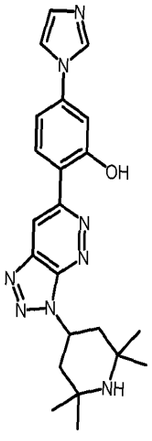
67



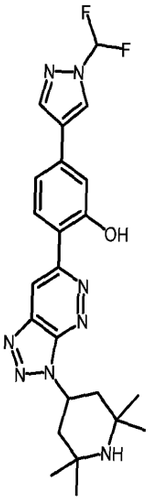
68



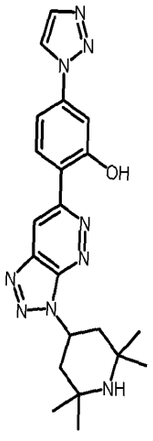
69



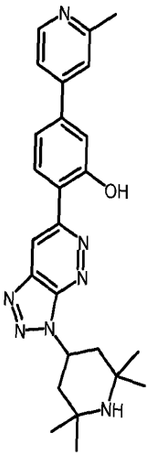
70



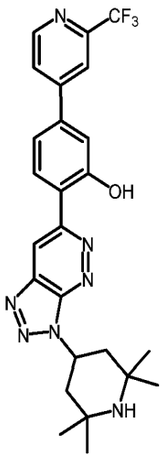
71



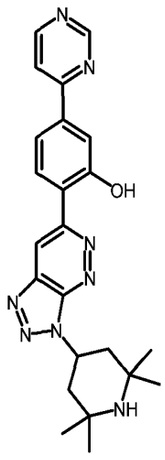
72



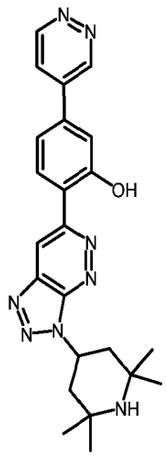
73



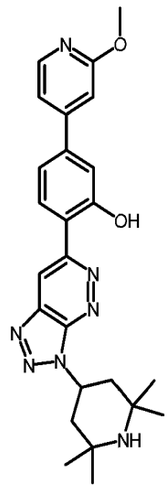
74



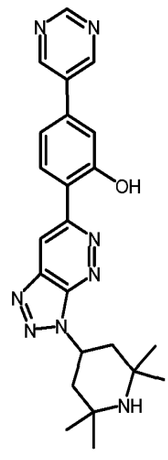
75



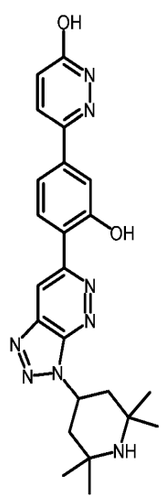
76



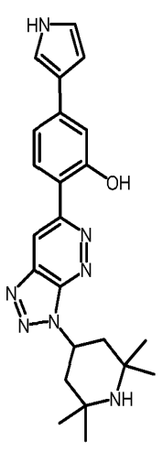
77



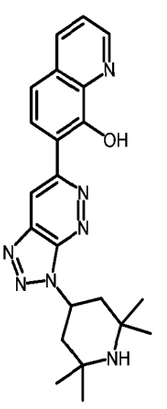
78



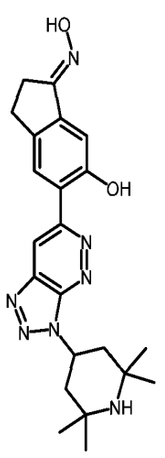
79



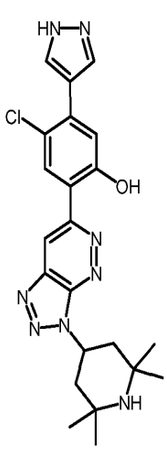
80



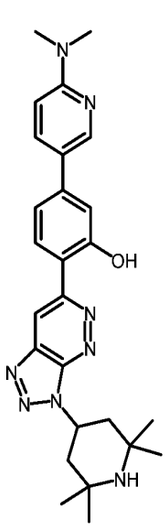
81



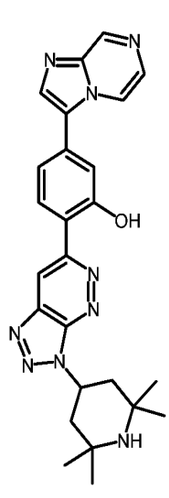
82



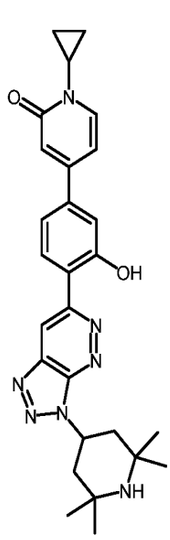
83



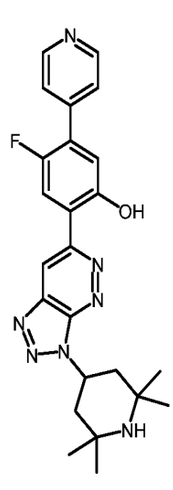
84



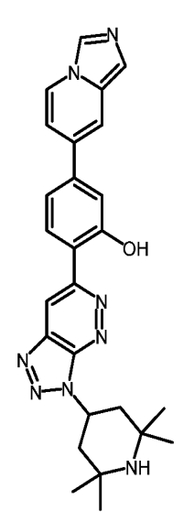
85



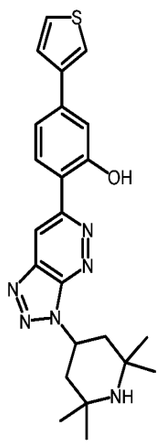
86



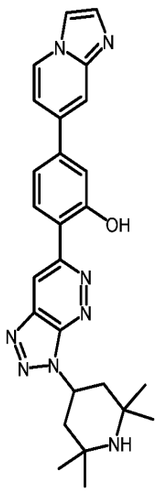
87



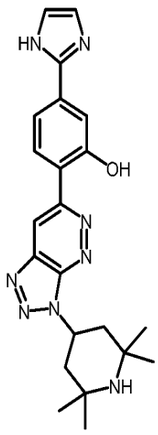
88



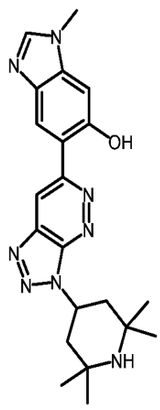
89



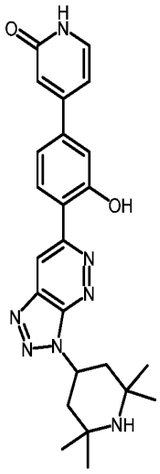
90



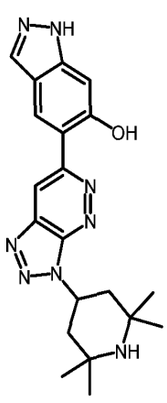
91



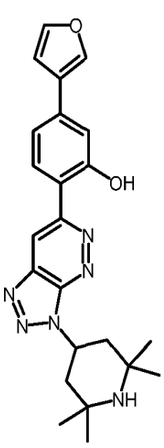
92



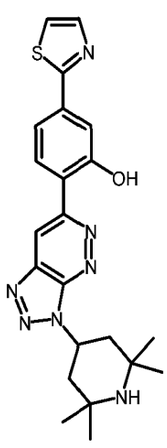
93



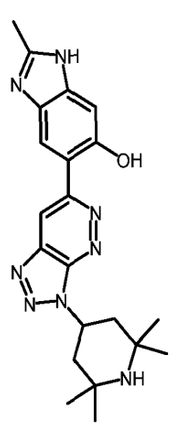
94



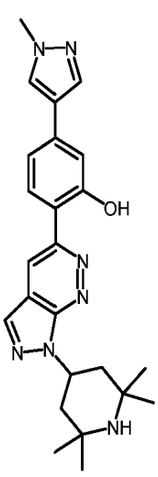
95



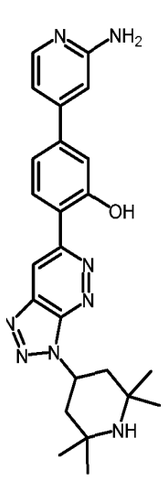
96



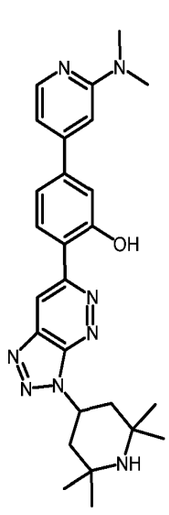
97



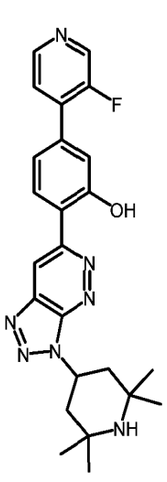
98



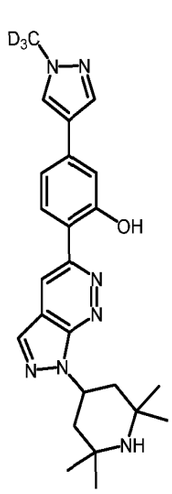
99



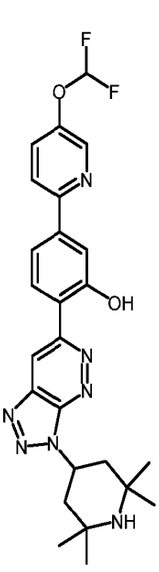
100



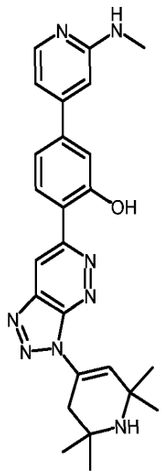
101



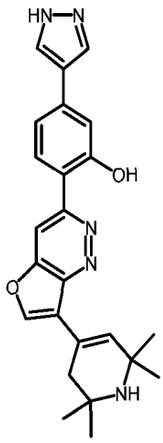
102



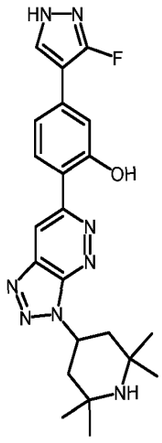
103



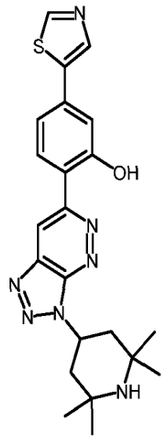
104



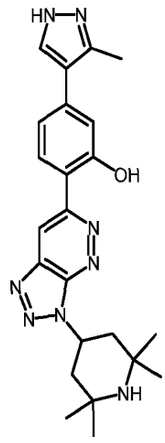
105



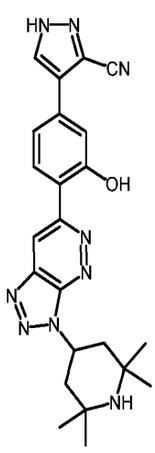
106



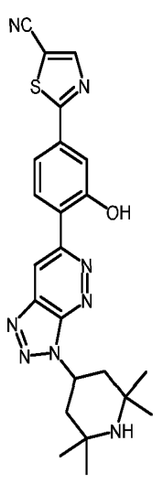
107



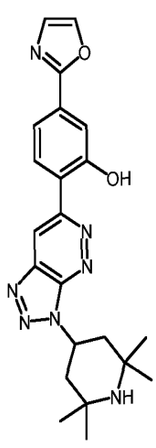
108



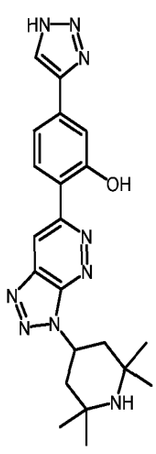
109



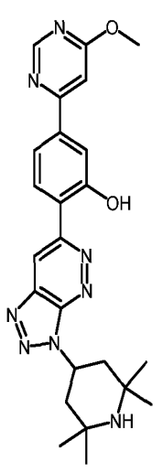
110



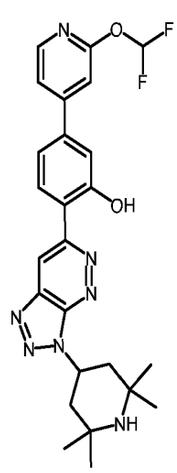
111



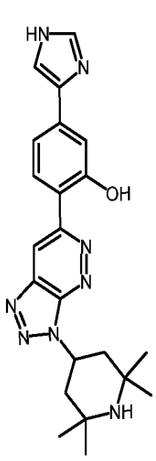
112



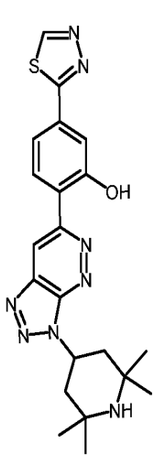
113



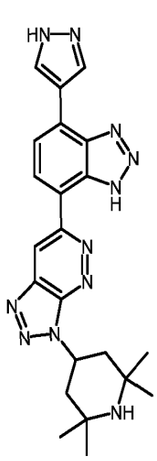
114



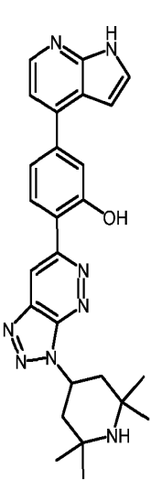
115



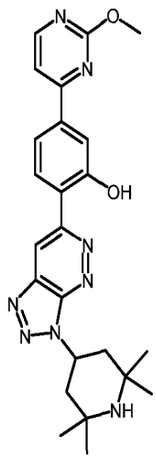
116



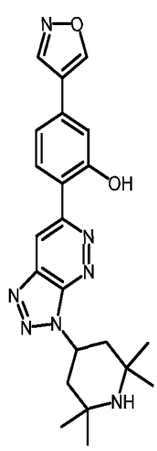
117



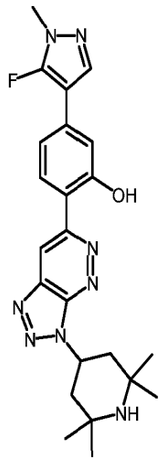
118



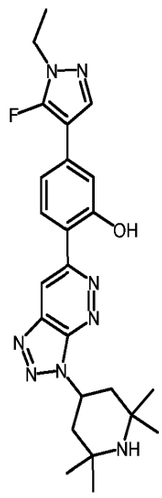
119



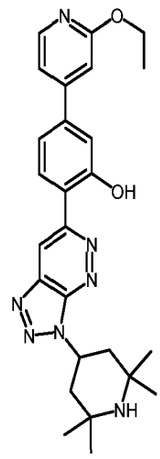
120



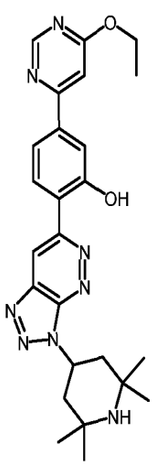
121



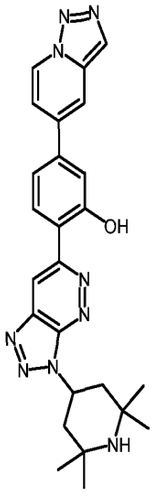
122



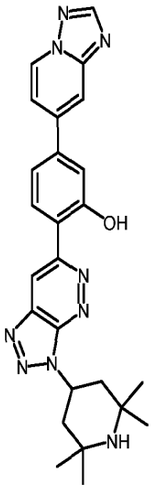
123



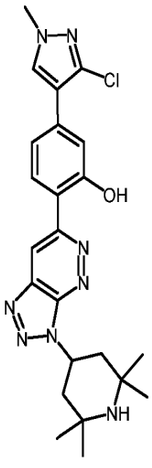
124



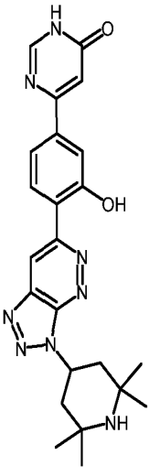
125



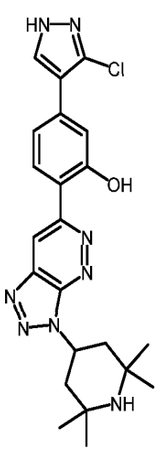
126



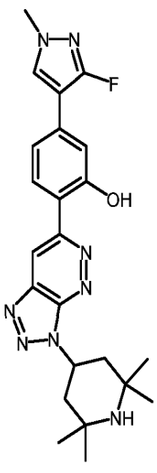
127



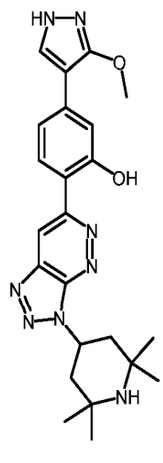
128



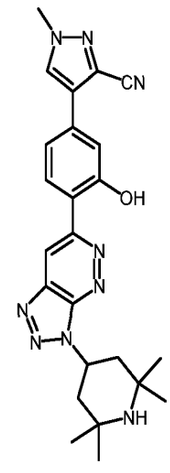
129



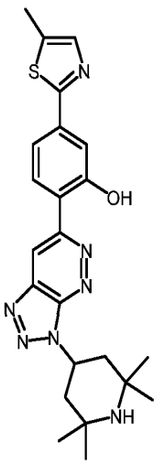
130



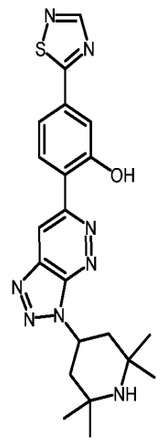
131



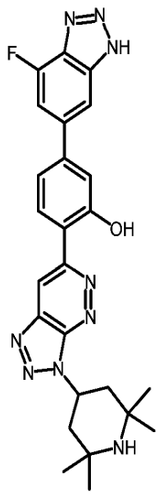
132



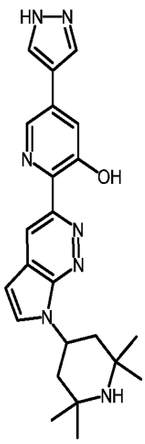
133



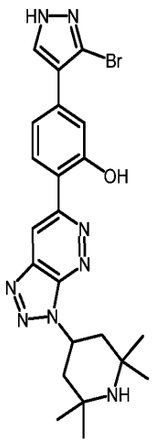
134



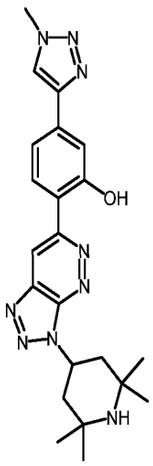
135



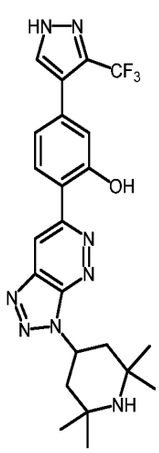
136



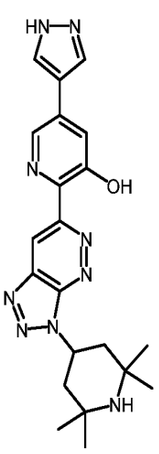
137



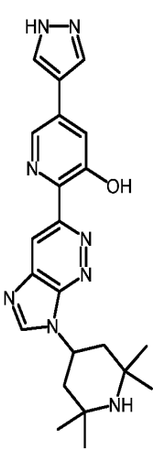
138



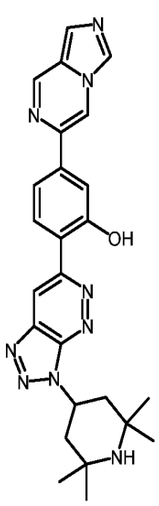
139



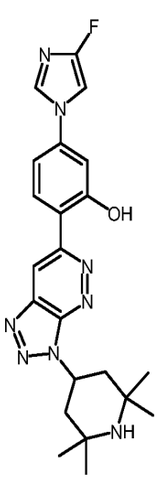
140



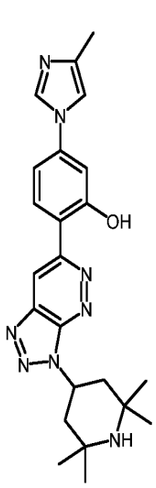
141



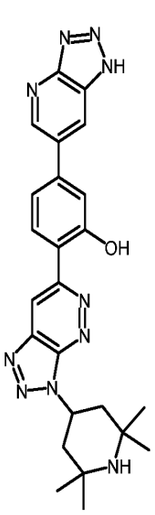
142



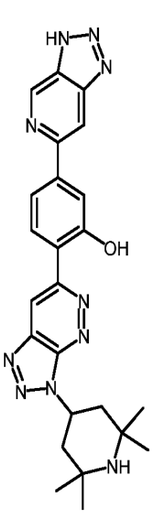
143



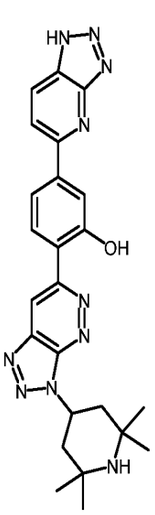
144



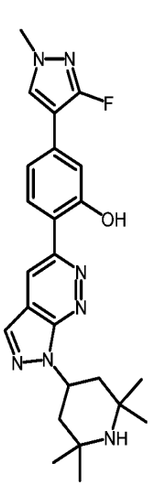
145



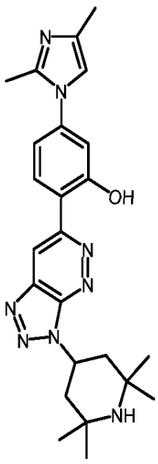
146



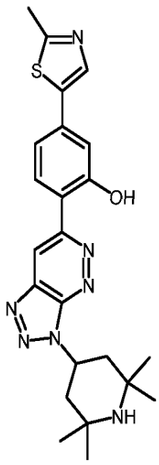
147



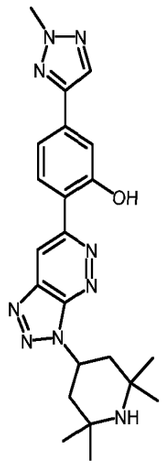
148



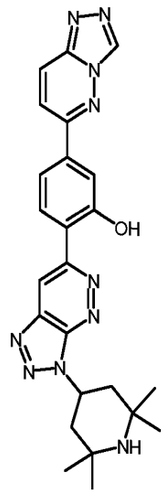
149



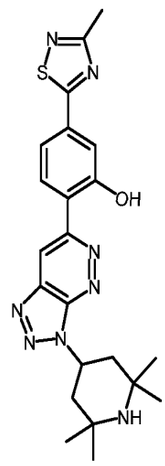
150



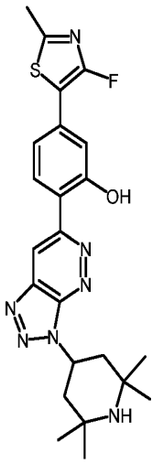
151



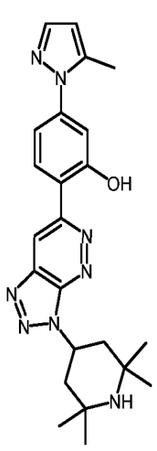
152



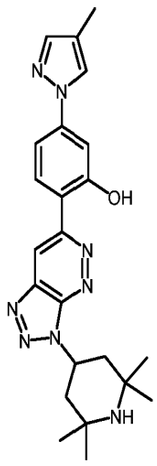
153



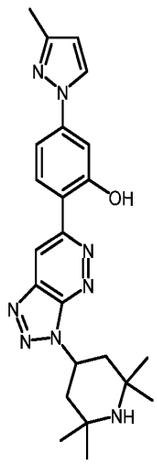
154



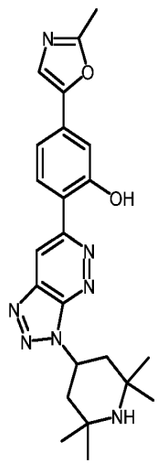
155



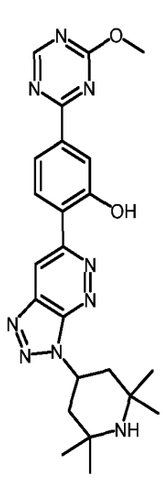
156



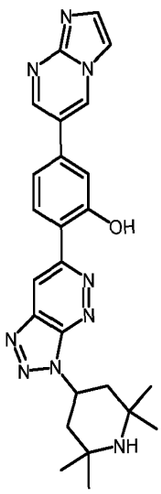
157



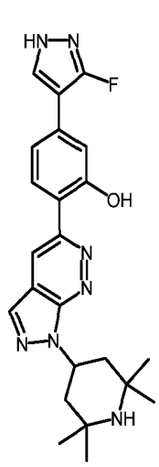
158



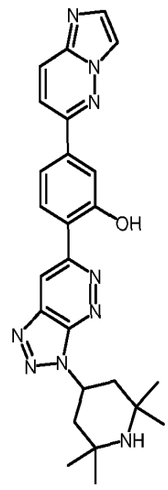
159



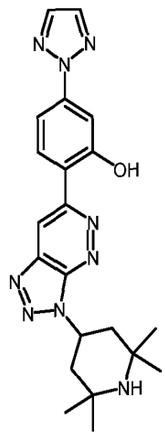
160



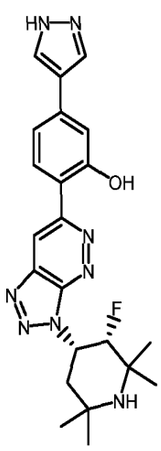
161



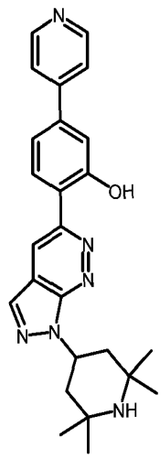
162



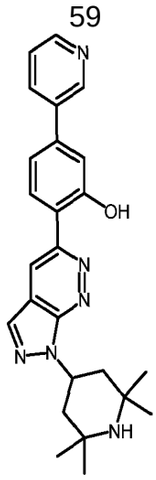
163



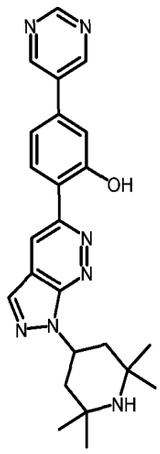
164



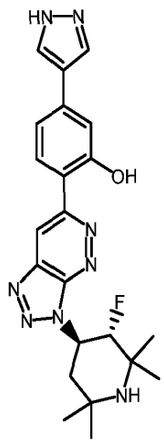
165



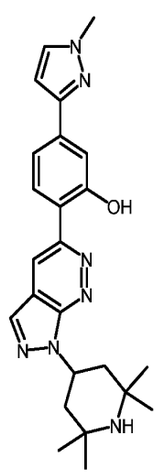
166



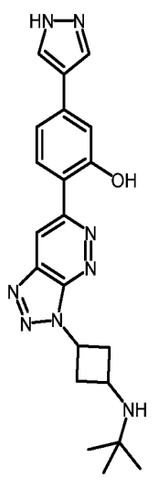
167



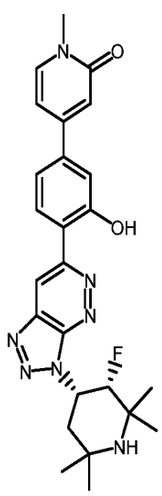
168



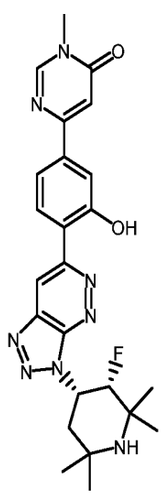
169



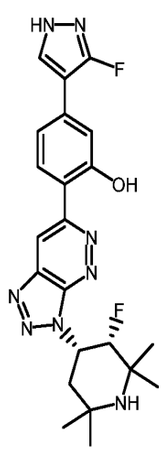
170



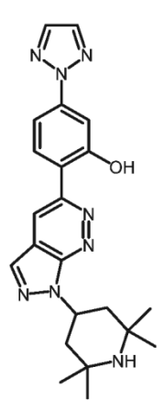
171



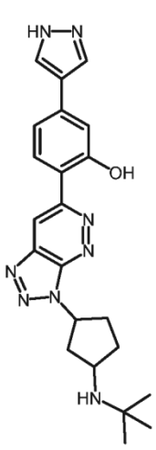
172



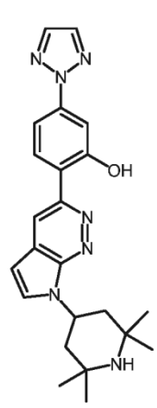
173



174



175, y



176;

en donde la forma del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en una sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

Un aspecto del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo (en donde el número de compuesto (#')) indica que la

forma de sal se aisló) incluye un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

Comp.	Nombre
1[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]fenol
2[1]	5-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilo)-1*H*- imidazo[4,5-b]pirazina
3[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c] piridazin-3-il] fenol
4[1]	3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina
5[1]	2-[6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
6[1]	3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina
7[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
8[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H* pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol
9[1]	3-[2-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-6-ol
10[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol
11[1]	5-(1*H*--pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
12[1]	2-[7-(piperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol

Comp.	Nombre
13[1]	6-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina
14[1]	6-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina
15[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
16[1]	2-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*- pirrolo [2,3 -b]pirazina
17[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il] fenol
18[1]	2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
19[1]	2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo [3,4-b]pirazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
20[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*- pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
21[1]	2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
22[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c] piridazin-5-il] fenol
23[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol
24[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3- il] fenol

Comp.	Nombre
25[1]	2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
26[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c] piridazin-3-il] fenol
27[1]	2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
28[1]	2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
29[1]	2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
30[1]	2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
31[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c] piridazin-3-il] fenol
32[1]	3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina
33[1]	4-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
34	5-(1*H*-pirazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
35[1]	4-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
36[1]	7-[(3-exo)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina

Comp.	Nombre
37	4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona
38[1]	4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]bifenil-3,4'-diol
39[1]	5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
40[1]	2-[6-metoxi-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
42[1]	2-[6-(metilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
43	2-[7-(piperazin-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
46	5-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
47	5-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
48	5-(1*H*-pirazol-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
49[1]	2-[6-(etilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
50	5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
51	5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
52[1]	2-[3-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- (1*H*-pirazol-4-il)fenol
53[1]	6-fluoro-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il] [1,1'-bifenil]-3,4'-diol
54[1]	2-fluoro-3-(1*H*-pirazol-4-il)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
55[1]	4-{2-fluoro-5-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metilpiridin-2(17f)-ona
56[1]	2-[3-(2,2-dimetilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
57[1]	2-{3-[(1*R*,5*S*)-1,5-dimetil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
58[1]	2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]benceno-1,4-diol
59[1]	3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
60[1]	5-(pirazin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
61[1]	5-(piridin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
62[1]	4-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
63[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenol
64[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenol
65[1]	5-(piridin-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
66[1]	5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
67[1]	6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-3-ol
68[1]	2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-5-ol
69[1]	5-[1-($^{2}H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
70[1]	5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
71[1]	5-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
72[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,3 -triazol-1-il)fenol
73[1]	5-(2-metilpiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
74[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenol
75[1]	5-(pirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
76[1]	5-(piridazin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
77[1]	5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
78	5-(pirimidin-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
79[1]	6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridazin-3-ol
80	5-(1*H*-pirrol-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
81[1]	6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]quinolin-7-ol
82	(3E)-3-(hidroxiimino)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ol

Comp.	Nombre
83[1]	4-cloro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
84	5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
85	5-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
86	1-ciclopropil-4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-2(1H)-ona
87[1]	4-fluoro-5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
88	5-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
89[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(tiofen-3-il)fenol
90	5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
91	5-(1*H*-imidazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
92	1-metil-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-1*H*-bencimidazol-6-ol

Comp.	Nombre
93[1]	4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-2(1*H*)-ona
94	5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-1*H*-indazol-6-ol
95[1]	5-(furan-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
96[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)fenol
97	2-metil-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-1*H*-bencimidazol-6-ol
98[1]	5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c] piridazin-5-il] fenol
99	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
100	5-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
101	5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
102[1]	5-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol

Comp.	Nombre
103[1]	5-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
104	5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
105[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c] piridazin-3-il] fenol
106[1]	5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
107[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3-tiazol-5-il)fenol
108[1]	5-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
109[1]	4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo
110[1]	2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1,3-tiazol-5-carbonitrilo
111[1]	5-(1,3-oxazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
112	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenol

Comp.	Nombre
113	5-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
114[1]	5-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
115	5-(1*H*-imidazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
116[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- (1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol
117[1]	6-[4-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzotriazol-7-il]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina
118[1]	5-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
119[1]	5-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
120[1]	5-(1,2-oxazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
121[1]	5-(5-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
122[1]	5-(1-etil-5-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
123[1]	5-(2-etoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
124[1]	5-(6-etoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
125[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- ([1,2,3] triazolo [1,5-a]piridin-5-il)fenol
126[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- ([1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)fenol
127[1]	5-(3-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
128[1]	6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-4(3*H*)-ona
129[1]	5-(3-cloro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
130[1]	5-(3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
131[1]	5-(3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
132[1]	4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metil-1 *H*-pirazolo-3-carbonitrilo

Comp.	Nombre
133[1]	5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
134[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- (1,2,4-tiadiazol-5-il)fenol
135[1]	5-(4-fluoro-1*H*-benzotriazol-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
136[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]piridin-3-ol
137[1]	5-(3-bromo-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
138[1]	5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
139[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenol
140[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]piridin-3-ol
141[1]	5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]piridin-3-ol
142[1]	5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
143[1]	5-(4-fluoro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
144[1]	5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
145[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)fenol
146[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)fenol
147[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol
148	5-(3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
149[1]	5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
150[1]	5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
151[1]	5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
152[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenol

Comp.	Nombre
153[1]	5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
154	5-(4-fluoro-2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
155[1]	5-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
156	5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
157[1]	5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
158	5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
159[1]	5-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
160[1]	5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
161[1]	5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il)fenol
162[1]	5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol

Comp.	Nombre
163[1]	2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol
164[1]	2-{3-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
165[1]	5-(piridin-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
166[1]	5-(piridin-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
167[1]	5-(pirimidin-5-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c] piridazin-5-il]fenol
168[1]	2-{3-[(3S,4*R*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
169[1]	5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il] fenol
170[1]	2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclobutil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol
171[1]	4-(4-{3-[(3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona
172[1]	6-(4-{3-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-3-hidroxifenil)-3-metilpirimidin-4(3*H*)-ona
173	5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-{3-[(3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-**3H**-[1,2,3]triazolo [4,5-c]piridazin-6-il}fenol

Comp.	Nombre
174[1]	2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol
175[1]	2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclopentil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol, y
176	2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol;

en donde la forma del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en una sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

Otro aspecto del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo es una sal del compuesto seleccionada entre el grupo que consiste en:

Comp.	Nombre
1	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]fenol
2	Clorhidrato de 5-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo [4,5-b] pirazina
3	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]fenol

Comp.	Nombre
4	Clorhidrato de 3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo [4,5-c] piridazina
5	Clorhidrato de 2-[6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5- (1*H*-pirazol-4-il)fenol
6	Clorhidrato de 3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina
7	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
8	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol
9	Clorhidrato de 3-[2-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*- imidazo[4,5-c]piridazin-6-ol
10	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol
11	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
12	Clorhidrato de 2-[7-(piperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
13	Clorhidrato de 6-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina

Comp.	Nombre
14	Clorhidrato de 6-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina
15	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il] fenol
16	Clorhidrato de 2-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina
17	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
18	Clorhidrato de 2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
19	Clorhidrato de 2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
20	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
21	Clorhidrato de 2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
22	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
23	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*- pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol

Comp.	Nombre
24	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
25	Clorhidrato de 2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol
26	Clorhidrato 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol
27	Clorhidrato 2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol
28	Clorhidrato 2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H* pirazol-4-il)fenol
29	Clorhidrato 2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
30	Clorhidrato de 2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol
31	Clorhidrato 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
32	Clorhidrato de 3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina
33	Clorhidrato de 4-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
35	Bromhidrato de 4-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
36	Clorhidrato de 7-[(3-exo)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina
38	Bromhidrato de 4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]bifenil-3,4'-diol
39	Bromhidrato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
40	Clorhidrato de 2-[6-metoxi-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*--imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
42	Clorhidrato de 2-[6-(metilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazo-1,4-il)fenol
49	Clorhidrato de 2-[6-(etilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
52	Diclorhidrato de 2-[3-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
53	Bromhidrato de 6-fluoro-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il][1,1'-bifenil]-3,4'-diol
54	Diclorhidrato de 2-fluoro-3-(1*H*-pirazol-4-il)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
55	Clorhidrato 4-{2-fluoro-5-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metilpiridin-2(1H)-ona
56	Clorhidrato de 2-[3-(2,2-dimetilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol
57	Clorhidrato de 2-{3-[(1*R*,5S)-1,5-dimetil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
58	Diclorhidrato de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]benceno-1,4-diol
59	Diclorhidrato de 3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
60	Diclorhidrato de 5-(pirazin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
61	Diclorhidrato de 5-(piridin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
62	Clorhidrato de 4-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
63	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1H 1,2,4-triazol-1-il)fenol
64	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(4H)1,2,4-triazol-4-il)fenol

Comp.	Nombre
65	Diclorhidrato de 5-(piridin-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
66	Diclorhidrato de 5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
67	Diclorhidrato de 6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-3-ol
68	Diclorhidrato de 2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-5-ol
69	Diclorhidrato de 5-[1-($^{2}H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
70	Clorhidrato 5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
71	Diclorhidrato de 5-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
72	Clorhidrato 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenol
73	Clorhidrato de 5-(2-metilpiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
74	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenol

Comp.	Nombre
75	Diclorhidrato de 5-(pirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
76	Clorhidrato de 5-(piridazin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
77	Diclorhidrato de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
79	Clorhidrato de 6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridazin-3-ol
81	Bromhidrato 6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]quinolin-7-ol
83	Dibromhidrato de 4-cloro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
87	Dibromhidrato de 4-fluoro-5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
89	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(tiofen-3-il)fenol
93	Clorhidrato de 4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil)piridin-2(1 /7)-ona
95	Clorhidrato de 5-(furan-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
96	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)fenol
98	Diclorhidrato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4 c]piridazin-5-il]fenol
102	Diclorhidrato de 5-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*- pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
103	Formiato de 5-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
105	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol
106	Clorhidrato de 5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
107	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3 tiazol-5-il)fenol
108	Clorhidrato de 5-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
109	Clorhidrato de 4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil }-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo
110	Clorhidrato de 2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil} -1,3-tiazol-5-carbonitrilo

Comp.	Nombre
111	Formiato de 5-(1,3-oxazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
114	Clorhidrato de 5-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
116	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol
117	Trifluoroacetato de 6-[4-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzotriazol-7-il]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H* [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina
118	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
119	Clorhidrato de 5-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
120	Clorhidrato de 5-(1,2-oxazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
121	Clorhidrato de 5-(5-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
122	Clorhidrato de 5-(1-etil-5-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
123	Clorhidrato de 5-(2-etoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
124	Clorhidrato de 5-(6-etoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
125	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,3] triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol
126	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)fenol
127	Clorhidrato de 5-(3-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
128	Clorhidrato de 6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-4(3H)-ona
129	Clorhidrato de 5-(3-cloro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
130	Clorhidrato de 5-(3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
131	Clorhidrato de 5-(3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
132	Clorhidrato de 4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metil-1 *H*-pirazol-3-carbonitrilo

Comp.	Nombre
133	Clorhidrato 5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*- [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
134	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,2,4-tiadiazol-5-il)fenol
135	Clorhidrato de 5-(4-fluoro-1*H*-benzotriazol-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
136	Diclorhidrato 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]piridin-3 -ol
137	Clorhidrato 5-(3-bromo-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*- [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
138	Clorhidrato 5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
139	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[3-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-4-il]fenol
140	Clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]piridin-3-ol
141	Diclorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c] piridazin-3-il] piridin-3-ol
142	Clorhidrato de 5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
143	Diclorhidrato de 5-(4-fluoro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
144	Diclorhidrato de 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
145	Diclorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1H [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)fenol
146	Diclorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(3H [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)fenol
147	Diclorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1H [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol
149	Diclorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
150	Diclorhidrato de 5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
151	Clorhidrato 5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
152	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenol
153	Clorhidrato de 5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

Comp.	Nombre
155	Diclorhidrato de 5-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol
157	Diclorhidrato de 5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
159	Diclorhidrato de 5-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
160	Clorhidrato de 5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
161	Clorhidrato de 5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il)fenol
162	Clorhidrato de 5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol
163	Clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol
164	Diclorhidrato de 2-{3-[(3S,45′)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
165	Clorhidrato de 5-(piridin-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
166	Clorhidrato de 5-(piridin-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol

Comp.	Nombre
167	Clorhidrato de 5-(pirimidin-5-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol
168	Diclorhidrato de 2-{3-[(3S,4*R*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
169	Clorhidrato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4 c]piridazin-5-il]fenol
170	Diclorhidrato de 2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclobutil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol
171	Clorhidrato de 4-(4-{3-[(3S,45′)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
172	Diclorhidrato de 6-(4-{3-[(3S,45′)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-3-hidroxifenil)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
174	clorhidrato de 2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol, y
175	Diclorhidrato de 2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclopentil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*- pirazol-4-il);

en donde la forma de la sal del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en un hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de

tautómero del mismo.

Un aspecto de la presente descripción incluye un método de uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Otro aspecto de la presente descripción incluye un método de uso de la sal del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de la sal del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Un aspecto de la presente descripción incluye un uso del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Otro aspecto de la presente descripción incluye un uso de la sal del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de la sal del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

DEFINICIONES QUÍMICAS

Los términos químicos usados anteriormente y a lo largo de la descripción del presente documento, salvo que se defina específicamente de otra manera, serán entendidos por el experto

habitual en la materia con los significados que se indican a continuación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C_{1-6}" se refiere en general a radicales de hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, incluyendo, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, n-propilo (también denominado propilo o propanilo), isopropilo, n-butilo (también denominado butilo o butanilo), isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo (también denominado pentilo o pentanilo), n-hexilo (también denominado hexilo o hexanilo), y similares. En determinados aspectos, alquilo C_{1-6}incluye, aunque no se limita a alquilo C_{1-4}y similares. Un radical alquilo C_{1-6}está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquenilo C_{2-8}" se refiere en general a radicales de hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anterior, incluyendo, aunque no de forma limitativa, etenilo (también denominado vinilo), alilo, propenilo y similares. En determinados aspectos, alquenilo C_{2-8}incluye, aunque no se limita a, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-4}y similares. Un radical alquenilo C_{2-8}está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquinilo C_{2-8}" se refiere en general a radicales de hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anterior, incluyendo, aunque no de forma limitativa, etinilo, propinilo, butinilo y similares. En determinados aspectos, alquinilo C_{2-8}incluye, aunque no se limita a, alquinilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-4}y similares. Un radical alquinilo C_{2-8}está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-6}" se refiere en general a radicales de hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada de la fórmula: -O-alquilo C_{1-6}, incluyendo, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y similares. En determinados aspectos, alcoxi C_{1-6}incluye, aunque no se limita a alcoxi C_{1-4}y similares. Un radical alcoxi C_{1-6}está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C_{3-10}" se refiere en general a un radical de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, incluyendo, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1*H*-indanil indenilo, tetrahidro-naftalenilo y similares. En determinados aspectos, cicloalquilo C_{3-10}incluye, aunque no se limita a cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{5-8}, cicloalquilo C_{3-10}y similares. Un radical cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere en general a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático, incluyendo, aunque no de forma limitativa, fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, azulenilo, fenantrenilo y similares. Un radical arilo está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere en general a un radical de estructura de anillo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático, en donde uno o más miembros átomos de carbono han sido reemplazados, donde se permita por la estabilidad estructural, por uno o más heteroátomos, tales como un átomo de O, S o N, incluyendo, aunque no de forma limitativa, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, 1,3-tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, indolizinilo, isoindolilo,

benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,3-benzoxazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,3-diazinilo, 1,2-diazinilo, 1,2-diazolilo, 1,4-diazanaftalenilo, acridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-*c*]pirimidinilo, 1 *N*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2*b*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,*1*-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo y similares. Un radical heteroarilo está opcionalmente sustituido en un miembro de anillo que es un átomo de carbono o nitrógeno con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

En determinados aspectos, la nomenclatura para un radical heteroarilo puede diferir, tal como en los ejemplos no limitantes, donde furanilo también puede denominarse furilo, tienilo también puede denominarse tiofenilo, piridinilo también puede denominarse piridilo, benzotienilo también puede denominarse benzotiofenilo y 1,3-benzoxazolilo también puede denominarse 1,3-benzooxazolilo.

En otros determinados aspectos, el término para un radical heteroarilo también puede incluir otros regioisómeros, tal como

en los ejemplos no limitantes, donde el término pirrolilo también puede incluir 2*H*-pirrolilo, 3*H*-pirrolilo y similares, el término pirazolilo también puede incluir 1*H*-pirazolilo y similares, el término imidazolilo también puede incluir 1*H*-imidazolilo y similares, el término triazolilo también puede incluir 1*H*-1,2,3-triazolilo y similares, el término oxadiazolilo también puede incluir 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y similares, el término tetrazolilo también puede incluir 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo y similares, el término indolilo también puede incluir 1*H*-indolilo y similares, el término indazolilo también puede incluir 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo y similares, el término benzoimidazolilo también puede incluir 1*H*--benzoimidazolilo y el término purinilo también puede incluir 9*H*-purinilo y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere en general a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono saturado o parcialmente insaturado, bicíclico o policíclico, en donde uno o más miembros de anillo que son átomos de carbono han sido reemplazados, donde se permita por la estabilidad estructural, por un heteroátomo, tal como un átomo de O, S o N, incluyendo, aunque no de forma limitativa, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, triazolinilo, triazolidinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, piranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo,

1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4- benzodioxanilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1H)-ilo, (3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1H)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1H)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2H)-ilo, (3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2H)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2H)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, (3a*R*,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, (3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4a*R*,7a*R*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, (4aS,7aS)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-Z7]piridinilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1H)-ilo, (7*R*,8aS)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1H)-ilo, (8aS)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1H)-ilo, (8a*R*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1H)-ilo, (8aS)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1H)-ilo, (8a*R*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1H)-ilo, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2H)-ona, octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1*R*,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, (1*R*,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, (1*R*,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5S)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, 1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonilo, azaespiro[3.3]heptilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptilo, 2,7-

diazaespiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaespiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonilo, 6,9-diazaespiro[4.5]decilo y similares. Un radical heterociclilo está opcionalmente sustituido en un miembro de anillo que es un átomo de carbono o nitrógeno con especies de sustituyentes como las que se describen en el presente documento, donde esté permitido por las valencias disponibles.

En determinados aspectos, la nomenclatura para un radical heterociclilo puede diferir, tal como en los ejemplos no limitantes, donde 1,3-benzodioxolilo también puede denominarse benzo[*d*][1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo también puede denominarse 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "deutero-alquilo C_{1-4}" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C_{1-4}-deutero, en donde el alquilo C_{1-4} está parcial o completamente sustituido con uno o más átomos de deuterio donde esté permitido por las valencias disponibles.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C_{1-6}-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquilo C_{1-6}.

Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C_{1-6})$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C_{1-6}-tio" se refiere a un radical de la fórmula: -S-alquilo C_{1-6}.

Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-alquilo C_{1-6}" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C_{1-6}-NH_2.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere en general a un radical átomo de halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "halo-alcoxi C_{1-6}" se refiere a un radical de la fórmula: -O-alquil C_{1-6}-halo, en donde el alquilo C_{1-6}está parcial o completamente sustituido con uno o más átomos de halógeno donde esté permitido por las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C_{1-6}" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C_{1-6}-halo, en donde el alquilo C_{1-6}está parcial o completamente sustituido con uno o más átomos de halógeno donde esté permitido por las valencias disponibles.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a un radical de la fórmula: -OH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxialquilo C_{1-6}" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C_{1-6}-OH, en donde el alquilo C_{1-6} está parcial o completamente sustituido con uno o más radicales hidroxi donde

esté permitido por las valencias disponibles.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustituyente" significa variables posicionales en los átomos de una molécula núcleo que están sustituidas en una posición de átomo designada, reemplazando uno o más hidrógenos en el átomo designado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se supere, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Un experto en la materia apreciará que cualquier carbono, así como cualquier heteroátomo con valencias que parecen insatisfechas como se describe o se muestra en el presente documento, se supone que tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas. En ciertos casos, uno o más sustituyentes que tienen un doble enlace (por ejemplo, "oxo" o "=O") como punto de unión pueden describirse, mostrarse o listarse en el presente documento dentro de un grupo de sustituyentes, en donde la estructura solo puede mostrar un enlace sencillo como punto de unión con la estructura núcleo de Fórmula (I). Un experto en la materia entenderá que, aunque solo se muestre un enlace sencillo, se pretende un doble enlace para esos sustituyentes.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "y similares", en referencia a las definiciones de términos químicos proporcionadas en el presente documento, significas que las variaciones en las estructuras químicas que podrían esperarse por un experto en la materia incluyen, sin limitación, isómeros (incluyendo isómeros estructurales de

posición, de cadena o de ramificación), hidratación de sistemas de anillos (incluyendo saturación o insaturación parcial de estructuras de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos) y todas las demás variaciones donde esté permitido por las valencias disponibles, que den como resultado un compuesto estable.

Para los propósitos de esta descripción, cuando una o más variables sustituyentes para un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incluyen funcionalidades incorporadas en un compuesto de Fórmula (I), cada funcionalidad que aparece en cualquier ubicación dentro del compuesto divulgado puede seleccionarse independientemente, y según sea apropiado, estar independiente y/u opcionalmente sustituida.

Tal como se utiliza en el presente documento, las expresiones "seleccionado independientemente", o "cada uno seleccionado" se refieren a variables funcionales en una lista de sustituyentes que pueden aparecer más de una vez en la estructura de Fórmula (I), y el patrón de sustitución cada vez que aparecen es independiente del patrón en cualquier otra aparición. Además, se entiende que el uso de una variable sustituyente genérica en cualquier fórmula o estructura para un compuesto descrito en el presente documento incluye el reemplazo del sustituyente genérico con sustituyentes de especies que se incluyen dentro del género en particular, por ejemplo, arilo puede reemplazarse por fenilo o naftalenilo y similares, y que el compuesto resultante debe incluirse dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "cada caso de" o "en cada caso, cuando está presente", cuando se usan precediendo a una expresión tal como "…cicloalquilo C_{3-14}, cicloalquil C_{3-14}-alquilo C_{1-4}, arilo, arilalquilo C_1-C_4, heteroarilo, heteroaroarilalquilo C_{1-4}, heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-4}", se pretende que se refieran a C_{3-14}, sistemas de anillos de arilo, heteroarilo y heterociclilo cuando están cada uno presentes tanto solos o como un sustituyente.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con las variables sustituyentes, grupos, radicales o restos especificados.

FORMAS DE COMPUESTOS

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "forma" significa un compuesto de Fórmula (I) que tiene una forma seleccionada entre el grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un ácido libre, base libre o sal del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una sal del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un isotopólogo del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un tautómero del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una forma farmacéuticamente aceptable.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo se aísla para el uso.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aislado" significa el estado físico de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo después de que haya sido aislado y/o purificado a partir de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos de acuerdo con un proceso o procesos de aislamiento o purificación descritos en el presente documento o que son bien conocidos por el experto (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) con suficiente pureza para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien

conocidas por el experto.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "protegido" significa que un grupo funcional en un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York. Tales grupos funcionales incluyen hidroxi, fenol, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxi o fenol incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, bencilo sustituido, metilo, metoximetanol y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. En ciertos casos, el grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo. Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas por los expertos en la materia y que se describen en el presente documento. Los expertos en la materia también entenderán, aunque dichos derivados protegidos de compuestos descritos en el presente documento pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un sujeto y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos descritos en

el presente documento que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir por lo tanto como "profármacos". Todos los profármacos de compuestos descritos en el presente documento se incluyen dentro del alcance del uso descrito en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" significa una forma de un presente compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto activo de Fórmula (I) o una forma del mismo. La transformación puede tener lugar mediante diferentes mecanismos (por ejemplo, mediante procesos químicos metabólicos y/o no metabólicos), tales como, por ejemplo, por hidrólisis y/o metabolismo en sangre, hígado y/u otros órganos y tejidos. Un análisis del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

En un ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo funcional tal como alquilo y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de hidroxilo, puede prepararse una forma de profármaco reemplazando el átomo de hidrógeno del hidroxilo por otro grupo funcional tal como alquilo, alquilcarbonilo o un éster de fosfonato y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del

mismo contiene un grupo funcional de amina, puede prepararse una forma de profármaco reemplazando uno o más átomos de hidrógeno de la amina por un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo sustituido. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o una forma del mismo incluyen aquellos compuestos sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfonato y ésteres de mono-, di- o trifosfato o sustituyentes alquilo, cuando sea apropiado. Como se describe en el presente documento, se entiende por un experto en la materia que uno o más de dichos sustituyentes pueden usarse para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo como un profármaco.

Uno o más compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y la descripción del presente documento pretende incluir tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de un compuesto descrito en el presente documento con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Tal como se utiliza en el presente documento, "solvato" incluye solvatos tanto en

fase de solución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidrato" significa un solvato en donde la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales, que pretenden incluirse dentro del alcance de esta especificación. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en el presente documento incluye referencia a formas de sal del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal o sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene tanto un resto básico, tales como, sin limitación, un resto de amina, como un resto ácido, tales como, pero sin limitación a ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento.

El término "sal (o sales) farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa aquellas sales de compuestos descritas en el presente documento que son seguras y eficaces, (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) para su uso en mamíferos y que poseen actividad biológica, aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula (I), por

ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en donde la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen una o más sales de grupos ácidos o básicos presentes en compuestos descritos en el presente documento. Los aspectos particulares de sales de adición de ácidos incluyen, pero sin limitación, acetato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, cloruro, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucaronato, glutamato, yoduro, isonicotinato, lactato, maleato, metansulfonato, naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato (también conocido como tosilato), trifluoroacetato y similares. Ciertos aspectos particulares de sales de adición de ácidos incluyen cloruro, bromuro o dicloruro.

Además, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.

C. en su sitio web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, aluminio, amonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden incluirse dentro del alcance de sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento. Además, todas estas sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de esta descripción.

Los compuestos de Fórmula (I) y formas de los mismos, pueden existir adicionalmente en una forma tautomérica. Todas estas formas tautoméricas se contemplan y pretenden incluirse dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en formas estereoisoméricas diferentes. La presente descripción pretende incluir todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir uno o más centros quirales, y como tales pueden existir en forma de mezclas racémicas (*R/S*) o en forma de enantiómeros y diastereómeros sustancialmente puros. Los compuestos también

pueden existir en forma de enantiómeros (*R*) o (*S*) sustancialmente puros (cuando está presente un centro quiral). En un aspecto particular, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (S) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente solo el isómero (S). En otro aspecto particular, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (*R*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente solo el isómero (*R*). Como reconocerá un experto en la materia, cuando están presentes más de un centro quiral, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir también como un isómero (*R,R), (R,S), (S,R)* o *(S,S)*, como se define por las Recomendaciones de Nomenclatura de la *IUPAC*.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustancialmente puro" se refiere a compuestos que consisten sustancialmente en un solo isómero en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %, en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad mayor o igual al 100 % del isómero individual.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo es una forma de enantiómero sustancialmente puro (*S*) presente en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %, en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad mayor o igual al 100 %.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo es una forma de enantiómero sustancialmente puro (*R*) presente en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %, en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad mayor o igual al 100 %.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "racemato" es cualquier mezcla de formas isoméricas que no son "enantioméricamente puras", incluyendo mezclas tales como, sin limitación, en una proporción de aproximadamente 50/50, aproximadamente 60/40, aproximadamente 70/30 o aproximadamente 80/20.

Además, la presente descripción incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la descripción. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por los expertos en la materia. Los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher),

separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Asimismo, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta descripción.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta descripción, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar presentes en una mezcla racémica, como se describe más arriba.

El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, se pretende que se aplique igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o isotopólogos de los presentes compuestos.

El término "isotopólogo" se refiere a compuestos

enriquecidos con isótopos descritos en el presente documento que son iguales a los indicados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{35}Cl y ^{36}Cl, respectivamente, cada uno de los cuales también está dentro del alcance de esta descripción.

Determinados compuestos enriquecidos isotópicamente descritos en el presente documento (por ejemplo, aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

Las formas polimórficas cristalinas y amorfas de los compuestos de Fórmula (I) y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula (I) pretenden también incluirse en la presente descripción.

USOS DE COMPUESTOS

Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método de uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o una forma del mismo al sujeto.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere al uso del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere al uso del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo que tiene actividad hacia la EH.

Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una terapia de combinación para proporcionar actividad aditiva o sinérgica, permitiendo de esta manera el desarrollo de un producto de combinación para tratar o mejorar la EH.

Además del uso monoterapéutico, los presentes compuestos son útiles en una terapia de combinación con el patrón actual de agentes, que tienen actividad aditiva o sinérgica con uno o más agentes conocidos.

Puede usarse una terapia de combinación que comprende compuestos descritos en el presente documento con uno o más fármacos conocidos para tratar la EH independientemente de si la EH es sensible al fármaco conocido.

Algunos aspectos de la presente descripción incluyen el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una terapia de combinación para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes.

Algunos aspectos particulares de la presente descripción incluyen el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una terapia de combinación para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes.

En un aspecto de un uso o método proporcionado en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos usados junto con uno o más agentes adicionales pueden administrarse a un sujeto o ponerse en contacto con la(s) célula(s) de un sujeto o paciente antes de, simultáneamente con, o posteriormente a, la administración al sujeto o paciente o la puesta en contacto de la célula con un agente o agentes adicionales. Un compuesto o compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos y un agente o agentes adicionales pueden administrarse a un sujeto o ponerse en contacto con una célula en una composición individual o en diferentes composiciones. En un aspecto específico, un compuesto o compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos se usa junto con terapia génica para inhibir la expresión de HTT (usando, por ejemplo, vectores de liberación viral) o la administración de otro inhibidor de HTT de molécula pequeña. En otro aspecto específico, un compuesto o compuestos de

Fórmula (I) o una forma de los mismos se usan junto con reemplazo celular usando células madre HTT diferenciadas no mutantes. En otro aspecto específico, un compuesto o compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos se usan junto con reemplazo celular usando células madre HTT diferenciadas.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona el uso de compuestos de Fórmula (I) o una forma del mismo junto con terapias de tratamiento de referencia de apoyo, incluyendo cuidados paliativos.

Un aspecto de la presente descripción incluye el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la preparación de un kit que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo e instrucciones para administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes en una terapia de combinación para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita.

En consecuencia, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH. De acuerdo con el uso de la presente descripción, se han identificado compuestos que son útiles para tratar o mejorar de forma selectiva la EH y se ha proporcionado el uso de estos compuestos para tratar o mejorar la EH.

Otro aspecto del uso de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de

Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Otro aspecto del uso de la presente descripción se refiere a un método de uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Otro aspecto del uso de la presente descripción se refiere a un método de uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Otro aspecto del uso de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del medicamento al sujeto.

Otro aspecto del uso de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la preparación de un kit que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo e instrucciones para administrar el compuesto para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita.

En un sentido, para cada uno de estos aspectos, el sujeto no ha recibido tratamiento. En otro sentido, para cada uno de estos aspectos, el sujeto ha recibido previamente.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o dolencia se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o dolencia pero al que no aún no se le ha diagnosticado que tenga la enfermedad, trastorno y/o afección; (ii) inhibir una enfermedad, trastorno o dolencia, es decir, detener su desarrollo; y/o (iii) aliviar una enfermedad, trastorno o dolencia, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal o a cualquier organismo vivo que tiene la sensación y el poder de movimiento voluntario y que requiere oxígeno y comida orgánica.

Los ejemplos no limitantes incluyen miembros de la especie humana, primate, equina, porcina, bovina, murina, rattus, canina y felina. En determinados aspectos, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En otros aspectos, el sujeto es un ser humano. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" puede usarse indistintamente con "sujeto" y "ser humano".

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una cantidad de compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo que consigue una concentración diana en plasma que es efectiva para tratar o mejorar la EH como se describe en el presente documento y, por lo tanto, producir el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado en un sujeto que lo necesita. En un

aspecto, la cantidad eficaz puede ser la cantidad requerida para tratar la EH en un sujeto o paciente, más específicamente, en un ser humano.

En otro aspecto, las relaciones de concentración-efecto biológico observadas con respecto a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo indican una concentración diana en plasma que varía de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0,01 µg/ml a aproximadamente 20 µg/ml, de aproximadamente 0,05 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml o de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml. Para conseguir estas concentraciones en plasma, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse a dosis que varían, tales como, por ejemplo, sin limitación, de 0,1 ng a 10,000 mg.

En un aspecto, la dosis administrada para conseguir una concentración diana en plasma puede administrarse basándose en factores específicos del sujeto o paciente, en donde las dosis administradas en una base en peso pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 3500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 3000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 2500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 2000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 250 mg/kg/día, o de aproximadamente

0,001 mg/kg/día a aproximadamente 200 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 150 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 3500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 3000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 250 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 200 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 150 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día,

o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 3500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 3000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 2500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 2000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 250 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 200 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 150 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día.

Las cantidades efectivas para un sujeto dado pueden determinarse por experimentación rutinaria que está dentro de la habilidad y el criterio de un clínico o un experto en la materia en virtud de factores relacionados con el sujeto. La dosificación y la administración pueden ajustarse para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tomarse en consideración incluyen el cribado genético, la gravedad de la patología, el estado de la progresión de la enfermedad, la salud general del sujeto, etnia, la edad, el peso, el género, la dieta, la hora del día y la frecuencia de administración, la combinación de fármacos, sensibilidades de reacción, experiencia con otras terapias y tolerancia/respuesta a terapia.

La dosis administrada para conseguir una concentración en plasma diana efectiva puede administrarse por vía oral una vez (una vez en un periodo de aproximadamente 24 horas; es decir, "q.d."), dos veces (una vez en un periodo de aproximadamente 12 horas; es decir, "b.i.d." o "q.12h"), tres veces (una vez en un periodo de aproximadamente 8 horas; es decir, "t.i.d." o "q.8h") o cuatro veces (una vez en un periodo de aproximadamente 6 horas; es decir, "q.d.s.", "q.i.d." o "q.6h") al día.

En determinados aspectos, la dosis administrada para conseguir una concentración en plasma diana efectiva también puede administrarse en una dosis individual, dividida o continua para un paciente o sujeto que tiene un peso en un intervalo de entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 kg (pudiendo ajustarse la dosis para pacientes o sujetos por

encima o por debajo de este intervalo, particularmente niños de menos de 40 kg).

Se espera que el sujeto adulto típico tenga un peso medio en un rango de aproximadamente 70 kg. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 2, 3 o 4 días, una vez a la semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semivida y la tasa de eliminación de la formulación particular.

Los compuestos y composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse al sujeto por cualquier vía de liberación de fármacos conocida en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen las vías de administración oral, ocular, rectal, bucal, tópica, nasal, sublingual, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (con bolo e infusión), intracerebral y pulmonar.

En otro aspecto, la dosis administrada puede ajustarse basándose en una forma farmacéutica descrita en el presente documento formulada para liberación a aproximadamente 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 o 4000 mg/día.

Para cualquier compuesto, la cantidad efectiva puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos de animal pertinentes, tal como en un modelo animal de un ratón, una cobaya, un chimpancé, tití o tamarino. También pueden usarse modelos animales pertinentes para determinar la

vía de administración y el intervalo de concentración apropiados. Dicha información se puede usar luego para determinar las dosis útiles y las vías de administración en seres humanos. La toxicidad y la eficacia terapéutica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, DE_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población) y DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de la dosis entre los efectos terapéutico y tóxico es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción, DL50/DE50. En determinados aspectos, la cantidad eficaz es tal que se consigue un gran índice terapéutico. En otros aspectos particulares, la dosificación está dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo, dependiendo de la forma farmacéutica empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos para modular la cantidad de HTT (proteína huntingtina), que comprenden poner en contacto una célula humana con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

En un aspecto específico, en el presente documento se proporcionan métodos para modular la cantidad de HTT, que comprenden poner en contacto una célula humana con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo que modula la expresión de HTT. La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, en un animal no humano o en un ser humano.

En un aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano. En otro aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano con EH. En otro aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano con EH, causada por una repetición de CAG en el gen Htt, dando como resultado una pérdida de la expresión y/o función de HTT. En otro aspecto, la célula humana es de un ser humano con EH. En otro aspecto, la célula humana está en un ser humano con EH. En un aspecto, el compuesto es una forma del compuesto de Fórmula (I).

En un aspecto específico, en el presente documento se proporciona un método para mejorar la inhibición de HTT mutante transcrita a partir del gen Htt, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, en un animal no humano o en un ser humano. En un aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano. En otro aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano con EH. En otro aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano con EH, causada por una repetición de CAG en el gen Htt, dando como resultado una pérdida de la expresión y/o función de HTT "normal" de tipo silvestre. En otro aspecto, la célula humana es de un ser humano con EH. En otro aspecto, la célula humana está en un ser humano con EH. En un aspecto, el compuesto es una forma del compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para modular la inhibición de HTT mutante transcrita a partir del gen Htt, que comprende administrar a un modelo

animal no humano para EH un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. En un aspecto específico, en el presente documento se proporciona un método para modular la inhibición de HTT mutante transcrita a partir del gen Htt, que comprende administrar a un modelo animal no humano para EH un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. En un aspecto específico, el compuesto es una forma del compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para disminuir la cantidad de HTT mutante, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo. En un aspecto específico, en el presente documento se proporciona un método para disminuir la cantidad de HTT mutante, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de Fórmula (I) que inhibe la transcripción de *HTT* mutante (ARNm de huntingtina) a partir del gen Htt. En otro aspecto específico, en el presente documento se proporciona un método para disminuir la cantidad de HTT, que comprende poner en contacto una célula humana con un compuesto de Fórmula (I) que inhibe la expresión de HTT mutante transcrita a partir del gen Htt. La célula humana puede ponerse en contacto con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, en un animal no humano o en un ser humano. En un aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano. En otro aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano con EH. En otro aspecto específico, la célula humana es de, o está en, un ser humano con EH, causada por una repetición de CAG en el gen Htt, dando como resultado una pérdida de la expresión y/o función de HTT. En otro aspecto, la célula humana es de un ser humano con EH. En otro aspecto, la célula humana

está en un ser humano con EH. En un aspecto, el compuesto es una forma del compuesto de Fórmula (I).

En ciertos aspectos, tratar o mejorar la EH con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo (solo o junto con un agente adicional) tiene un efecto terapéutico y/o un efecto beneficioso. En un aspecto específico, tratar la EH con un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo (solo o junto con un agente adicional) da como resultado uno, dos o más de los siguientes efectos: (i) reduce o mejora la gravedad de la EH; (ii) retrasa el comienzo de la EH; (iii) inhibe la progresión de la EH; (iv) reduce la hospitalización del sujeto; (v) reduce la duración de la hospitalización para un sujeto; (vi) aumenta la supervivencia de un sujeto; (vii) mejora la calidad de vida para un sujeto; (viii) reduce el número de síntomas asociados con la EH; (ix) reduce o mejora la gravedad de un síntoma o síntomas asociados con la EH; (x) reduce la duración de un síntoma asociado con la EH; (xi) previene la recurrencia de un síntoma asociado con la EH; (xii) inhibe el desarrollo o la aparición de un síntoma de la EH; y/o (xiii) inhibe la progresión de un síntoma asociado con la EH.

METABOLITOS

También se incluye dentro del alcance de la presente descripción el uso de productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye el uso

de compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto descrito en el presente documento con el tejido de un mamífero o con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Estos productos típicamente se identifican preparando un isotopólogo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^{3}H) de un compuesto descrito en el presente documento, administrar el compuesto radiomarcado en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un mamífero tal como una rata, ratón, cobaya, perro, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 30 horas) e identificar los productos de conversión metabólica de la orina, bilis, sangre u otras muestras biológicas. Los productos de conversión se aíslan con facilidad ya que están "radiomarcados" en virtud de estar enriquecidos con isótopos (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos puede realizarse de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento, aun cuando no posean actividad biológica por sí mismos.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Algunos aspectos de la presente descripción incluyen el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una composición farmacéutica tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto de la presente descripción incluye el uso de una composición farmacéutica del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la preparación de un kit que comprende la composición farmacéutica del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo e instrucciones para administrar el compuesto para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" significa un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La composición farmacéutica puede formularse para conseguir un pH fisiológicamente compatible, que varía de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 11. En determinados aspectos, la composición farmacéutica se formula para conseguir un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 7. En otros aspectos, la composición farmacéutica se formula para conseguir un pH de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente para la administración de un agente farmacéutico, tal como los compuestos descritos en el presente documento. La expresión se refiere a cualquier excipiente farmacéutico que puede administrarse sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden determinarse en parte por la composición particular que se administre, así como por el modo particular de administración y/o forma farmacéutica.

Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen vehículos, disolventes, estabilizantes, adyuvantes, diluyentes, *etc.* En consecuencia, existe una gran diversidad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas para los presentes compuestos descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences).

Los excipientes adecuados pueden ser moléculas portadoras que incluyen macromoléculas grandes de metabolización lenta tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros aminoacídicos y anticuerpos inactivos. Otros excipientes ejemplares incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes quelantes tales como EDTA; hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, también conocida como HPMC), ácido esteárico; líquidos tales como aceites, agua, solución salina, glicerol y etanol; agentes humectantes o emulsionantes; sustancias tamponadoras del pH; y similares. También se

incluyen liposomas dentro la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse en cualquier forma adecuada para el uso deseado descrito en el presente documento. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sólidos, soluciones líquidas, emulsiones y suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables adecuadas para administración pulmonar incluyen líquidos y polvos. Formulaciones alternativas incluyen jarabes, cremas, pomadas, comprimidos y sólidos liofilizados que pueden reconstituirse con un disolvente fisiológicamente compatible antes de la administración.

Cuando se desean para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones no acuosas, polvos dispersables o gránulos (incluyendo partículas micronizadas o nanopartículas), emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para el uso junto con comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosas, carbonato cálcico o

sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como povidona, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo celulosas, lactosa, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con un medio no acuoso u oleoso, tales como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

En otros aspectos, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse como suspensiones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de una suspensión. En otros aspectos más, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse como gránulos y polvos dispersables adecuados para

la preparación de una suspensión mediante la adición de uno o más excipientes.

Los excipientes adecuados para su uso junto con suspensiones incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma de acacia, agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato polioxietileno sorbitán); y agentes espesantes, tales como carbómero, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes tales como ácido acético, p-hidroxi-benzoato de metilo y/o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfátidos de origen

natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán; y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Además, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una emulsión acuosa inyectable o suspensión oleaginosa estéril. Esta emulsión o suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,2-propanodiol. La preparación inyectable estéril también puede prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse asimismo ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser sustancialmente insolubles en agua y poco solubles en la mayoría de disolventes próticos farmacéuticamente aceptables y aceites vegetales, pero generalmente son solubles en ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, ácidos caprílico y cáprico) o triglicéridos, y en ésteres de propilenglicol de ácidos grasos de cadena media. Por consiguiente, se contemplan en la descripción compuestos que se han modificado con sustituciones o adiciones de restos químicos o bioquímicos que los hacen más adecuados para la liberación (por ejemplo, aumento de la solubilidad, bioactividad, palatabilidad, disminución de reacciones adversas, *etc.),* por ejemplo por esterificación, glicosilación, PEGilación, etc.

En determinados aspectos, el compuesto descrito en el presente documento se formula para administración oral en una composición de base lipídica adecuada para compuestos de baja solubilidad. Las formulaciones de base lipídica pueden mejorar generalmente la biodisponibilidad oral de estos compuestos. Como tales, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos de cadena media o ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos comestibles tales como ácidos grasos caprílico y cáprico) y tensioactivos farmacéuticamente aceptables, tales como polisorbato 20 u 80 (también denominado Tween® 20 o Tween® 80, respectivamente) o aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40.

En otros aspectos, la biodisponibilidad de los compuestos de baja solubilidad puede mejorarse usando técnicas de optimización del tamaño de partículas que incluyen la preparación de nanopartículas o nanosuspensiones usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Las formas de compuestos presentes en dichas preparaciones incluyen formas amorfas, parcialmente amorfas, parcialmente cristalinas o cristalinas.

En aspectos alternativos, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más potenciadores de la solubilidad acuosa, tales como una ciclodextrina. Los ejemplos no limitativos de ciclodextrina incluyen hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y derivados de maltotriosilo de α-, β- y γ-ciclodextrina, y hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBC). En determinados aspectos, la composición farmacéutica comprende además HPBC en un intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 10 %. La cantidad de potenciador de la solubilidad empleado puede depender de la cantidad del compuesto en la composición.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

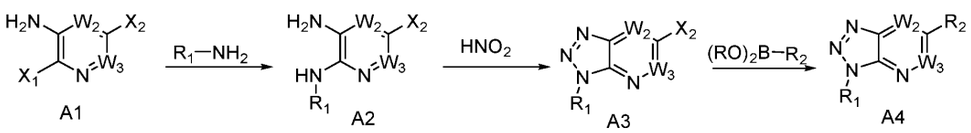
MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

Como se divulga en el presente documento, los métodos generales para preparar los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento están disponibles por metodología sintética convencional bien

conocida. Muchos de los materiales de partida están disponibles en el mercado o, cuando no están disponibles, pueden prepararse usando las vías que se describen a continuación usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Los esquemas sintéticos proporcionados en el presente documento comprenden etapas de reacción múltiples, cada una de las cuales pretende sostenerse por sí misma y puede realizarse con o sin alguna etapa o etapas precedentes o posteriores. En otras palabras, se contempla cada una de las etapas de reacción individuales de los esquemas sintéticos proporcionados en el presente documento.

Esquema A:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema A.

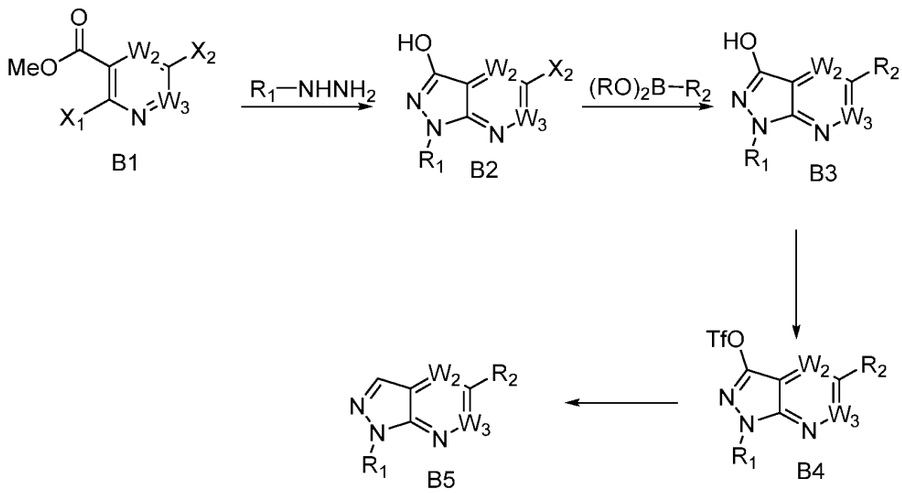


El Compuesto **A1** (donde X_1 y X_2 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **A2** por una sustitución nucleófila con una amina primaria en presencia de una base adecuada (tal como Et_3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como decanol y similares). Como alternativa, el Compuesto **A1** se convierte en el Compuesto **A2** por acoplamiento cruzado con una amina primaria en presencia de un catalizador adecuado (tal como RuPhos Pd G2 y similares) y una base (tal como *terc*-butóxido sódico y similares) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **A2** se convierte en

el Compuesto **A3** por una secuencia de diazotización/ciclación después del tratamiento con un reactivo apropiado (tal como nitrito sódico y similares) en un disolvente apropiado (tal como ácido acético y similares). El Compuesto **A3** se convierte en el Compuesto **A4** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **A3** se convierte en el Compuesto **A4** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Cualquier grupo de protección en R_1 y R_2 se retira después del tratamiento con un reactivo adecuado (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Esquema B:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema B.

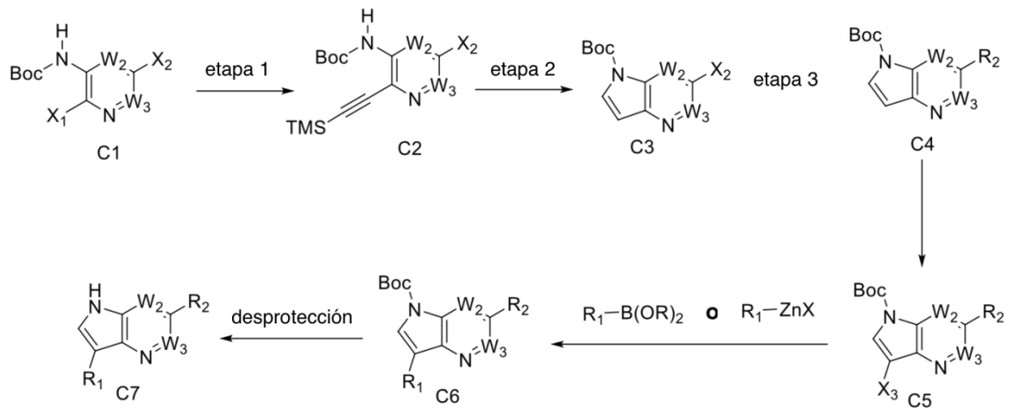


El Compuesto **B1** (donde X_1 y X_2 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **B2** a través de una secuencia de sustitución/ciclación nucleófila por tratamiento con hidrazina ($R_1NH_2NH_2$) y una base adecuada (tal como Et_3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como metanol y similares). El Compuesto **B2** se convierte en el Compuesto **B3** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **B2** se convierte en el Compuesto **B3** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **B3** se convierte en el Compuesto **B4** por tratamiento con un triflato activado (tal como Tf_2O o Tf_2NPh y similares) en presencia de una base adecuada (tal como Et_3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano y similares). El Compuesto **B4** se convierte en el Compuesto **B5** por hidrogenación usando una fuente de hidrógeno apropiada (tal

como formiato amónico y similares) en presencia de un catalizador adecuado (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano y similares). Cualquier grupo de protección en R_1 y R_2 se retira después del tratamiento con un reactivo adecuado (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Esquema C:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema C.



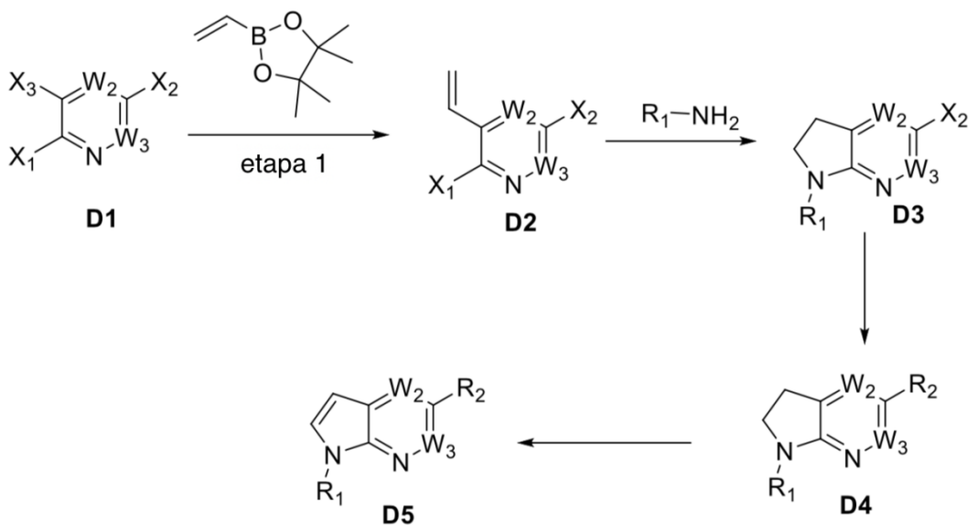
El Compuesto **C1** (donde X_1 y X_2 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **C2** por un acoplamiento de Sonogashira con un acetileno protegido con TMS en presencia de un catalizador adecuado (tal como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y similares y CuI y similares) y una base adecuada (tal como Et_3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo y similares). El Compuesto **C2** se convierte en el Compuesto **C3** por calentamiento en un disolvente adecuado (tal como DMF y similares) en presencia de una base adecuada (tal como K_2CO_3 y similares). El Compuesto **C3** se convierte en el Compuesto **C4**

por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **C3** se convierte en el Compuesto **C4** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **C4** se convierte en el Compuesto **C5** (donde X_3 es yodo, bromo y similares) por halogenación con un reactivo adecuado (tal NIS y similares) en un disolvente adecuado (tal como DMF y similares). El Compuesto **C5** se convierte en el Compuesto **C6** por un acoplamiento de Suzuki con un éster cicloalquil/cicloalquenil pinacol borónico que contiene amino opcionalmente sustituido y apropiadamente protegido en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, El Compuesto **C5** se convierte en el Compuesto **C6** por un acoplamiento de Negishi con un haluro de cicloalquil cinc que contiene amino opcionalmente sustituido y adecuadamente protegido en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Después tratamiento con un agente de desprotección apropiado para el grupo protector (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares), El Compuesto **C6** se convierte en el Compuesto **C7**. En los casos en los que existe insaturación en el anillo que contiene el grupo amino básico, el compuesto puede convertirse en el análogo completamente

saturado en una atmósfera de H_2 en un disolvente adecuado (tal como metanol y similares) y en presencia de un catalizador (tal como Pd al 10 %/C y similares).

Esquema D:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema D.

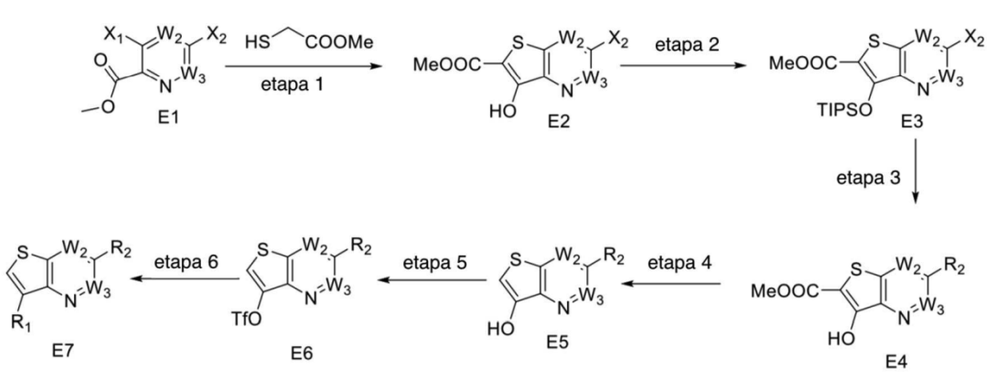


El Compuesto **D1** (donde X_1, X_2 y X_3 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **D2** por un acoplamiento de Suzuki con un éster vinil pinacol borónico en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **D2** se convierte en el Compuesto **D3** por calentamiento con una amina primaria (R_1NH_2) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo y similares). El Compuesto **D3** se convierte en el Compuesto **D4** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso

y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **D3** se convierte en el Compuesto **D4** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **D4** se convierte en el Compuesto **D5** por tratamiento con un agente oxidante adecuado (tal como dióxido de manganeso y similares) en un disolvente adecuado (tal como tolueno y similares). Cualquier grupo de protección en R_1 y R_2 se retira después del tratamiento con un reactivo adecuado (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Esquema E:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema E.



El Compuesto **E1** (donde X_1 y X_2 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **E2** a través de una secuencia

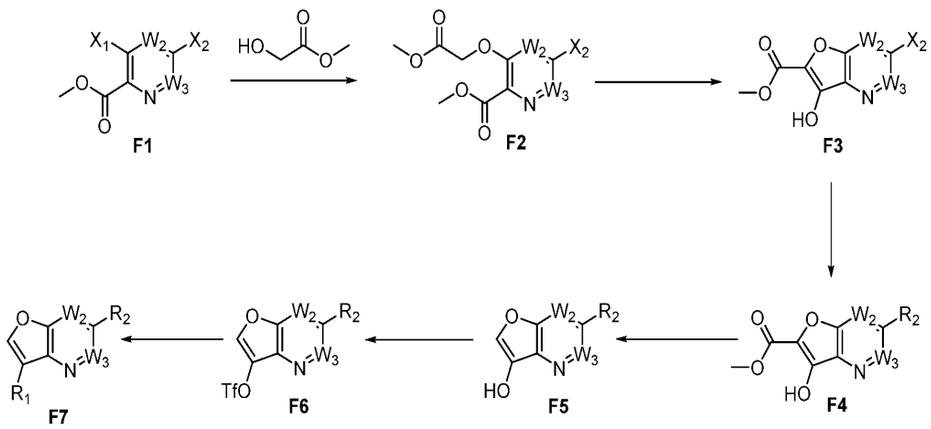
de condensación/ciclación en presencia de una base adecuada (tal como Et_3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo y similares). El Compuesto **E2** se convierte en el Compuesto **E3** por protección con TIPS del grupo hidroxilo usando un reactivo apropiado (tal como TIPSC1 o TIPSOTf y similares) en presencia de una base adecuada (tal como imidazol y similares) en un disolvente adecuado (tal como DMF y similares). El Compuesto **E3** se convierte en el Compuesto **E4** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **E3** se convierte en el Compuesto **E4** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **E4** se convierte en el Compuesto **E5** a través de hidrólisis de éster metílico en presencia de una base adecuada (tal como NaOH acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como metanol y similares) seguido de descarboxilación del ácido carboxílico resultante después del calentamiento en el disolvente apropiado (tal como DMSO y similares). El Compuesto **E5** se convierte en el Compuesto **E6** por tratamiento con un triflato activado (tal como Tf2O o Tf2NPh y similares) en presencia de una base adecuada (tal como Et3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano y similares).

El Compuesto **E6** se convierte en el Compuesto **E7** por un acoplamiento de Suzuki con un éster cicloalquil/cicloalquenil

pinacol borónico que contiene amino opcionalmente sustituido y apropiadamente protegido en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, El Compuesto **E6** se convierte en el Compuesto **E7** por un acoplamiento de Negishi con un haluro de cicloalquil cinc que contiene amino opcionalmente sustituido y adecuadamente protegido en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). En los casos en los que existe insaturación en el anillo que contiene el grupo amino básico, el compuesto puede convertirse en el análogo completamente saturado en una atmósfera de H_2 en un disolvente adecuado (tal como metanol y similares) y en presencia de un catalizador (tal como Pd al 10 %/C y similares). Cualquier grupo de protección en R_1 y R_2 se retira después del tratamiento con un reactivo adecuado (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Esquema F:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema F.



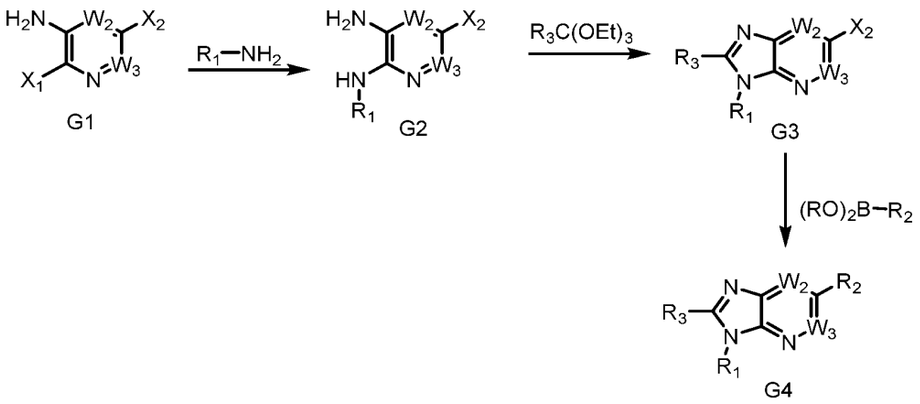
El Compuesto **F1** (donde X_1 y X_2 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **F2** a través de sustitución nucleófila con 2-hidroxiacetato de metilo en presencia de una base adecuada (tal como NaH y similares) en un disolvente adecuado (tal como THF y similares). El Compuesto **F2** se convierte en el Compuesto **F3** por ciclación después del tratamiento con una base apropiada (tal como NaOMe y similares) en un disolvente adecuado (tal como THF y similares). El Compuesto **F3** se convierte en el Compuesto **F4** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **F3** se convierte en el Compuesto **F4** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **F4** se convierte en el Compuesto **F5** a través de una secuencia de hidrólisis/descarboxilación en presencia de una base adecuada (tal como NaOH acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como DMSO y similares). El Compuesto **F5** se convierte en

el Compuesto **F6** por tratamiento con un triflato activado (tal como Tf_2O o Tf2NPh y similares) en presencia de una base adecuada (tal como Et3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano y similares). El Compuesto **F6** se convierte en el Compuesto **F7** por un acoplamiento de Suzuki con un éster cicloalquil/cicloalquenil pinacol borónico que contiene amino opcionalmente sustituido y apropiadamente protegido en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Alternativamente, el Compuesto **F6** se convierte en el Compuesto **F7** por un acoplamiento de Negishi con un haluro de cicloalquil cinc que contiene amino opcionalmente sustituido y apropiadamente protegido en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). En los casos en los que existe insaturación en el anillo que contiene el grupo amino básico, el compuesto puede convertirse en el análogo completamente saturado en una atmósfera de H_2 en un disolvente adecuado (tal como metanol y similares) y en presencia de un catalizador (tal como Pd al 10 %/C y similares). Cualquier grupo de protección en R_1 y R_2 se retira después del tratamiento con un reactivo adecuado (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Esquema G:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde R_1 es cicloalquilo C_{3-10} o sistemas de anillo heterociclilo y R_2 es fenilo, heterociclilo o sistemas de anillo heteroarilo, pueden

prepararse como se describe más adelante en el Esquema F.



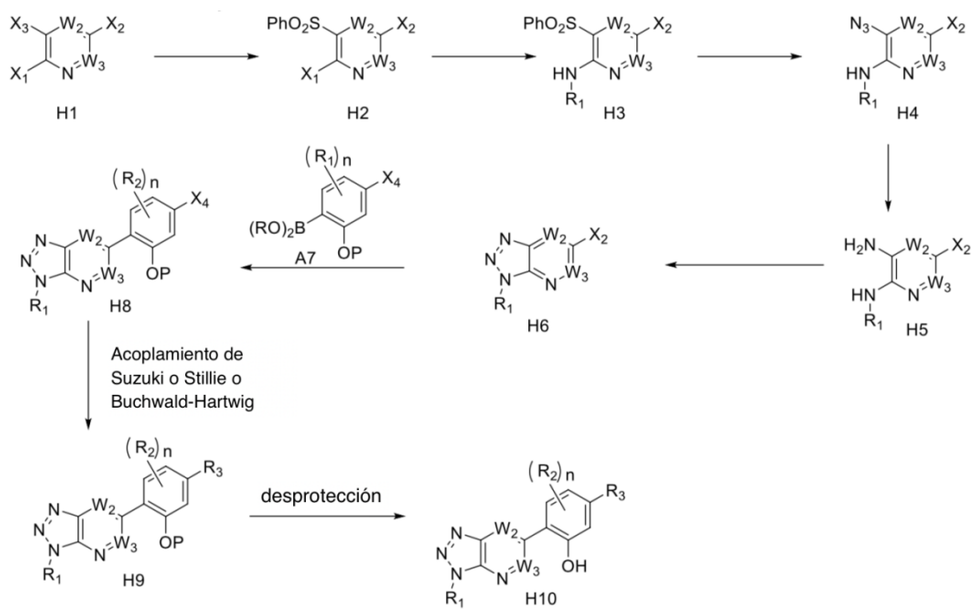
El Compuesto **G1** (donde X_1 y X_2 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **G2** por una sustitución nucleófila con una amina primaria en presencia de una base adecuada (tal como Et_3N y similares) en un disolvente adecuado (tal como decanol y similares). Como alternativa, el Compuesto **G1** se convierte en el Compuesto **G2** por acoplamiento cruzado con una amina primaria en presencia de un catalizador adecuado (tal como RuPhos Pd G2 y similares) y una base (tal como *terc*-butóxido sódico y similares) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **G2** se convierte en el Compuesto **G3** (donde R_3 es H, Me, Et y similares) por ciclación usando un reactivo apropiado (tal como ortoformiato de trietilo y similares) en presencia de un catalizador apropiado (tal como HCl y similares). El Compuesto **G3** se convierte en el Compuesto **G4** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **G3** se convierte en el Compuesto **G4** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base

(tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Cualquier grupo de protección en R_1 y R_2 se retira después del tratamiento con un reactivo adecuado (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de Boc y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Esquema H:

Los compuestos de Fórmula (I), en donde en donde R_1 es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, R_2 es hidrógeno, flúor, cloro, hidroxi, metoxi, arilo o heteroarilo, y R_3 es un sistema de anillo de heterociclilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, pueden prepararse como se describe en

el Esquema H siguiente.



El Compuesto **H1** (donde X_1, X_2 y X_3 son independientemente bromo, cloro y similares; W_2 y W_3, son independientemente CH o N) se convierte en el Compuesto **H_2** por una sustitución nucleófila con bencenosulfinato sódico en un disolvente adecuado (tal como THF, DMSO y similares).

El Compuesto **H_2** se convierte en el Compuesto **H_3** por una sustitución nucleófila con una amina primaria en presencia de una base adecuada (tal como K_2CO_3 y similares) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares). Alternativamente, el Compuesto **H_2** se convierte en el Compuesto **H_3** por acoplamiento cruzado con una amina primaria en presencia de un catalizador adecuado (tal como RuPhos Pd G2 y similares) y una base (tal como *terc*-butóxido sódico y similares) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **H_3** se convierte en el Compuesto **H_4** por tratamiento con azida sódica en un disolvente apropiado (tal como DMSO y similares). El Compuesto **H_4** se convierte en el Compuesto **H_5** por una reducción después del tratamiento con un reactivo apropiado (tal como metal cinc y similares) en presencia de un ácido apropiado (tal como ácido acético y similares) en el disolvente apropiado (tal como CH_2Cl_2 y similares). El Compuesto **H_5** se convierte en el Compuesto **H_6** por una secuencia de diazotización/ciclación después del tratamiento con un reactivo apropiado (tal como nitrito sódico y similares) en un disolvente apropiado (tal como ácido acético y similares). El Compuesto **H_6** se convierte en el Compuesto **H_8** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril-borónico (o éster pinacol borónico) **H_7** (donde X_4 es bromo, cloro y similares; R_2 es hidrógeno, flúor, cloro, hidroxi, metoxi, arilo o heteroarilo; y P es un grupo protector tal como MOM y similares) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **H8** se convierte en el Compuesto **H9** por un acoplamiento de Suzuki con un ácido aril- o heteroaril-borónico (o éster pinacol borónico) en presencia de un catalizador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ y similares) y una base (tal

como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **H_8** se convierte en el Compuesto **H_9** por un acoplamiento de Stille con un aril- o heteroaril-estanano en presencia de un catalizador (tal como Pd2$(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como X-Phos y similares) y una base (tal como CsF y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, El Compuesto **H_8** se convierte en el Compuesto **H_9** por tratamiento con pinacolatodiboro y una base (tal como KOAc y similares) en presencia de un catalizador (tal como Pd(dppf)Cl_2 y similares) en un disolvente apropiado (tal como 1,4-dioxano y similares), seguido de la adición de un haluro de arilo o heteroarilo en presencia de un catalizador (tal como Pd(dppf)Cl_2 y similares) y una base (tal como K_2CO_3 acuoso y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). Como alternativa, el Compuesto **H_8** se convierte en el Compuesto **H_9** por un acoplamiento de Buchwald-Hartwig con un heteroarilo o amina en presencia de un catalizador (tal como $Pd_2(dba)_3$ y similares), un ligando (tal como tBuX-Phos y similares) y una base (tal como K_3PO_4 y similares) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano y similares). El Compuesto **H_9** se convierte en el Compuesto **H_{10}** después del tratamiento con condiciones apropiadas para la retirada de los grupos protectores (tal como HCl en dioxano para un grupo protector de MOM) en un disolvente adecuado (tal como dioxano y similares).

Ejemplos sintéticos específicos

Para describir con más detalle y ayudar a la comprensión, los siguientes ejemplos no limitantes se ofrecen para ilustrar

con más detalle el alcance de los compuestos descritos en el presente documento y no debe considerarse que limiten específicamente su alcance. Las variaciones de los compuestos descritos en el presente documento que pueden ser conocidas actualmente o desarrollarse más adelante, cuya indagación estaría dentro de las competencias de un experto en la materia, se consideran incluidas dentro del alcance de los compuestos como se describen en el presente documento y como se reivindican más adelante. Estos ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos. Los expertos en la materia entenderán que las técnicas descritas en estos ejemplos representan técnicas, como se ha descrito por los expertos en la materia, que funcionan bien en la práctica sintética, y por lo tanto constituyen modos preferidos para la práctica de las mismas. Sin embargo, los expertos en la materia deberían apreciar que, a la luz de la presente divulgación, que se pueden hacer muchos cambios en los métodos específicos que se divulgan y aun así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción.

Excepto en los siguientes ejemplos de los compuestos incorporados, a menos que se indique lo contrario, se comprende que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales y otros que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están previstos como modificados por el término "aproximadamente". En consecuencia, todos estos números representan aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener por una reacción o como resultado de condiciones experimentales variables. Por tanto, dentro de un intervalo esperado de reproductibilidad

experimental, el término "aproximadamente" en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un intervalo para los datos proporcionados que puede variar de acuerdo con una desviación típica de la media. Del mismo modo, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes pueden estar redondeados hacia arriba o hacia abajo para presentar los datos de forma consistente, sin pérdida de cifras significativas. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y de las técnicas de redondeo usadas por los expertos en la materia.

Aunque los intervalos numéricos y parámetros que establecen el amplio alcance de la presente descripción sean aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos a continuación se presentan con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente algunos errores que son necesariamente el resultado de la desviación típica que se encuentra en sus respectivas mediciones de ensayo.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Como se ha usado anteriormente, y como se usa a lo largo de la presente descripción, las siguientes abreviaturas, salvo que se indique lo contrario, se entenderán como que tienen los siguientes significados:

Abreviatura	**Significado**
Δ	calentamiento (química) o deleción (biología)
AcOH o HO Ac	ácido acético
AC_2O	anhídrido acético
Ar	argón
ACN o CH_3CN o MeCN	acetonitrilo
atm	atmósfera(s)
BBr_3	tribromuro de boro
BnOH	alcohol bencílico
Boc	*terc*-butoxi-carbonilo
BOC_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
B_2pin_2	bis(pinacolato)diboro
BuOH	*n*-butanol
$(t\text{-}Bu)_3P$ HBF_4	Tetrafluoroborato de Tri- Z butilfosfonio
°C	grados centígrados
Celite® o Celite	tierra de diatomeas
$(COC1)_2$	cloruro de oxalilo
CsCl	cloruro de cesio
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
CsF	fluoruro de cesio
Cul	yoduro de cobre (I)
d/h//min/s	día(d)/hora(h)/minuto(min)/segundo(s)
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM o CH_2Cl_2	diclorometano
DIEA o DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida

Abreviatura	**Significado**
DMSO	dimetilsulfóxido
EtI	yodoetano
Et_3N	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et_2O	éter dietílico
H_2	hidrógeno
HCl	ácido clorhídrico
H_2SO_4	ácido sulfúrico
HCOOH	ácido fórmico
K_2CO_3	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
KOtBu	Z-butóxido de potasio
KOH	hidróxido potásico
KSCN	tiocianato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
CL/EM, CLEM o CL-EM	cromatografía líquida - espectroscopía de masas
LDA	diisopropilamina de litio
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
Mel	yodometano
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MOM	metoxi metilo
MOMCl	clorometil metil éter
MS	espectroscopía de masas
NBS	*N*-bromosuccinimida
NCS	*N*-clorosuccinimida
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OAc	acetato amónico

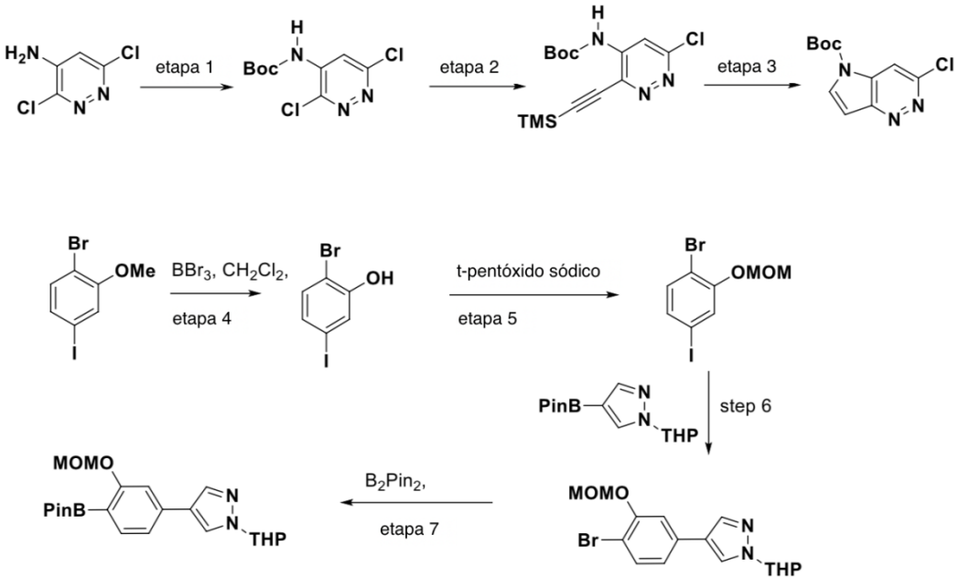
Abreviatura	**Significado**
NH_4OH	hidróxido de amonio o amoniaco acuoso
NH_2OHHCI	clorhidrato de hidroxilamina
$NaBH_4$	borohidruro sódico
Na_2CO_3	carbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCCb	bicarbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NaOAc	acetato sódico
NaOH	hidróxido sódico
NaOMe	metóxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato sódico
n_2	nitrógeno
NH_4CI	cloruro de amonio
NMP	*N*-metilpirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
NOESY	Espectroscopía de Mejora Nuclear de Overhauser
Pd	paladio
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd_2(dba)_3$ o Pd_2dba_3	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
$Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(Ph_3P)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $PdCl_2(Ph_3P)_2$	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
PhMe	tolueno

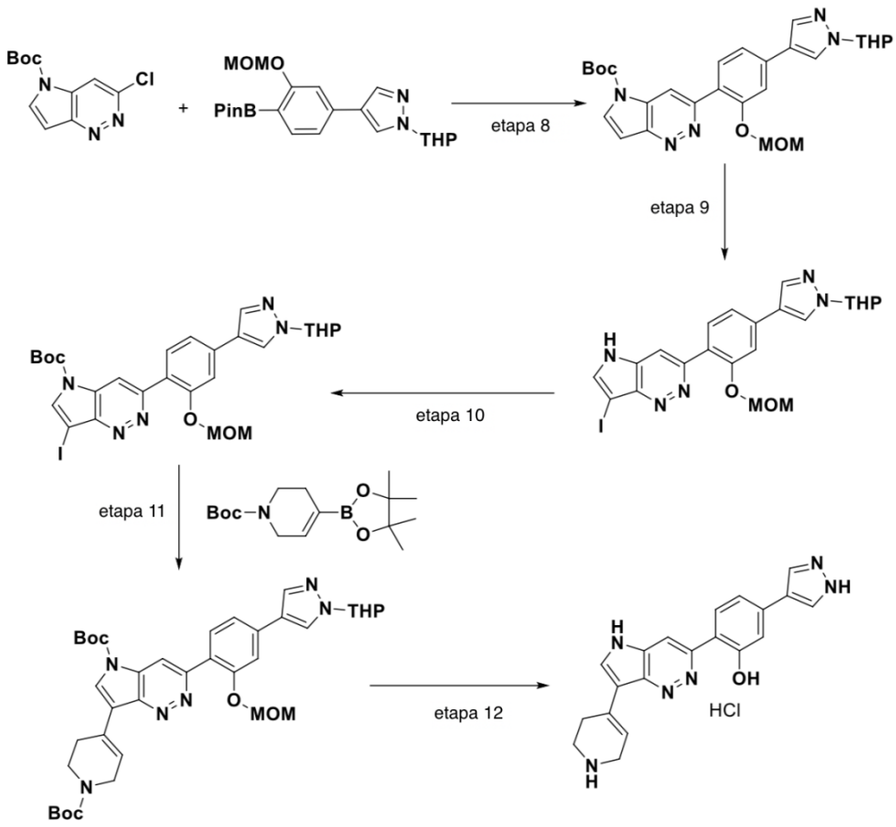
Abreviatura	**Significado**
Psi	libras por pulgada cuadrada de presión
Pt_2O	óxido de platino (IV)
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
PyBroP®	hexafluorofosfato de bromo tripirrolidinofosfonio
TA	tiempo de retención
RuPhos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
SO_2Cl_2	cloruro de sulfurilo
TEA, Et_3N o NEt_3	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
Tf_2NPh	*N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) o 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil] metanosulfonamida o *N,N*-bis(trifluorometilsulfonil)anilina o *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida
Tf_2O	anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiranilo
TIPS	tiisopropilsilano
TIPSCl	cloruro de triisopropilsililo
TIPSOTf	trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo o triisopropilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico o triflato de triisopropilsililo
TLC	cromatografía de capa fina

Abreviatura	Significado
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	trimetilsilano
TMSCl	trimetilclorosilano o cloruro de trimetilsililo
t-Bu	*terc*-butilo
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 11





Etapa 1: A una suspensión de 3,6-dicloropiridazin-4-amina (1,48 g, 9,02 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,2 g, 10 mmol) en una porción seguido de la adición de unos cristales de DMAP. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se observó una conversión casi completa acompañada de la formación de material de di-Boc. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-20 %) para proporcionar *N*-(3,6-dicloropiridazin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,71 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: A una mezcla de *N*-(3,6-dicloropiridazin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,71 g, 6,47 mmol), CuI (75 mg, 0,39 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (140 mg, 0,20 mmol) en CH_3CN (25 ml) en una atmósfera de argón se añadió Et_3N (4,50 ml, 32,3 mmol)

seguido por etinil(trimetil)silano (1,10 ml, 7,78 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón durante 1 h, después de lo cual, no se detectó material de partida por UPLC. El disolvente se concentró y el residuo se trató con EtOAc. El sólido se filtró, se lavó bien con EtOAc y se desechó. Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-20 %) para proporcionar *N*-[6-cloro-3-(2-trimetilsililetinil)piridazin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (1,12 g, 53 %) en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo.

Etapa 3: A una solución de *N*-[6-cloro-3-(2-trimetilsililetinil)piridazin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 en polvo (1,00 g, 7,24 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min. Después, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Después del secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y la concentración del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 3-cloropirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,600 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 254,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Se suspendió 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (50 g, 160 mmol) en diclorometano (75 ml) a −10 °C. Se canuló BBr_3 1 N en CH_2Cl_2 (250 ml, 250 mmol) durante 30 minutos, con la temperatura interna permaneciendo por debajo de 0 °C a lo largo de la adición. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante

16 h más. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones Na_2CO_3 acuoso al 10 % (250 ml). Después, la mezcla se repartió entre H_2O y diclorometano. La capa de diclorometano se secó con MgSO4 y después se filtró. Se obtuvo 2-bromo-5-yodofenol (46 g, 96 %) a partir del filtrado en forma de un sólido de color rosado-blanco.

^{1}H RMN (acetona-d_4) δ: 9,24 (s a, 1H), 7,38 (d, *J*= 2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*= 8,5 Hz, 2 Hz, 1H).

Etapa 5: Se disolvió 2-bromo-5-yodofenol (54,9 g, 184 mmol), en DMF (240 ml) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota *terc*-pentóxido sódico 2,5 M en THF (90 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos después de que se completara la adición. Se añadió gota a gota clorometil metil éter (18 ml, 225 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (1500 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (300 ml) y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se lavó abundantemente a través de un lecho de sílice usando CH_2Cl_2 en hexanos (0- 10 %) para producir 1-bromo-4-yodo-2-(metoximetoxi)benceno (61 g, 97 %) en forma de un líquido transparente.

^{1}H RMN (acetona-d_6) δ: 7,56 (d, *J*= 2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*= 8 Hz, 2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

Etapa 6: 1-Bromo-4-yodo-2-(metoximetoxi)benceno (49 g, 143 mmol), 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (48,4 g, 174 mmol), aducto de PdCl2(dppf)-diclorometano (3,1 g, 3,6 mmol), dioxano (500 ml) y K_2CO_3 acuoso 1 N (350 ml, 350 mmol) se calentaron a 90 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos, 20- 50 %), seguido de trituración con hexanos, produjo 4-(4-bromo-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (40,4 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

^{1}H RMN (acetona-d_6) δ: 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*= 8,5 Hz, 2 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J*= 9,5 Hz, 2,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,1-2,23 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H).

Etapa 7: Se bombeó en seco acetato potásico (22 g, 224 mmol) a 180 °C durante 2 h y después el matraz se cargó con argón. Se añadieron 4-(4-bromo-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (20 g, 54,5 mmol), aducto de PdCl2(dppf)-diclorometano (1,22 g, 1,47 mmol), bis(pinacolato)diboro (20,8 g, 81,9 mmol) y tolueno seco (200 ml). Esta mezcla se calentó a 110 °C durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite®, eluyendo con éter. El filtrado se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en éter y se filtró de nuevo a través de Celite® para retirar las impurezas sólidas. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos, 20- 50 %) produjo el producto en bruto (12 g) que estaba principalmente libre de subproducto

protodesboronado. Este se disolvió en éter (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (2x1,5 l) y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar el producto puro (7,05 g, 32 %) en forma de un semisólido vidrioso.

RMN ^1H (500 MHz, acetona-d_6): δ 8,24 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*= 8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J*= 10 Hz, 2,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,15-2,2 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 1H), 1,6-1,68 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

Etapa 8: Una mezcla de 3-cloropirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,59 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (0,300 g, 0,724 mmol), [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (25 mg, 0,033 mmol) y K_2CO_3 (250 mg, 1,81 mmol) en un vial se evacuó y se recargó con argón. Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla y se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 70-100 %) para proporcionar 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,297 mmol, 100 % en masa, 50,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS *m/z* 506,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (acetona-d_6) δ: 8,67 (s, 1H), 8,30 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,8, 0,9 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 9,8; 2,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,57-1,68 (m, 2H).

Etapa 9: Una mezcla de 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,28 mmol) en difenil éter (1,6 ml) se calentó a 200 °C durante 15 min y se controló por UPLC. Cuando se completó, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. Después, la mezcla se diluyó con pentano. El sólido se filtró y se lavó con más cantidad de pentano. Después de secarse, 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazina (110 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml) y se añadió *N*-yodosuccinimida (68 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y precipitó un producto de la solución. La reacción se diluyó con agua y el sólido se filtró y se lavó con agua y se secó. Se obtuvo 7-yodo-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazina (140 mg, 97 %) en forma de un sólido castaño. MS *m/z* 532,4 $[M+H]^+$;

Etapa 10: 7-Yodo-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazina (140 mg, 0,26 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (80 mg, 0,37 mmol) seguido de unos cristales de DMAP. La reacción se agitó a

temperatura ambiente y se controló por UPLC hasta que se observó en consumo completo del material de partida (20 min). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 60-100 % en hexanos) para proporcionar 7-yodo-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazina-5-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 71 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

MS *m/z* 632,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (acetona-d_6) δ: 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,9; 1,6 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 9,8; 2,5 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 9H), 1,60-1,69 (m, 2H).

Etapa 11: Un matraz secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 7-yodo-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazina-5-carboxilato de *terc*-butilo (122 mg, 0,19 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,24 mmol), $Pd(PPh3)_4$ (25 mg, 0,022 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (3 x). Se añadieron 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,3 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 60-100 %) para proporcionar 7-(1-*terc*-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 29 %) y 4-[3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-7-il]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 22 %).

Etapa 12: A 7-(1-*terc*-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 0,055 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4,0 mmol) seguido de MeOH (1 ml). La reacción se calentó a 55 °C durante 8 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró en Et_2O. El sólido resultante se filtró, se lavó bien con exceso de Et_2O y se secó en un flujo de nitrógeno para proporcionar clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-io-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol (15 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante.

MS *m/z* 359,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 13,26 (s a, 1H), 9,49 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,82 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 4,3; 1,9 Hz, 2H), 6,97-7,16 (m, 1H), 3,81-4,00 (m, 2H), 3,35-3,55 (m, 2H), 2,77-2,97 (m, 2H); 1 H no observado (NH u OH).

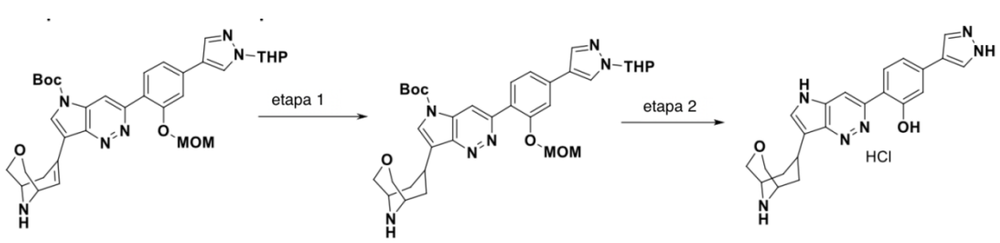
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1,

anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
20	MS *m/z* 415,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,77 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,73-3,79 (m, *J*= 6,6 Hz, 1H), 3,57-3,63 (m, *J*= 5,0 Hz, 1H), 1,71 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 4 H no observados (3 NH y OH).
27	MS *m/z* 385,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,60 (s, 1H), 8,42-8,49 (m, J = 2,5 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 6,3; 5,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 7,3; 4,1 Hz, 1H), 3,35-3,41 (m, 1H), 2,87 (d, *J*= 18,0 Hz, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 1H); 4 H no observados (3 NH y OH).
28	MS *m/z* 401,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 4,33 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 12,6; 1,9 Hz, 1H), 3,97 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 3,93 (d, *J*= 12,6 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 18,6, 8,2 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*= 18,3, 1,6 Hz, 1H); 4 H no observados (3 NH y OH).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 30



Etapa 1: Una solución de 7-[5-*terc*-butoxicarbonil-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-7-il]-3-oxa-9-

azabiciclo[3,3.1]non-6-eno-9-carboxilato de *terc*-butilo (preparado siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1, etapa 11) (100 mg, 0,14 mmol) en MeOH (2 ml) y EtOAc (0,2 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10 %/C (20 mg, 0,02 mmol, 10 % en masa) y $Pd(OH)_2$ al 10 %/C (20 mg, 0,014 mmol, 10 % en masa) en un agitador Parr a 344,74 kPa (50 psi) de H_2 durante 72 h. Los catalizadores se filtraron y se lavaron con MeOH.

Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH al 0-10 %) para proporcionar 7-[5-*terc*-butoxicarbonil-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-7-il]-3-oxa-9-azabiciclo[3,3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (46 mg, 46 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. MS *m/z* 631,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A 7-[5-*terc*-butoxicarbonil-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-7-il]-3-oxa-9-azabiciclo[3,3.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (46 mg, 0,063 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) seguido de MeOH (1 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después, los volátiles se retiraron a presión reducida, después el residuo se trituró con Et_2O y el sólido se filtró y se secó en un flujo de nitrógeno para proporcionar clorhidrato de 2-[7-(3-oxa-9-azoniabiciclo[3,3.1]nonan-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (16 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. La estereoquímica se asignó basándose en los datos de NOESY.

MS *m/z* 403,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,53 (s, 1H),

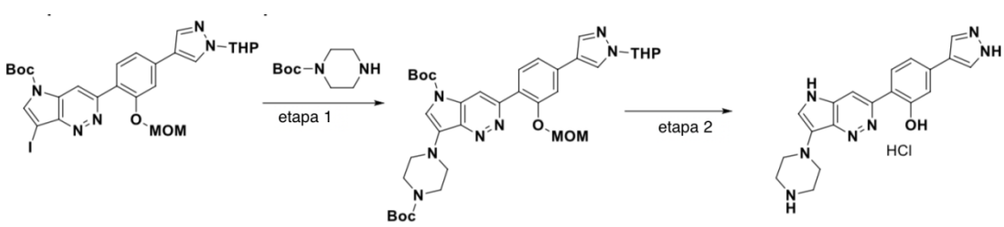
8,46 (s, 2H), 8,26 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J*=12,6, 1,9 Hz, 2H), 3,90 (d, *J*=12,6 Hz, 2H), 3,85 (dd, *J*=9,4, 3,2 Hz, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 2,82 (ddd, *J*=14,5, 9,4, 6,0 Hz, 2H), 2,51 (ddd, *J*= 14,5, 11,4, 3,2 Hz, 2H); 4 H no observados (3 NH y OH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
12	MS *m/z* 361,3 $[M+H]^+$
29	MS *m/z* 387,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,20 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 2H), 2,33-2,41 (m, *J*= 2,5 Hz, 3H), 2,25-2,32 (m, 3H); 4 H no observados (3 NH y OH).
31	MS *m/z* 417,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (D_2O) δ: 8,15 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 2,01 (dd, *J* = 14,2; 2,8 Hz, 2H), 1,70 (t, *J*=14,2 2H), 1,54 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); 4 H no observados (3 NH y OH).

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 43



Etapa 1: Un matraz secado en horno se equipó con una barra

de agitación magnética y se cargó con 7-yodo-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazina-5-carboxilato de *terc*-butilo (43 mg, 0,07 mmol), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,08 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,3 mg, 0,007 mmol), S-Phos (5,7 mg, 0,014 mmol) y Cs_2CO_3 (45 mg, 0,14 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadió DME (3 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 40-80 %) para proporcionar 7-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de *terc*-butilo (18 mg, 38 %) en forma de un sólido de color parduzco. MS *m/z* 690,4 $[M+H]^+$.

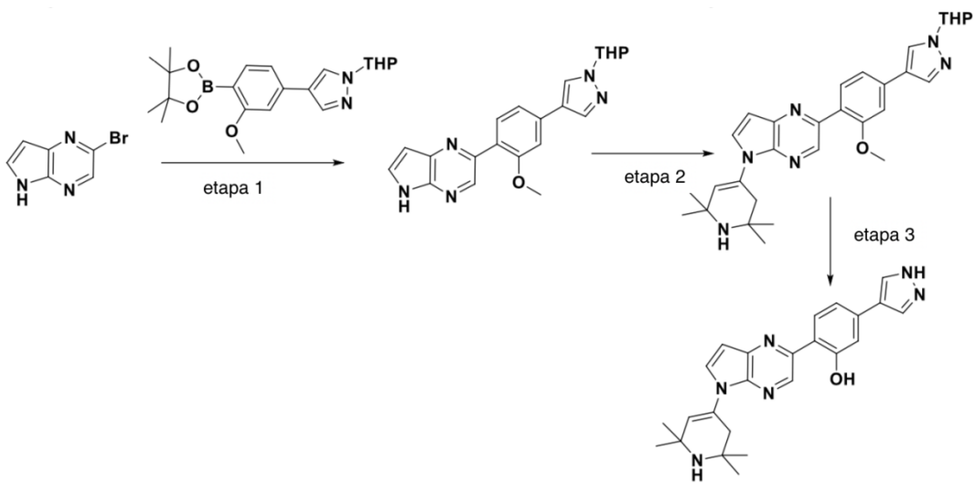
Etapa 2: A una solución de 7-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirrolo[3,2-c]piridazin-5-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,026 mmol) en **CH_2Cl_2** (0,5 ml) más 1 gota de MeOH se le añadió **HCl** 4 M en 1,4-dioxano (0,03 ml, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 2-(7-

piperazin-1-il-5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenol (5 mg, 53 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS *m/z* 362,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,45 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 3,69-3,76 (m, 4H), 3,50-3,56 (m, 4H); 4 H no observados (3 NH y OH).

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 8



Etapa 1: Una mezcla de 2-bromo-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (50 mg, 0,25 mmol), 4-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (107 mg, 0,28 mmol), [1,1'(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (19 mg, 0,025 mmol) se purgó con argón. Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y K_2CO_3 acuoso 2 M (0,35 ml, 0,7 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X).

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y

se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 50-100 %) para proporcionar 2-[2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (76 mg, 80 %) en forma de una espuma de color amarillo.

MS *m/z* 376,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 5,41-5,46 (m, 1H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de 2-[2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (76 mg, 0,20 mmol), trifluorometanosulfonato de (2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-ilo) (120 mg, 0,42 mmol), K_3PO_4 acuoso 1 M (0,1 ml, 0,1 mmol), XPhos (18 mg, 0,04 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (19 mg, 0,02 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc (MeOH al 0-10 %) para proporcionar 5-[2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)pirrolo[3,2-b] piridina (40 mg, 39 %) en forma de una espuma de color naranja.

MS *m/z* 513,3 $[M+H]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 9,1; 3,3 Hz, 1H), 4,02-4,05 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,63-3,73 (m, 1H), 2,56 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 2,00-2,16 (m, 3H), 1,54-1,71 (m, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,26 (s, 6H).

Etapa 3: Una solución de 2-[2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)pirrolo[2,3-b]pirazina (40 mg, 0,08 mmol) y NaSEt (85 mg, 0,8 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 180 °C en el microondas durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml). El precipitado se filtró por filtración al vacío. El filtrado se concentró y se usó sin purificación adicional.

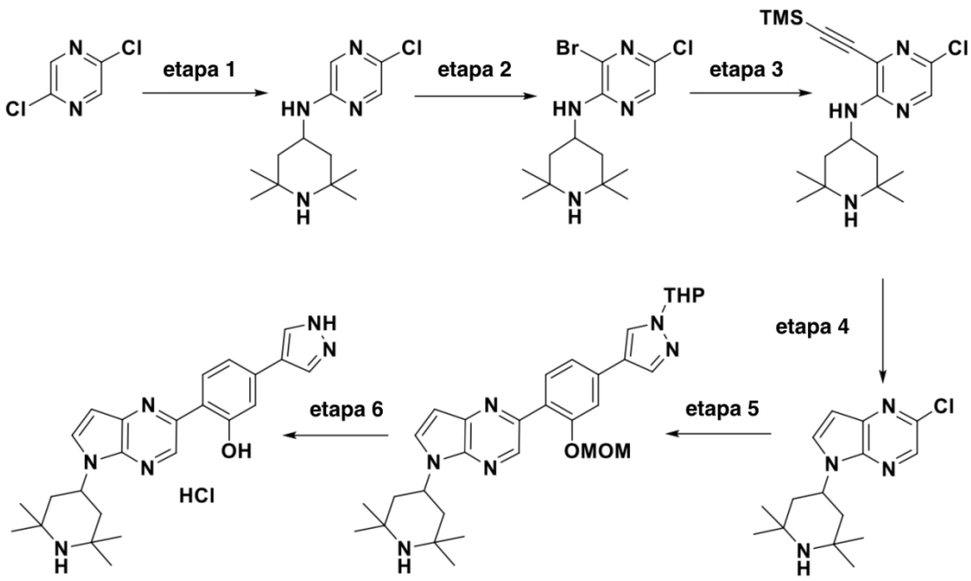
Una mezcla de 5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol (0,039 g, 0,08 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante1 h. El precipitado formado se recogió por filtración al vacío y se aclaró con CH_2Cl_2 (10 ml) para producir clorhidrato de 5-(l*N*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol (7 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 415,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,15-9,25 (m, 2H), 8,16-8,20 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,22-

7,27 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,40-6,46 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo 5

Preparación del compuesto 10



Etapa 1: A una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina (4,2 g, 27 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 2,5-dicloropirazina (4,0 g, 27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración al vacío para proporcionar 5-cloro-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirazin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro (3,1 g, 43 %).

MS *m/z* 269,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 7,7; 3,7 Hz, 1H), 1,77 (dd, *J* = 12,4; 3,7 Hz, 2H), 1,16 (s, 6H), 1,03 (s, 6H), 0,95-0,99 (m, 2H).

Etapa 2: A una suspensión de 5-cloro-*N*(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazin-2-amina (0,7 g, 3 mmol) en ácido acético (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NBS

(0,5 g, 3 mmol). Después de agitar durante 30 min, se formó un precipitado de color amarillo. El precipitado se recogió por filtración al vacío para proporcionar 3-bromo-5-cloro-*N*(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazin-2-amina (0,7 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 347,2, 349,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,19 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 12H).

Etapa 3: Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-*N*(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazin-2-amina (1,4 g, 4,0 mmol), CuI 0,05 g, 0,3 mmol) y $PdCl2(PPh_3)_2$ (0,17 g, 0,24 mmol) se purgó con argón. THF (20 ml), Et_3N (2,2 ml, 16 mmol) y etinil(trimetil)silano (0,8 ml, 6 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH al 0-10 %) para proporcionar 5-cloro-*N*-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-3-(2-trimetilsililetinil)pirazin-2-amina (1,42 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro.

MS *m/z* 365,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,19 (s, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,40 (s, 6H), 0,26 (s, 9H).

Etapa 4: A una solución de 5-cloro-*N*-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-3-(2-trimetilsililetinil)pirazin-2-amina (1,42 g, 3,89 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución 1

M de TBAF en THF (12 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón a 60 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH al 0-10 %) para proporcionar 2-cloro-5-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-b]pirazina (450 mg, 56 %) en forma de un aceite de color rojo oscuro.

MS *m/z* 293,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,36 (s, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 6,64-6,68 (m, 1H), 5,07-5,12 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

Etapa 5: Una mezcla de 2-cloro-5-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-b]pirazina (50 mg, 0,1708 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (85 mg, 0,2052 mmol), PdCh(dppf) (13 mg, 0,01741 mmol) se purgó con argón. Se añadieron K_2CO_3 acuoso 2 N (0,5 ml, 1 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) y la reacción se calentó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2, después se filtró a través de una columna de separación de fases y después se concentró. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH al 0-10 %) para proporcionar 2-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-b]pirazina (55 mg, 59 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro contaminado con ~20 % de 2-cloro-5-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-b]pirazina. MS *m/z* 545,5 $[M+H]^+$.

Etapa 6: A una solución de 2-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[2,3-c]piridazina (55 mg, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido de color amarillo que precipitó se recogió por filtración al vacío, se aclaró con CH_2Cl_2 y se secó para producir clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)fenol (18 mg, 23 %).

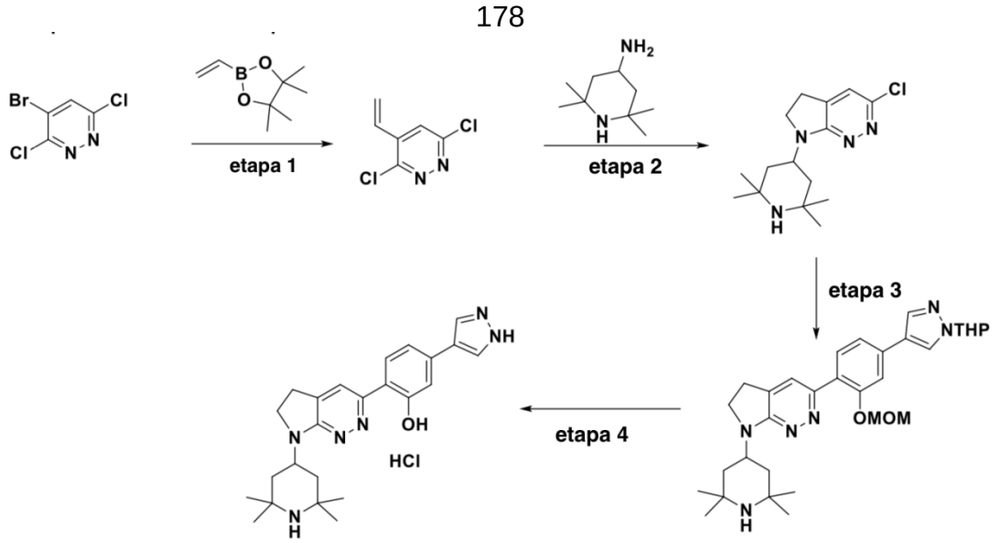
MS *m/z* 417,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,10 (s, 1H), 8,06-8,19 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 2H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,20-5,24 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,12-2,17 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,50 (s, 6H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 5, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
16	MS $_{m/z}$ 437,2 [M+H]+, ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,82 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 8,11 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 11,3; 6,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 11,3; 6,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,34-5,46 (m, 1H), 2,49 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 2,29 (dd, *J* = 13,9; 3,8 Hz, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,58 (s, 6H); 2 H no observados (2 NH).

Ejemplo 6

Preparación del compuesto 23



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 4-bromo-3,6-dicloropiridazina (0,227 g, 1,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (75,0 mg, 0,1 mmol) y 4 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,171 ml, 1,0 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron dioxano (6 ml) y K_2CO_3 ac. 2 N (1,5 ml, 3,0 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 3,6-dicloro-4-vinilpiridazina (0,145 g, 82 %).

Etapa 2: Una mezcla de 3,6-dicloro-4-vinilpiridazina (0,34 g, 1,94 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina (0,72 ml, 4,6 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un

gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (0,29 g, 62 %). MS *m/z* 295,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (0,15 g, 0,5 mmol), 4-(3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (0,32 mg, 0,76 mmol, preparado en el ejemplo 1, etapa 7), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0,05 mmol) y Na_2CO_3 (160 mg, 1,5 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para proporcionar 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (0,145 mg, 52 %) en forma de un sólido de color naranja. MS *m/z* 547,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Se disolvió 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (20 mg, 0,037 mmol) en 1 ml de metanol, después

se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró y después se trituró con MeOH al 20 %/éter. El precipitado se filtró y se secó para producir clorhidrato de 5-(1**H**-pirazol-4-il)-2-(7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il)fenol (10 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo.

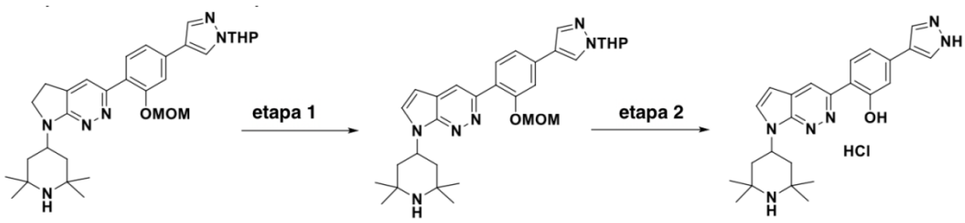
MS *m/z* 419,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,17 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 4,49-4,58 (m, 1H), 3,94 (t, *J*=7,9 Hz, 2H), 3,42 (dd, *J*=8,5, 7,3 Hz, 2H), 2,12 (dd, *J*=13,9, 3,5 Hz, 2H), 2,00 (t, *J*=13,9 Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,55 (s, 6H); 3 H no observados (1 OH y 2 NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 6, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
32	MS *m/z* 439,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,23 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 2H), 3,44 (s a, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,57 (s, 6H); 2 H no observados (2 NH).
36	MS *m/z* 409,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,17 (s, 2H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 4,48-4,58 (m, 1H), 4,21-4,26 (m, 2H), 3,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39-3,43 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 6H), 2,08-2,16 (m, 2H); 2 H no observados (2 NH).

Ejemplo 7

Preparación del compuesto 26



Etapa 1: Una mezcla de 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (0,28 g, 0,49 mmol, preparada en el Ejemplo 6, etapa 3) y dióxido de manganeso (0,28 g, 3,21 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 125 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un pequeño lecho de Celite y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para proporcionar 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (0,2 g, 71 %) en forma de un sólido de color naranja. MS *m/z* 545,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina (0,2 g, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con MeOH al 20 %/éter y el precipitado se filtró y se secó para producir clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il)fenol (120 mg, 78 %) en forma de un sólido de

color naranja.

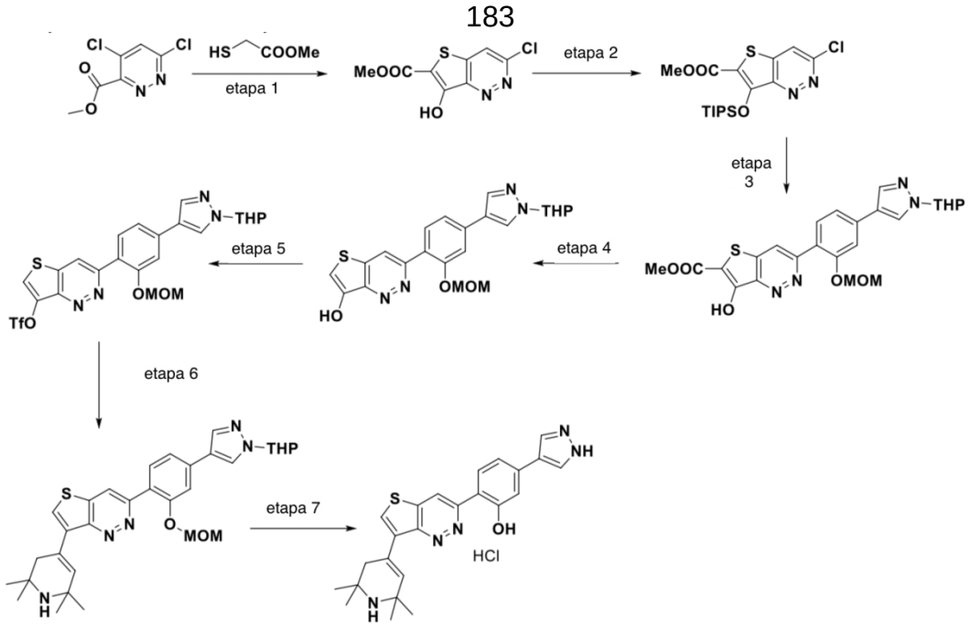
MS *m/z* 417,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,84 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 8,39 (s a, 2H), 7,74 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 5,42-5,58 (m, 1H), 2,53 (t, *J*=13,6 Hz, 2H), 2,42 (dd, *J*=13,6, 3,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3 H no observados (1 OH y 2 NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
176	MS *m/z* 418,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,64 (s, 1H), 8,09-8,19 (m, 1H), 8,02-8,06 (m, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,47-5,60 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,37 (d a, *J* = 13,7 Hz, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,60 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 8

Preparación del compuesto 17



Etapa 1: A una solución de 4,6-dicloropiridazin-3-carboxilato de metilo (2,05 g, 9,9 mmol) en CH_3CN (26 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-sulfanilacetato de metilo (0,90 ml, 10,0 mmol) en CH_3CN (8,5 ml) a 0 °C. Después de que se completara la adición, Se añadió gota a gota Et_3N (1,40 ml, 10,0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de 15 min, se añadió una porción adicional de Et_3N (1,40 ml, 10,0 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se concentró. La mezcla se acidificó con HCl 4 N a pH ≈ 3, la solución de color amarillo brillante se volvió incolora y se formó un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar 3-cloro-7-hidroxi-tieno[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (2,26 g, rendimiento del 93,1 %) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 245,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 3-cloro-7-hidroxi-tieno[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (2,26 g, 9,24 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron imidazol (1,0 g, 15 mmol) y TIPSCl (2,25 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó a 50 °C durante 24 h.

Después de que se completara, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/CH_2Cl_2 (EtOAc al 0-5 %), para proporcionar 3-cloro-7-triisopropilsililoxi-tieno[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (2,04 g, rendimiento del 55,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 3: Una mezcla de 3-cloro-7-triisopropilsililoxi-tieno[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (800 mg, 1,9 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 1,00 g, 2,4 mmol), complejo de [1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (85 mg, 0,10 mmol) y K_2CO_3 (830 mg, 6,0 mmol) en un vial se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 (se repitió 3 veces), se añadieron 1,4-dioxano (7 ml) y agua (1,8 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 4 N. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se usó 7-hidroxi-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]tieno[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo en bruto directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: El 7-hidroxi-3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]tieno[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo en bruto obtenido anteriormente se

mezcló con NaOH 5 N (3 ml, 15 mmol) y MeOH (15 ml) y se calentó a 95 °C hasta que se observó la hidrólisis completa (6 h). Cuando se completó, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente con HCl 4 N a pH 3-4. El ácido carboxílico intermedio se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (10 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 60 min, después de lo cual se observó la completa descarboxilación del α-cetoácido intermedio. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-5 %) para proporcionar 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]tieno[3,2-c]piridazin-7-ol (0,64 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 439,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: A una solución de 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]tieno[3,2-c]piridazin-7-ol (204 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) se le añadió DIPEA (0,16 ml, 0,92 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido tríflico (0,09 ml, 0,53 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min, después se diluyó con agua y los productos se extrajeron con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/EtOAc (MeOH al 0-5 %) para proporcionar trifluorometanosulfonato de [3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-

il)fenil]tieno[3,2-c]piridazin-7-ilo] (0,13 g, rendimiento del 48 %) en forma de una espuma de color blanco. MS *m/z* 571,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con trifluorometanosulfonato de [3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]tieno[3,2-c]piridazin-7-ilo] (127 mg, 0,22 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidropiridina (64 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino(ferroceno]dicloropaladio (II) y (18 mg, 0,02 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron dioxano (1,2 ml) y agua (0,8 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (con NH_4OH al 2,5 %)/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 al 10 %/NH_4OH) para proporcionar 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazina (55,6 mg, rendimiento del 45 %) en forma de una espuma de color parduzco. EM *m/z* 560,5 $[M+H]^+$.

Etapa 7: A 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazina (13,8 mg, 0,025 mmol) se le añadieron HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol)

y MeOH (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después durante ~2 h a 50 °C. Después, los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se trituró con Et_2O y el sólido se filtró y se secó para producir clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]fenol (7 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

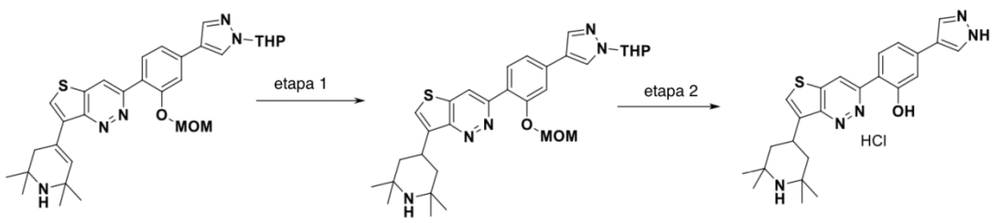
MS *m/z* 432,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,37 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,56-3,77 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (2 NH y OH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 8, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
15	MS *m/z* 376,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,41 (s a, 2H), 9,38 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 3,84-4,03 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 2H), 2,87-3,02 (m, 2H); 1H no observado (NH u OH).
18	MS *m/z* 402,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 6,3; 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 6,6; 6,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 6,6; 5,0 Hz, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 2,84-3,01 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 2H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,06-2,19 (m, 1H); 3 H no observados (2 NH y OH).
25	MS *m/z* 418,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,6; 1,9 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 12,6; 1,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 18,3, 1,9 Hz, 1H); 3 H no observados (2 NH y OH).

Ejemplo 9

Preparación del compuesto 24



Etapa 1: Una solución de 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,3-dihidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazina (50 mg, 0,089 mmol, del Ejemplo 8, etapa 6) en MeOH (3 ml) se hidrogenó en un agitador Parr sobre Pt_2O (100 mg, 0,44 mmol) durante 72 h a 344,74 kPa (50 psi) de H_2. Después, el catalizador se filtró y se lavó con MeOH. Las aguas madre se concentraron y el residuo, 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-

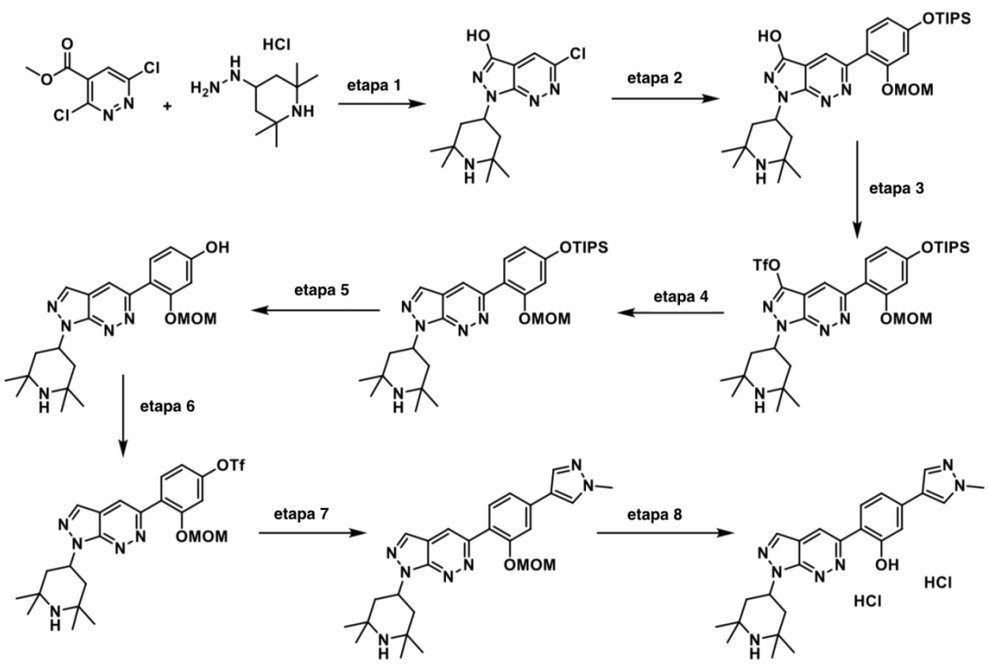
tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)tieno[3,2-c]piridazina en bruto, se tomó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Una solución de 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)tieno[3,2-c]piridazina en bruto obtenida en la etapa 1 anterior en MeOH (1 ml) se trató con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después durante ~2 h a 50 °C. Después, los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se trituró con Et_2O y el sólido se filtró y se lavó con Et_2O. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. usando el método polar (CH_3CN al 20-65 %/H_2O). Después de la concentración de las fracciones deseadas y el tratamiento del residuo con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml, 2 mmol), se obtuvo diclorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il)fenol (2,4 mg, rendimiento del 6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 434,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) d: 9,32 (s a, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,15 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 3,91-4,00 (m, 1H), 2,18 (dd, *J* = 12,3; 2,5 Hz, 2H), 1,89-2,07 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,50 (s, 6H); 1H no observado (NH u OH).

Ejemplo 10

Preparación del compuesto 98



Etapa 1: 3,6-Dicloropiridazin-4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,42 mmol), diclorhidrato de (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)hidrazina (590 mg, 2,84 mmol) y DIPEA (1,3 ml, 7,26 mmol) se mezclaron en MeOH (2 ml) y se calentaron a 70 °C durante una noche. El análisis por UPLC mostró 2 picos con la masa deseada en una relación de aproximadamente 2:3. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (del 0 % al 30 %) para proporcionar 5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (230 mg, 31 %) en forma de un sólido de color violeta oscuro y 5-cloro-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (200 mg, 13,4 %) en forma de un sólido de color parduzco-naranja.

MS *m/z* 310,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 7,84 (s, 1H), 5,24 (tt, J = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 14,2; 12,3 Hz, 2H), 2,05 (dd, *J* = 14,2; 3,8 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Etapa 2: Un matraz secado al horno se equipó con una barra

de agitación magnética y se cargó con 5-cloro-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (500 mg, 1,61 mmol), triisopropil-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]silano (775 mg, 1,78 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (121 mg, 0,16 mmol) y K_2CO_3 (451 mg, 3,23 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 5-[2-(metoximetoxi)-4-triisopropilsililoxi-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (200 mg, 21 %) en forma de un sólido de color parduzco. MS *m/z* 584,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: A una suspensión de 5-[2-(metoximetoxi)-4-triisopropilsililoxi-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (200 mg, 0,34 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadieron *N*,*N*-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (247 mg, 0,69 mmol) y Et_3N (0,15 ml, 1,03 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar

trifluorometanosulfonato de [5-[2-(metoximetoxi)-4-triisopropilsililoxi-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilo] (236 mg, 96 %) en forma de un sólido de color castaño. MS *m/z* 716,6 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una mezcla de trifluorometanosulfonato de [5-[2-(metoximetoxi)-4-triisopropilsililoxi-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilo] (236 mg, 0,33 mmol), dppf (38 mg, 0,066 mmol), [1,1'(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (49 mg, 0,066 mmol) y formiato amónico (104 mg, 1,65 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió Et_3N (0,23 ml, 1,65 mmol). La mezcla se purgó con argón y después se calentó a 60 °C durante 6 h en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 15 %) para proporcionar triisopropil-[3-(metoximetoxi)-4-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenoxi]silano (170 mg, 91 %) en forma de un sólido de color gris.

MS *m/z* 568,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,74 (tt, *J*=12,6, 3,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,06-2,33 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,35 (sept, J = 7,6 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,6 Hz, 18H); 1 H no observado (NH).

Etapa 5: A una solución de triisopropil-[3-(metoximetoxi)-4-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenoxi]silano (273 mg, 0,48 mmol) en THF (4 ml) se le añadió TBAF 1,0 M en THF (0,53 mmol, 0,53 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 3-(metoximetoxi)-4-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol (101 mg, 51 %) en forma de un sólido transparente. MS *m/z* 412,4 $[M+H]^+$.

Etapa 6: A una suspensión de 3-(metoximetoxi)-4-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol (101 mg, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadieron *N*,*N*-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (133 mg, 0,37 mmol) y Et_3N (0,104 ml, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por UPLC mostró la completa conversión. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc del 20 al 100 %) para proporcionar trifluorometanosulfonato de [3-(metoximetoxi)-4-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenilo] (121 mg, 91 %) en forma de un sólido transparente.

MS *m/z* 544,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,79 (tt, *J* = 12,6; 3,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,39 (t, J = 13,6 Hz, 2H),

2,28 (dd, *J*=13,6, 3,8 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,50 (s, 6H); 1 H no observado (NH).

Etapa 7: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con trifluorometanosulfonato de [3-(metoximetoxi)-4-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenilo] (51 mg, 0,094 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (23 mg, 0,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7 mg, 0,009 mmol) y K_2CO_3 (26 mg, 0,19 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 5-[2-(metoximetoxi)-4-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazina (40 mg, 89 %) en forma de un sólido de color naranja. MS *m/z* 476,5 $[M+H]^+$.

Etapa 8: A una solución de 5-[2-(metoximetoxi)-4-(1-metilpirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazina (40 mg, 0,084 mmol) en 1 ml de CH_2Cl_2 y 2 gotas de MeOH se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (42 µl, 0,17 mmol) y la reacción se agitó durante 5 h hasta que el análisis por UPLC mostró el consumo completo del

material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trituró en Et_2O y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó adicionalmente con éter dietílico y se secó para proporcionar diclorhidrato de 5-(1-metilpirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol (32 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 432,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,74 (tt, *J*=12,6, 4,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,52 (t, *J*=13,8 Hz, 2H), 2,44 (dd, *J*=13,8, 4,0 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,62 (s, 6H); 2 NH no observados (NH y OH).

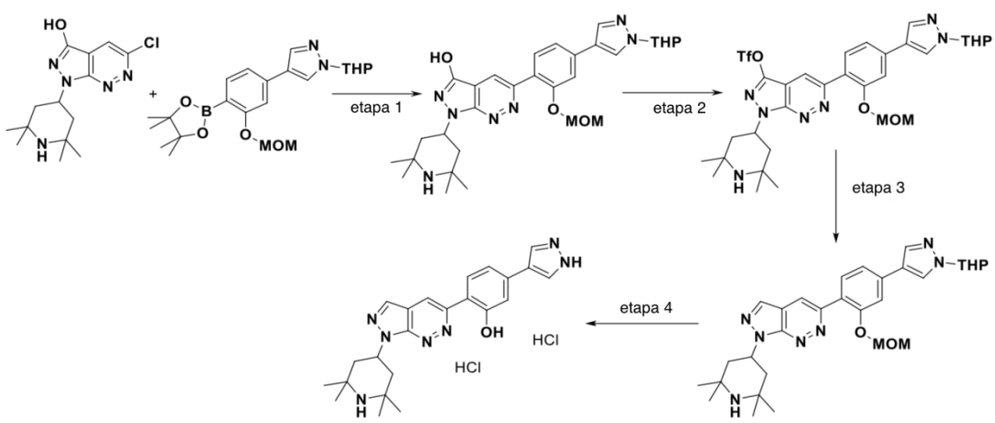
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 10, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
21	MS *m/z* 362,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,52 (tt, *J* = 10,4; 4,4 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,43 (td, J=12,3, 3,2 Hz, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 2,46-2,55 (m, 2H); 3 H no observados (2 NH y OH).
102	MS *m/z* 435,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,84 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,78 (tt, J = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,51 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 2,40 (dd, *J* = 13,7; 3,4 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,60 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

148	MS *m/z* 450,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,81 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77-7,86 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 5,56-5,72 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,42 (t, *J*=13,4 Hz, 2H), 2,28 (dd, *J*=13,4, 2,8 Hz, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,50 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
161	MS *m/z* 436,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,81 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86-8,07 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,61-5,74 (m, 1H), 1,98-2,18 (m, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 3 H no observados (2 NH y OH).

Ejemplo 11

Preparación del compuesto 22



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 5-cloro-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (186 mg, 0,60 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 298,5 mg, 0,72 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (45 mg, 0,06 mmol) y K_2CO_3 (252 mg, 1,80 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se

concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %) para proporcionar 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-[3,4-c]piridazin-3-ol (229 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS *m/z* 562,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 5-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ol (229 mg, 0,41 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió *N*,*N*-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (294 mg, 0,82 mmol) y Et_3N (0,17 ml, 1,22 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-25 %) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilo (166 mg, 59 %) en forma de un sólido transparente.

MS *m/z* 694,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (acetona-d_6) δ: 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1H), 5,73 (tt, *J*=12,3, 4,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J*=9,8, 2,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,15-2,27 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 6H),

1,45-1,52 (m, 4H), 1,37 (s, 6H), 1 H no observado (NH).

Etapa 3: A una solución de trifluorometanosulfonato de 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-3-ilo (166 mg, 0,24 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,048 mmol), dppf (27 mg, 0,048 mmol) y Et_3N (0,17 ml, 1,2 mmol) en THF seco (0,5 ml) se añadió formiato de amonio (77 mg, 1,2 mmol). La mezcla se purgó con argón y se calentó a 60 °C durante 2,5 h en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 20 %) para proporcionar 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazina (115 mg, 88 %) en forma de una espuma transparente. MS *m/z* 546,5 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazina (115 mg, 0,21 mmol) en 1 ml de CH_2Cl_2 y 1 gota de MeOH se añadió HCl 4 N en dioxano (0,11 ml, 0,44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido de color amarillo que precipitó se recogió por filtración al vacío, se aclaró con CH_2Cl_2, Et_2O y se secó para producir clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il)fenol (78 mg, 89 %) en forma de

un sólido de color amarillo:

MS *m/z* 418,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,75 (tt, *J*=12,0, 4,1 Hz, 1H), 2,53 (t, *J*=14,2 Hz, 2H), 2,46 (dd, *J*=14,2, 4,1 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3 H no observados (2 NH y OH).

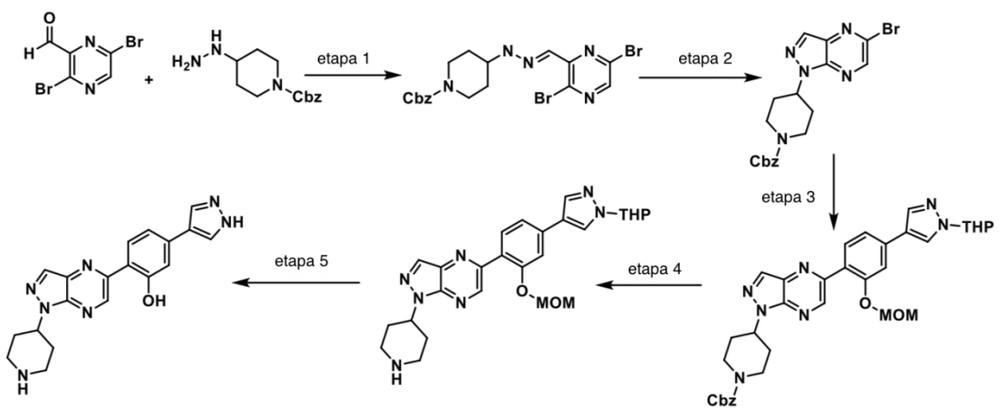
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 11, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
165	MS *m/z* 429,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,90 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d a, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,61-5,75 (m, 1H), 1,94-2,16 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
166	MS *m/z* 429,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,31 (s a, 1H), 9,01-9,10 (m, 2H), 8,92 (d a, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17-8,31 (m, 2H), 7,56 (s a, 2H), 5,71-5,88 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 1,77 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
167	MS *m/z* 430,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19 (s, 1H), 9,16 (s a, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 5,76-5,89 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 2H), 2,42 (dd a, J = 13,6, 3,2 Hz, 2H), 1,77 (s, 6H), 1,61 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
169	MS *m/z* 432,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,93-8,05 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35-7,54 (m, 2H), 6,65-6,78 (m, 1H), 5,54-5,83 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,12-2,46 (m, 4H), 1,61 (s a, 6H), 1,44 (s a, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

174	MS *m/z* 419,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,77-8,95 (m, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,01-8,14 (m, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,55-7,78 (m, 2H), 5,58-5,73 (m, 1H), 1,94-2,22 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).

Ejemplo 12

Preparación del compuesto 19



Etapa 1: 3,6-Dibromopirazin-2-carbaldehído (340 mg, 1,28 mmol) y diclorhidrato de 4-hidrazinopiperidin-1-carboxilato de bencilo (412 mg, 1,28 mmol) se mezclaron en DMF (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc del 0 % al 30 %) para proporcionar 4-[(2E)-2-[(3,6-dibromopirazin-2-il)metileno]hidrazino]piperidin-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 496,0, 498,0, 500,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (acetona-d_6) δ: 8,27-8,33 (m, 1H), 8,17 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,64-3,74 (m, 1H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,49-1,64 (m, 2H).

Etapa 2: Una solución de 4-[(2*E*)-2-[(3,6-dibromopirazin-2-il)metileno]hidrazino]piperidin-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 1,11 mmol) en CH_3CN (2 ml) se calentó en un microondas a 200 °C durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/CH_2Cl_2 (EtOAc del 0 % al 60 %) para proporcionar 4-(5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (78 mg, 16 %). MS *m/z* 416,0, 418,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 4-(5-bromopirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (78 mg, 0,19 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 93 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (14 mg, 0,019 mmol) y K_2CO_3 (78 mg, 0,56 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/CFLCE2Cl2 (EtOAc al 0-60 %) para proporcionar 4-(5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (69 mg, 59 %) en forma de un sólido de color parduzco. MS *m/z* 624,3 $[M+H]^+$;

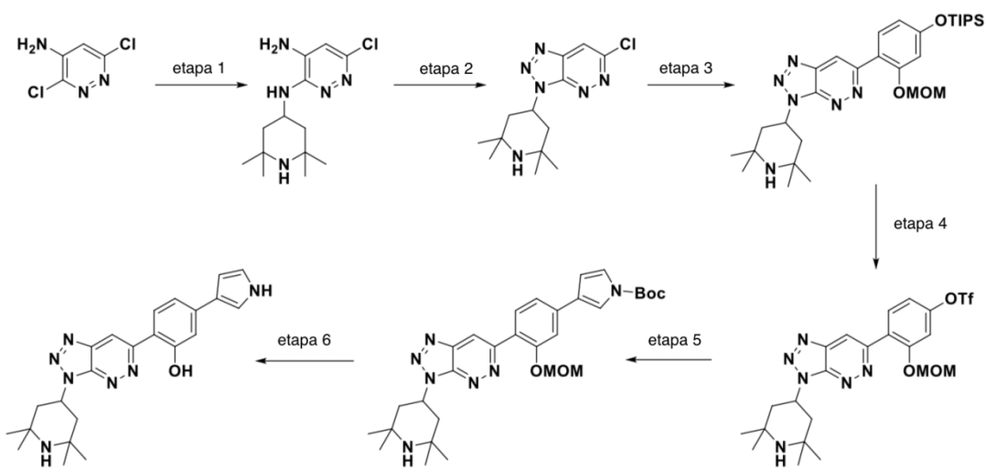
Etapa 4: A una solución de 4-[5-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo (69 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (10 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm de H_2 durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %). Se obtuvo 5-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-b]pirazina (15 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 490,4 $[M+H]^+$;

Etapa 5: A una solución de 5-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-b]pirazina (15 mg, 0,031 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml, con una gota de MeOH) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 µl, 0,06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O (3 X) y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-[1-(4-piperidil)pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (8 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 362,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,68 (s a, 1H), 10,09 (s a, 1H), 9,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,8; 1,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,18-5,28 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,17-3,39 (m, 2H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,14-2,31 (m, 2H).

Ejemplo 13

Preparación del compuesto 80



Etapa 1: A una suspensión de 3,6-dicloropiridazin-4-amina (2,0 g, 12,2 mmol) en 1-decanol (3,5 ml) se le añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina (2,3 ml, 1,1 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 ml, 1,4 equiv.) en un tubo con tapón a rosca cerrado herméticamente de 60 ml. La reacción se agitó a 150 °C durante 72 h, después de lo cual la mezcla de reacción parcialmente solidificada se transfirió a un matraz de fondo redondo con la ayuda de metanol. Los componentes orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite pegajoso, que se aclaró con hexanos para retirar el 1-decanol (esto puede conducir a la solidificación). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH (con NH_4OH al 2,5 %)/CH_2Cl_2 (MeOH del 5 al 30 %/NH_4OH). El primer compuesto en eluir fue el material de partida sin reaccionar 3,6-dicloropiridazin-4-amina. Después, se eluyó una mezcla de 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,4-diamina y 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,5-diamina (coeluyeron), seguido de N3,N6-bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,4,6-triamina. La cromatografía en columna generalmente da como resultado un rendimiento del 50-60 % de 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,4-diamina y 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,5-diamina

(relación 2:1). La mezcla de 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazina-3,4-diamina y 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazina-3,5-diamina (2,7 g, 77 %) obtenida después de la cromatografía se usó en la siguiente etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de una mezcla de 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina y 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,5-diamina (2, 7 g, 9,5 mmol) en AcOH (8 ml) se le añadió $NaNO_2$ (1,3 g, 19 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió lentamente mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que alcanzó pH ~ 7. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para producir 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (1,22 g, 43 %) en forma de un sólido de color parduzco:

MS *m/z* 295,8 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ: 8,56 (s, 1H), 5,76 (tt, *J*=12,6, 4,1 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J*=12,6, 4,1 Hz, 2H), 2,23 (t, *J*=12,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,32 (s, 6H).

Etapa 3: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (1,11 g, 3,77 mmol), triisopropil(3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]silano (1,81 g, 4,15 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (138 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (1,56 g, 11,31 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (18 ml) y agua (4 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida, para proporcionar 6-(2-(metoximetoxi)-4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en bruto (1,67 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución de 6-(2-(metoximetoxi)-4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (1,67 g, 2,94 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF 1,0 M en THF (3,1 ml, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h hasta que el análisis por TLC mostró el consumo completo del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 10-80 %) para producir 3-(metoximetoxi)-4-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol (985 mg, 81 %) en forma de un aceite de color castaño. A una solución de 3-(metoximetoxi)-4-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-

6-il)fenol (985 mg, 2,39 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le añadieron *N,N*-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (1,71 g, 4,78 mmol) y Et_3N (1,0 ml, 7,2 mmol). La reacción se agitó durante 5 h hasta que el análisis por UPLC mostró la conversión completa. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-60 %) para dar trifluorometanosulfonato de 3-(metoximetoxi)-4-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenilo (20 mg, 71 %).

MS *m/z* 545,6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (acetona-d_6) δ: 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,67 (tt, *J*=11,2, 5,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,04-2,27 (m, 4H), 1,36 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1H no observado (NH).

Etapa 5: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con trifluorometanosulfonato de [3-(metoximetoxi)-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenilo] (50 mg, 0,092 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (32 mg, 0,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7 mg, 0,009 mmol) y K_2CO_3 (26 mg, 0,18 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (18 ml) y agua (4 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se

concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 3-[3-(metoximetoxi)-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil]pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 78 %) en forma de un sólido de color naranja. MS *m/z* 562,3 $[M+H]^+$.

Etapa 6: A una solución de 3-[3-(metoximetoxi)-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil]pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,071 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) más 2 gotas de MeOH se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (36 µl). La reacción se agitó durante 5 h hasta que el análisis por UPLC mostró el consumo completo del material de partida. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (con NH_4OH al 2,5 %) (MeOH del 5 al 30 %/NH_4OH) para proporcionar 5-(1*H*-pirrol-3-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol (22 mg, 74 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS *m/z* 418,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,00 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,8; 1,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 2,8; 1,6 Hz, 1H), 5,89 (tt, *J* = 10,4; 5,5 Hz, 1H), 2,47-2,68 (m, 4H), 1,72 (s, 6H), 1,57 (s, 6H); 3 H no observados (2 NH y OH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 13, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos

en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

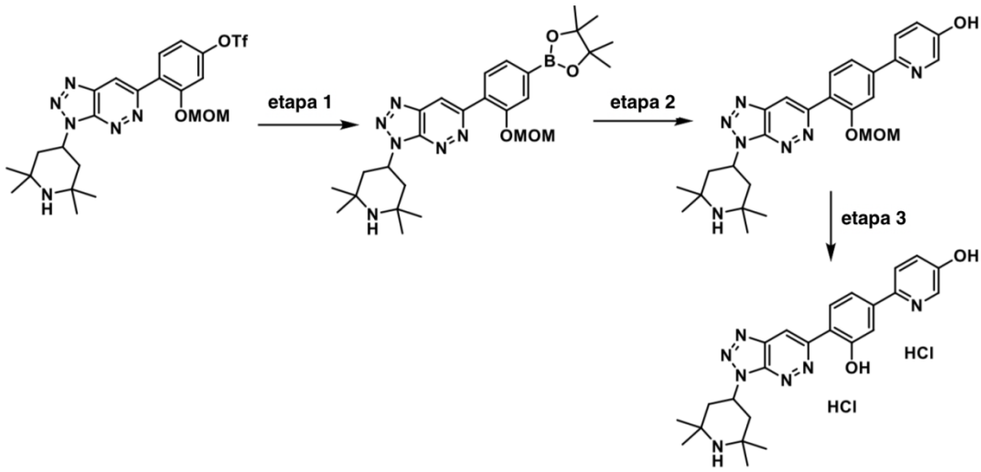
Comp.	Datos
37	MS *m/z* 460,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,15 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 6,9; 2,2 Hz, 1H), 5,99 (tt, *J* = 10,4; 4,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
38	MS *m/z* 445,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,17 (s, 1H), 8,97-9,06 (m, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,80-6,96 (m, 2H), 5,93 (tt, *J* = 12,0; 4,4 Hz, 1H), 2,53-2,67 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,53 (s, 6H); 1H no observado (NH).
39	MS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,8; 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (tt, *J* = 12,3; 4,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,56-2,76 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2 H no observados (NH y OH).
46	MS *m/z* 447,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (tt, *J* = 10,1; 6,3 Hz, 1H), 4,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,55-2,76 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 1,55 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2 H no observados (NH y OH).
47	MS *m/z* 461,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,03 (s, 1H), 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,82 (tt, *J* = 12,3; 4,6 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23-2,45 (m, 4H), 1,95 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,38 (s, 6H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2 H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
48	MS *m/z* 419,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,15 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,97 (tt, J = 12,1, 4,7 Hz, 1H), 2,59-2,76 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H), 3 H no observados (2 NH y OH).
50	MS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95-8,06 (m, 1H), 7,21-7,37 (m, 2H), 6,72-6,81 (m, 1H), 5,99 (tt, *J* = 11,3; 5,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,59-2,76 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
51	MS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,20 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,98 (tt, *J* = 10,7; 5,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,59-2,78 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 2 H no observados (NH y OH).
65	MS *m/z* 430,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 2,52-2,68 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
66	MS *m/z* 430,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,82 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 8,38 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 8,24 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 5,88-6,02 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 4H), 1,68 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
69	MS *m/z* 436,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,17 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (tt, *J* = 11,0; 5,7 Hz, 1H), 2,61-2,74 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2 H no observados (NH y OH).
71	MS *m/z* 469,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,97 (tt, *J* = 10,1; 6,3 Hz, 1H), 2,56-2,73 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2H no observados (NH y OH).
77	MS *m/z* 460,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,22 (s, 1H), 8,40 (d, *J*= 6,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*= 6,3; 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 5,97-6,02 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,62-2,78 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
93	MS *m/z* 446,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,17 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 5,89-6,05 (m, 1H), 2,58-2,76 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (NH y 2 OH).

Ejemplo 14

Preparación del compuesto 67



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con trifluorometanosulfonato de [3-(metoximetoxi)-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenilo] (preparado en el ejemplo 13, etapa 4, 60 mg, 0,11 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (35 mg, 0,14 mmol), complejo de dicloruro de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (5 mg, 0,006 mmol) y acetato potásico (33 mg, 0,33 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadió 1,4-dioxano (1 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 90 minutos, después de lo cual el análisis por UPLC mostró la completa conversión en el producto borilado. El producto en bruto se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: A 6-(2-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en bruto (~0,11 mmol) se le añadieron 6-bromopiridin-3-ol (25 mg, 0,14 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (9 mg, 0,011 mmol) y K_2CO_3 acuoso 2 M (141 µl, 0,282 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 5 min, y después calentó a 85 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CFLCE2Cl2 (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 6-[3-(metoximetoxi)-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil]piridin-3-ol (37,5 mg, 68 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS *m/z* 490,3 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Se disolvió 6-[3-(metoximetoxi)-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil]piridin-3-ol (37,5 mg, 0,077 mmol) en 1 ml de metanol, después se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró, se trituró con MeOH al 20 %/éter y el precipitado resultante se filtró para proporcionar diclorhidrato de 6-[3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil]piridin-3-ol (31 mg, 78 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

MS *m/z* 446,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,23 (s, 1H),

8,36 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J*= 9,1; 2,8 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 5,95-6,04 (m, 1H), 2,62-2,77 (m, 4H), 1,75 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (NH y 2 OH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 14, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
60	MS *m/z* 431,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,23 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,79-8,00 (m, 2H), 5,95-6,02 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
61	MS *m/z* 430,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,25 (s, 1H), 8,91 (d, *J*= 5,4 Hz, 1H), 8,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 2,59-2,79 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,66 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
68	MS *m/z* 447,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,15 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,13-8,19 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 5,92-6,04 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 3 H no observados (NH y 2 OH).
73	MS *m/z* 444,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,23 (s, 1H), 8,75 (d, *J*= 6,3 Hz, 1H), 8,32-8,37 (m, 2H), 8,26 (dd, *J*= 6,1; 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 5,98-6,02 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,64-2,75 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
74	MS *m/z* 498,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,18 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 5,0; 1,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 5,89-6,05 (m, 1H), 2,57-2,79 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
75	MS *m/z* 431,5 $[M+H]^+$^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,42 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,97-9,03 (m, 1H), 8,35 (dd, *J*= 6,0; 1,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (dd, *J*= 8,2; 1,9 Hz, 1H), 5,98-6,02 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
76	MS *m/z* 431,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,96 (dd, *J*= 2,4; 1,1 Hz, 1H), 9,57 (dd, *J*= 6,0; 0,9 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,71 (dd, *J*= 5,8; 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 5,98-6,02 (m, 1H), 2,57-2,78 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
78	MS *m/z* 431,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,24 (s, 1H), 9,20 (s, 3H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,68 (tt, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,21 (dd, *J* = 12,5; 3,4 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,19 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
79	MS *m/z* 447,5 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,12 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 5,74-5,90 (m, 1H), 2,27-2,44 (m, 4H), 1,52 (s, 6H), 1,36 (s, 6H); 3 H no observados (2 OH y NH).
84	MS *m/z* 473,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,67 (tt, *J* = 12,5; 3,9 Hz, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,20 (dd, *J* = 12,5; 3,9 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,28-1,42 (m, 6H), 1,18 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
85	MS *m/z* 470,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 4,9; 1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 5,69 (tt, *J* = 12,2; 3,7 Hz, 1H), 2,22 (dd, *J* = 12,2; 3,7 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,20 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
86	MS *m/z* 486,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,13 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24-7,42 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 7,3; 2,0 Hz, 1H), 5,64-5,82 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,08-2,33 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 0,98-1,07 (m, 2H), 0,83-0,95 (m, 2H); 2 H no observados (NH y OH).
88	MS *m/z* 469,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,69 (s a, 2H), 9,18 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,2; 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 5,68 (tt, *J* = 13,0; 3,9 Hz, 1H), 2,21 (dd, *J* = 12,5; 3,7 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,19 (s, 6H).
89	MS *m/z* 435,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,94-9,13 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=1,9 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,76-5,96 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,48 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
90	MS *m/z* 469,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) d: 11,64 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,12-8,24 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,3; 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,1; 1,9 Hz, 1H), 5,75 (tt, *J* = 12,5; 4,0 Hz, 1H), 2,17-2,36 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).
91	MS *m/z* 419,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,64 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,3; 1,9 Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 5,67 (tt, *J* = 12,2; 3,7 Hz, 1H), 2,20 (dd, *J* = 12,2; 3,7 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
95	MS *m/z* 419,5 $[M+H]^+$, ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,10 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 5,92-6,03 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
96	MS *m/z* 436,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,16 (s, 1H), 8,16-8,29 (m, 1H), 7,96-8,07, (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 5,84-6,06 (m, 1H), 2,67 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 1,77 (s, 6H), 1,62 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
99	MS *m/z* 445,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,50 (s a, 2H), 9,12 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 2H), 6,81 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,60-5,77 (m, 1H), 2,20 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,19 (s, 6H).
100	MS *m/z* 473,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,17 (s, 1H), 8,08-8,22 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,1; 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,67 (tt, *J*=12,2, 3,7 Hz, 1H), 3,10 (s, 6H), 2,20 (dd, *J* = 12,2; 3,7 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
101	MS *m/z* 448,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,13 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,1; 5,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,69 (tt, *J* = 12,2; 4,2 Hz, 1H), 2,21 (dd, *J* = 12,2; 4,2 Hz, 2H), 2,12 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,19 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
103	MS *m/z* 496,7 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,14 (s, 1H), 8,62 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,71 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 7,21-7,58 (m, 1H), 5,69-5,72 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,23 (s, 6H); 1 H no observado (NH u OH).
104	MS *m/z* 459,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,13 (s, 1H), 8,15 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 6,81 (dd, *J*= 5,2; 1,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 5,63-5,72 (m, 1H), 2,83 (d, *J*= 4,8 Hz, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

Comp.	Datos
106	MS *m/z* 437,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 5,93-6,01 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 3H no observados (1 OH y 2 NH).
107	MS *m/z* 436,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,58 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=10,2, 3,2 Hz, 2H), 5,90-6,04 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2H no observados (1 OH y 1 NH).
108	MS *m/z* 433,6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,41-9,58 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,23-8,37 (m, 1H), 8,8 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 5,83-5,95 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); 1H no observado (NH u OH).
109	MS *m/z* 444,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,17 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 5,65-5,83 (m, 1H), 2,11-2,34 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); 3H no observados (2 NH y OH).
110	MS *m/z* 461,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,16 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 5,95-6,02 (m, 1H), 2,65-2,71 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2H no observados (OH y NH).
111	MS *m/z* 420,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,10 (s, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*= 8,4; 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 5,68-5,71 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).
112	MS *m/z* 420,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,13 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*= 8,4; 1,6 Hz, 1H), 5,66-5,69 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 4H), 1,36 (s, 6H), 1,19 (s, 6H); 3 H no observados (2NH y OH).
113	MS *m/z* 461,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,14 (s, 1H), 8,89 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*= 8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 5,64-5,71 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,07-2,22 (m, 4H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
114	MS *m/z* 496,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,15 (s, 1H), 8,32 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,78 (m, 1H), 7,57 (dd, *J*= 5,5; 1,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,32 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 5,99 (tt, *J* = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 2,63 - 2,75 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
115	MS *m/z* 419,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,27 (s, 1H), 11,59 (m, 1H), 9,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,76 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 2H), 5,61-5,70 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 4H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); 1 H no observado (NH u OH).
116	MS *m/z* 437,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,53 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,87-6,00 (m, 1H), 2,57 (d, *J*=7,6 Hz, 4H), 1,70 (s, 6H), 1,55 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
118	MS *m/z* 469,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,22 (s, 1H), 8,52 (d, *J*= 6,1 Hz, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 7,83 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*= 6,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,13 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 5,96 -6,05 (m, 1H), 2,64 - 2,76 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (2NH y OH).
119	MS *m/z* 461,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,24 (s, 1H), 8,70 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J*= 8,2; 1,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H), 6,00 (tt, *J* = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 2,61 - 2,77 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
120	MS *m/z* 420,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19-9,22 (m, 1H), 9,12-9,15 (m, 1H), 8,91-8,95 (m, 1H), 8,14 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=14,2, 8,4 Hz, 2H), 5,94-6,02 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
121	MS *m/z* 451,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,09 (s, 1H), 8,09 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,77-7,89 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,91-6,02 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,59-2,70 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
122	MS *m/z* 465,6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,04 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 5,74-5,88 (m, 1H), 4,20 (c, *J* =7,2 Hz, 2H), 2,24-2,41 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,50 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,40 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
123	MS *m/z* 474,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,21 (s, 1H), 8,38 (d, *J*= 6,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 5,99 (tt, *J* = 10,7, 5,6 Hz, 1H), 4,65 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2 H no observados (NH y OH).
124	MS *m/z* 475,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,23 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,36 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,74 (m, 3H), 5,98 - 6,02 (m, 1H), 4,71-4,79 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 - 2,79 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H), 1,54 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 2 H no observados (NH y OH).
125	MS *m/z* 470,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,17 (s, 1H), 9,01 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*= 4,9 Hz, 2H), 8,23 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*= 7,3; 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J*= 8,2; 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 5,98 (ddd, J = 16,3, 10,2, 6,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,76 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
126	MS *m/z* 470,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,21 (s, 1H), 9,14 (d, *J*= 7,0 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,27 - 8,35 (m, 2H), 7,97 (dd, *J*= 7,0; 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 6,00 (tt, *J* = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,64 -2,75 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H), 2 H no observados (NH y OH).
127	MS *m/z* 467,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,12 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,28-7,44 (m, 2H), 5,89-6,05 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 3H), 2,63-2,71 (m, 4H), 1,76-1,80 (s, 6H), 1,59-1,66 (s, 6H); 1H no observado (NH u OH).
128	MS *m/z* 447,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,17 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*= 8,2; 1,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,99 (tt, J = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,77 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 3 H no observados (2NH y OH).

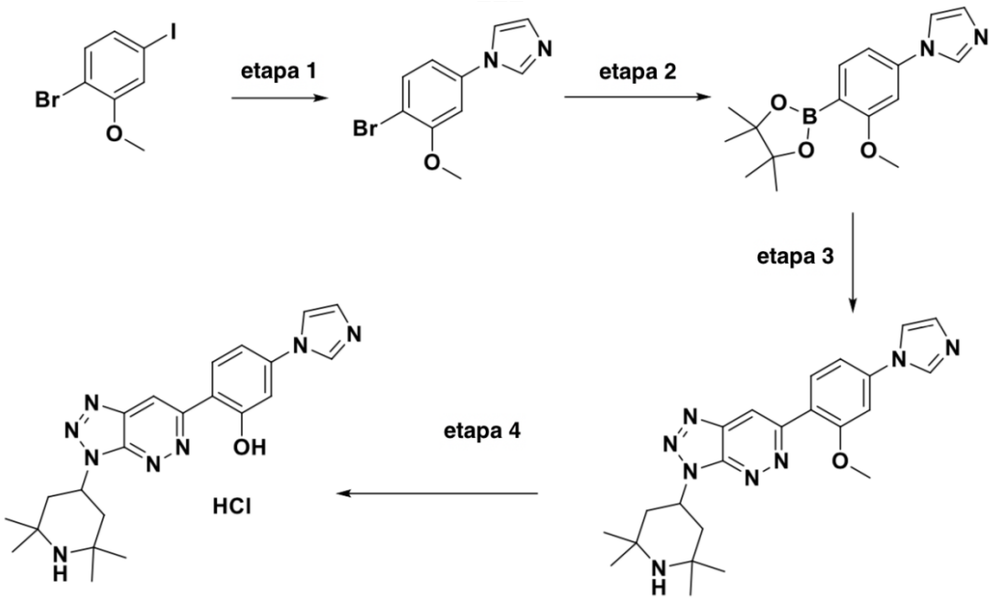
Comp.	Datos
129	MS *m/z* 453,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,08 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 2H), 5,86-5,99 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 4H), 1,71 (s, 6H), 1,56 (s, 6H); 3H no observados (2 NH y OH).
130	MS *m/z* 451,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,00-9,11 (m, 1H), 8,07-8,07 (m, 1H), 8,07-8,08 (m, 1H), 8,04-8,10 s, 1H), 7,97 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,93-7,99 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 5,67-5,94 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,28-2,42 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (s, 6H); 1 H no observado (NH u OH).
131	MS *m/z* 449,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,06 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,39 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 5,90-6,01 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,62-2,74 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3H no observados (2 NH y OH).
132	MS *m/z* 458,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,06-9,15 (m, 1H), 8,11-8,23 (m, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 5,78-5,93 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 3H), 2,39-2,53 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,44 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
133	MS *m/z* 450,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,20 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,94-6,05 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
134	MS *m/z* 437,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,16 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 5,87-5,97 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,51 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
135	MS *m/z* 488,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,15 (s, 1H), 8,21 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (d, *J*= 12,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 - 6,02 (m, 1H), 2,63 - 2,76 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 3 H no observados (2NH y OH).
137	MS *m/z* 497,4, 499,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,3, 1,6 Hz, 1H), 5,92-6,01 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3H no observados (2NH y OH).

Comp.	Datos
138	MS *m/z* 434,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 5,92-6,03 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 3H), 2,66-2,71 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
139	MS *m/z* 487,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,09 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 2,40-2,53 (m, 4H), 1,57-1,66 (m, 6H), 1,42-1,50 (m, 6H); 3H no observados (NH y OH).
142	MS *m/z* 470,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,12-9,15 (m, 3H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1H), 5,83-5,95 (m, 1H), 2,23-2,69 (m, 4H), 1,63 (s, 6H), 1,49 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
145	MS *m/z* 471,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,65 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,23 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,64 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 5,92 (s a, 1H), 2,56 - 2,72 (m, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H); 1H no observado (NH u OH).
146	MS *m/z* 471,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,89 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,59 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J*= 8,2; 2,1 Hz, 1H), 6,00 (tt, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 2,62 - 2,76 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (2NH y OH).
147	MS *m/z* 471,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,18 (s, 1H), 8,48 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J*= 8,2; 1,8 Hz, 1H), 5,99 (tt, *J* = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,61 - 2,76 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (2NH y OH).
150	MS *m/z* 450,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,51 (s a, 2H), 9,27 (d, *J*= 12,8 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,23 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*= 7,9; 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 5,92 (tt, *J* = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,52-2,66 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,54 (s, 6H).
151	MS *m/z* 434,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,09-9,13 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 5,91-6,05 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).

Comp.	Datos
152	MS *m/z* 471,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,56 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 7,77-7,86 (m, 2H), 5,83-5,91 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=2,9 Hz, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,42 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
153	MS *m/z* 451,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,14 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=1,5 Hz, 2H), 5,82-5,90 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,39 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).
154	MS *m/z* 468,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (1:1 de $CDCl_3$: metanol-d_4) δ: 8,88 (s, 1H), 7,95 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*= 8,2; 1,8 Hz, 1H), 5,66-5,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,26-2,34 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,32 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
158	MS *m/z* 434,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,89 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 5,76 (tt, *J*=12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,39 (dd, *J*=13,1, 4,0 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,47 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
159	MS *m/z* 462,6 $[M+H]^+$, ^1H RMN (metanol-d_4) d: 9,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,92-8,46 (m, 3H), 5,89-6,08 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,54-2,79 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
160	MS *m/z* 470,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,18 (s, 1H), 8,23-8,28 (m, 2H), 8,14 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,2 Hz, 3H), 5,94-6,03 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 4H), 1,79 (s, 6H); 1,63 (s, 6H), 2H no observados (NH y OH).
162	MS *m/z* 470,4 $[M+H]^+$ ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,25-9,29 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 5,80-5,85 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,39 (s, 6H); 2H no observados (NH y OH).

Ejemplo 15

Preparación del compuesto 70



Etapa 1: Una mezcla de imidazol (0,1 g, 1,47 mmol), 1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno (0,5 g, 1,6 mmol), 2-(2-piridil)benzoimidazol (58,0 mg, 0,3 mmol), carbonato de cesio (1,2 g, 3,66 mmol) y yoduro de cobre (I) (56 mg 0,29 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (EtOAc al 0-80 %) para proporcionar 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-1*H*-imidazol (0,25 g, 62 %).

MS *m/z* 253,3, 255,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,19 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 2: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 1-(4-bromo-3-metoxifenil)-*1H*-imidazol (127,0 mg, 0,5 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (254,0 mg, 1,0 mmol), complejo de

dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (38,0 mg, 0,05 mmol) y acetato potásico (200,0 mg, 2,0 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadió dioxano (1 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 90 min, después de lo cual el análisis por UPLC mostró la completa conversión en el producto borilado. La mezcla en bruto se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: A la mezcla en bruto de la reacción anterior se le añadieron complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (38,0 mg, 0,05 mmol) y 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 100,0 mg, 0,34 mmol). El tubo se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadió K_2CO_3 acuoso 2,0 M (0,75 ml, 1,5 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2CH_2 (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 6-(4-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (85 mg, 39 %). MS *m/z* 433,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 6-(4-(1*H*-imidazol-1-il)-2-metoxifenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-

[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (50 mg, 0,115 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió BBr_3 1 M en $CH2Cl_2$ (0,6 ml, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (3 ml) y la reacción se agitó durante 3 h más. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (con NH_4OH al 2,5 %) (MeOH del 0 % al 30 %/NH_4OH) para proporcionar 5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol (33 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 419,4 $[M+H]^+$; RMN ^1H (metanol-d_4) δ: 9,08 (s, 1H), 8,25 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,72-5,87 (m, 1H), 2,24-2,40 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,35 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 15, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

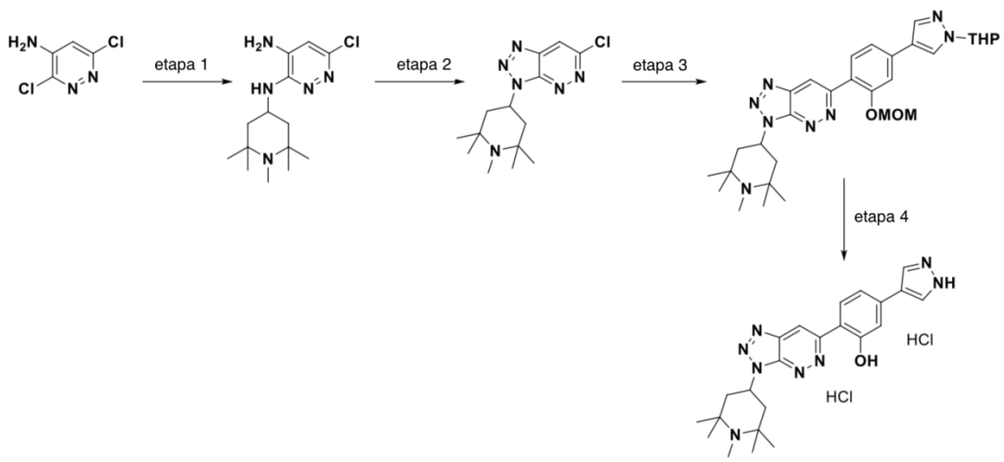
Comp.	**Datos**
63	MS *m/z* 420,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 5,75-5,91 (m, 1H), 2,30-2,47 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,40 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).

Comp.	Datos
64	MS *m/z* 420,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,17 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 5,93-6,03 (m, 1H), 2,67 (s, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
72	MS *m/z* 420,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 5,77-5,87 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,36 (s, 6H); 2 H no observados (OH y NH).
143	MS *m/z* 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,05 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,14 (d, *J*= 11,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*= 12,8 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*= 8,1; 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*= 8,4; 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 5,92 (tt, *J* = 12,2, 4,0 Hz, 1H), 4,02-4,16 (m, 1H), 2,52-2,66 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).
144	MS *m/z* 433,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,50 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,33 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (s a, 2H), 5,93-6,05 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 4H), 2,45-2,54 (m, 3H), 1,80 (s, 6H), 1,67 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
149	MS *m/z* 447,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19 (s, 1H), 8,34 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 5,95-6,05 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,43 (d, *J*= 1,2 Hz, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 N no observados (NH y OH).
155	MS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,18 (s, 1H), 8,28 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,27 (sext, J = 2,1 Hz, 2H), 6,52-6,55 (m, 1H), 5,99 (sept, J = 5,5 Hz, 1H), 2,64-2,75 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
156	MS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,70 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,92-9,04 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*= 8,5; 2,1 Hz, 1H), 5,89-5,97 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).

Comp.	Datos
157	MS *m/z* 433,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,14 (s, 1H), 8,23 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (dd, *J*= 10,7; 2,1 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 5,97 (tt, *J* = 10,4, 5,8 Hz, 1H), 2,64-2,75 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 16

Preparación del compuesto 52



Etapa 1: Una mezcla de 3,6-dicloropiridazin-4-amina (1,0 g, 6,0 mmol), 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-amina (1,0 g, 6,1 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 9,1 mmol) en decanol (10 ml) se calentó a 150 °C durante 7 días. El disolvente se retiró pasando aire y el residuo se purificó usando cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 NH_4OH al 2,5 % (MeOH del 0 % al 30 %/NH_4OH) para proporcionar una mezcla de 6-cloro-N3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)piridazina-3,5-diamina y 6-cloro-N3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)piridazina-3,4-diamina (0,85 g, 47 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución de 6-cloro-N3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina, preparada

anteriormente (0,85 g, 2,9 mmol, ~59 % pura), en AcOH (4 ml) se le añadió $NaNO_2$ (0,50 g, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de bicarbonato sódico acuoso saturado hasta pH ≈ 7. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH al 0-20 %) para producir 6-cloro-3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (375 g, 43 %) en forma de un sólido de color castaño. MS *m/z* 309,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con [6-cloro-3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (72 mg, 0,23 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 116 mg, 0,28 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (17 mg, 0,023 mmol) y K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 6-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-

il)fenil)-3-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (75 mg, 57 %). MS *m/z* 561,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 6-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (61 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,14 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. EL precipitado formado durante ese tiempo se recogió por filtración, se lavó con CH_2Cl_2(3 X), y se secó para proporcionar diclorhidrato de 2-[3-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (41 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 433,3 $[M+H]^+$; RMN ^1H (metanol-d_4) δ: 9,13 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,95 (tt, *J* = 12,9; 3,5 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 2,77 (dd, *J* = 14,2; 3,5 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,70 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

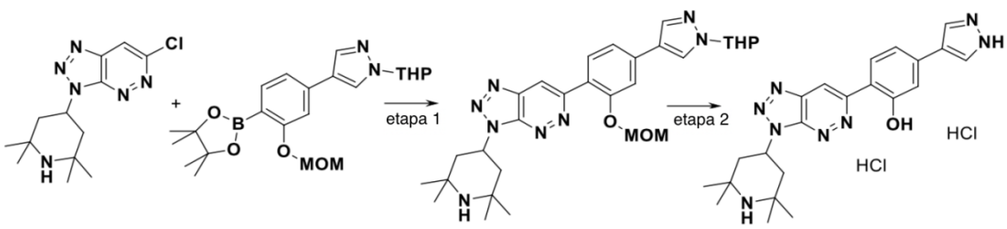
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 16, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
56	MS *m/z* 391,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,09 (s, 1H), 8,37 (s a, 2H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,70-5,90 (m, 1H), 3,57-3,64 (m, 2H), 2,70 (s a, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); 3 H no observados (OH y 2 NH).

57	MS *m/z* 417,6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,09 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,92 (m, 1H), 2,76 (dd, *J* = 13,6; 12,6 Hz, 2H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,50 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H); 3 H no observados (OH y 2 NH).

Ejemplo 17

Preparación del compuesto 7



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 75 mg, 0,25 mmol), 4-(3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 150 mg, 0,36 mmol) y complejo de [1,1'(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (25 mg, 0,029 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y K_2CO_3 acuoso 2,0 M (0,3 ml, 0,60 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h.

La reacción se enfrió a temperatura ambiente (2 ml), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-

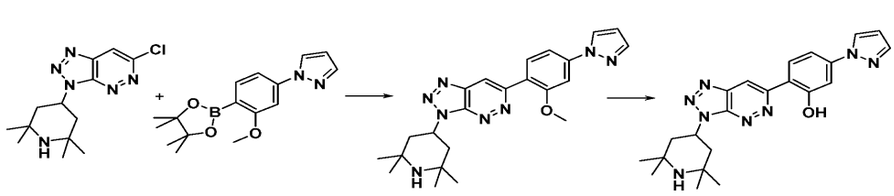
20 %) para proporcionar 6-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (125 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 547,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 6-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (125 mg, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido de color amarillo que precipitó se recogió por filtración al vacío, se lavó con CH_2Cl_2 y Et_2O y se secó para producir diclorhidrato de 5-(1H-pirazol-4-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol (95 mg, 91 %).

MS *m/z* 419,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,97 (tt, *J* = 11,0; 5,4 Hz, 1H), 2,62-2,74 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,64 (s, 6H); 3 H no observados (2NH y OH).

Ejemplo 18

Preparación del compuesto 34



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 6-cloro-3-(2,2,6,6-

tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 50 mg, 0,17 mmol), 1-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol (61 mg, 0,20 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (13 mg, 0,17 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol).

El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron dioxano (4 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para proporcionar 6-(2-metoxi-4-pirazol-1-il-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (55 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 433,5 $[M+H]^+$.

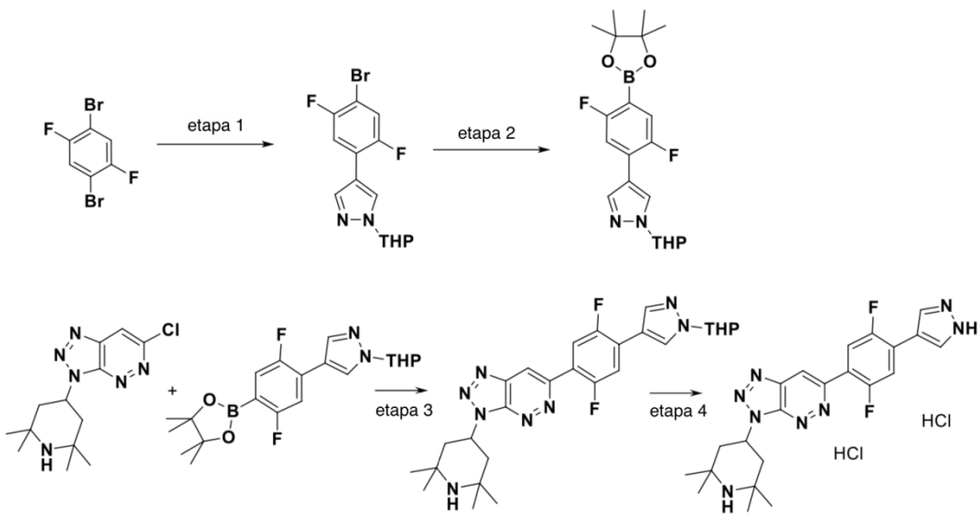
Etapa 2: A una solución de 6-(2-metoxi-4-pirazol-1-il-fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (55 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió BBr_3 1 M en CH2Cl_2 (0,64 ml, 0,64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual, el análisis por UPLC mostró el consumo completo del material de partida. La reacción se interrumpió con MeOH (10 ml), se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (NH_4OH al 2,5 %) (MeOH del 0 % al 30 %/NH_4OH) para proporcionar 5-pirazol-1-il-2-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-

piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol (38 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 419,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,18 (s, 1H), 8,97-9,07 (m, 1H), 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11-8,17 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7; 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 2,4; 1,7 Hz, 1H), 5,93 (tt, *J* = 12,3; 4,1 Hz, 1H), 2,52-2,65 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 19

Preparación del compuesto 14



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (3,2 g, 12 mmol), 1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (2,95 g, 10,6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (430 mg, 0,50 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (50 ml) y K_2CO_3 acuoso 2,0 M (15 ml, 30 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua,

y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (1,51 g, 42 %) en forma de un aceite de color pardo. MS *m/z* 343,0, 345,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (200 mg, 0,23 mmol), Se añadieron 4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (1,51 g, 4,40 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,90 g, 11,4 mmol) y KOAc (1,73 g, 17,6 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (22 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 5-50 %) para proporcionar 4-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (1,54 g, 89 %) en forma de un sólido de color parduzco.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 10,7; 4,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 9,5; 5,7 Hz, 1H), 5,38-5,51 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 3H), 1,66-1,79 (m, 3H), 1,39 (s, 12H).

Etapa 3: Un tubo de reacción secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 75 mg, 0,25 mmol), 4-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (199 mg, 0,51 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (25 mg, 0,029 mmol). El tubo se cerró herméticamente con un tapón a rosca de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y K_2CO_3 acuoso 2,0 M (0,3 ml, 0,6 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 6-[2,5-difluoro-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (96 mg, 72 %) en forma de un sólido de color pardo. MS *m/z* 523,4 $[M+H]^+$;

Etapa 4: A una solución de 6-[2,5-difluoro-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (96 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido de color amarillo que precipitó se recogió por filtración al vacío, se aclaró con CH_2Cl_2 y Et_2O y se secó para producir diclorhidrato de 6-(2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina.

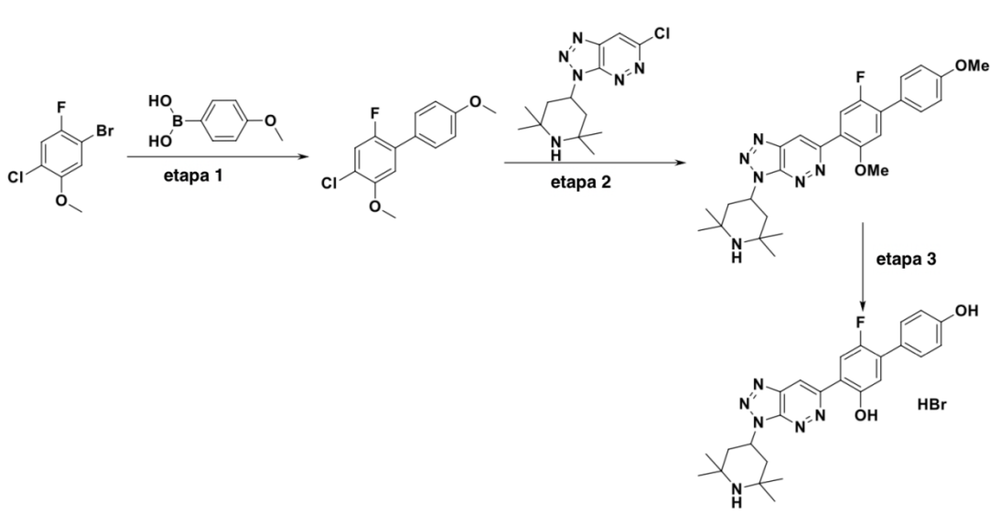
MS *m/z* 439,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,56 (d, *J*=15,8 Hz, 1H), 8,97 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=12,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70-7,91 (m, 1H), 5,93 (tt, *J*=12,9, 4,1 Hz, 1H), 2,59-2,67 (m, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,56 (s, 6H), 2 H no observados (2 NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 19, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
13	MS *m/z* 439,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,64 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,92-7,99 (m, 1H), 5,93 (tt, *J* = 12,3; 3,8 Hz, 1H), 2,58-2,65 (m, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,56 (s, 6H); 2 H no observados (2 NH).
58	MS *m/z* 435,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,02 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,97 (tt, J = 11,7, 4,7 Hz, 1H), 2,60-2,77 (m, 4H), 1,79 (s, 6H), 1,66 (s, 6H); 4 H no observados (2 NH y 2 OH).

Ejemplo 20

Preparación del compuesto 53



Etapa 1: Un matraz secado al horno equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-benceno (100 mg, 0,42 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (69,8 mg, 0,46 mmol) y complejo de [1,1'(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (17,1 mg, 0,021 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (1,0 ml) y K_2CO_3 acuoso 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-10 %) para producir 1-cloro-5-fluoro-2-metoxi-4-(4-metoxifenil)benceno (89,2 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS *m/z* 267,8 $[M+H]^+$; RMN ^1H (CDCl) δ: 7,39 (dd, *J*= 8,8; 1,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 2: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 1-cloro-5-fluoro-2-metoxi-4-(4-metoxifenil)benceno (56 mg, 0,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (66,6 mg, 0,26 mmol), acetato de potasio (61,8 mg, 0,63 mmol), y cloro(2-diciclohexilfosfinoo-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (8,3 mg, 0,011 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se

recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadió 1,4-dioxano (1,4 ml) y la reacción se calentó a 120 °C durante 64 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió K_2CO_3 ac. 1 M (0,7 ml, 0,7 mmol) seguido de 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 40,9 mg, 0,14 mmol) y complejo de 1,1'(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) con diclorometano (8,6 mg, 0,011 mmol). La mezcla se purgó con argón y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %) para producir 6-[5-fluoro-2-metoxi-4-(4-metoxifenil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (28,5 mg, 29 %). MS *m/z* 491,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Se combinó 6-[5-fluoro-2-metoxi-4-(4-metoxifenil)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (28,5 mg, 0,058 mmol) con diclorometano (2 ml) y BBr_3 1 N en diclorometano (0,6 ml, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH (3x2) y se secó al vacío para producir bromhidrato de 6-fluoro-4-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3,4'-diol en forma de un sólido de color blanquecino (11,3 mg, 36 %).

MS *m/z* 463,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,22 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,95 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 11,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*= 8,5; 1,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 5,94 (tt, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1H), 2,59 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 2,54 (d, *J*= 10,1 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).

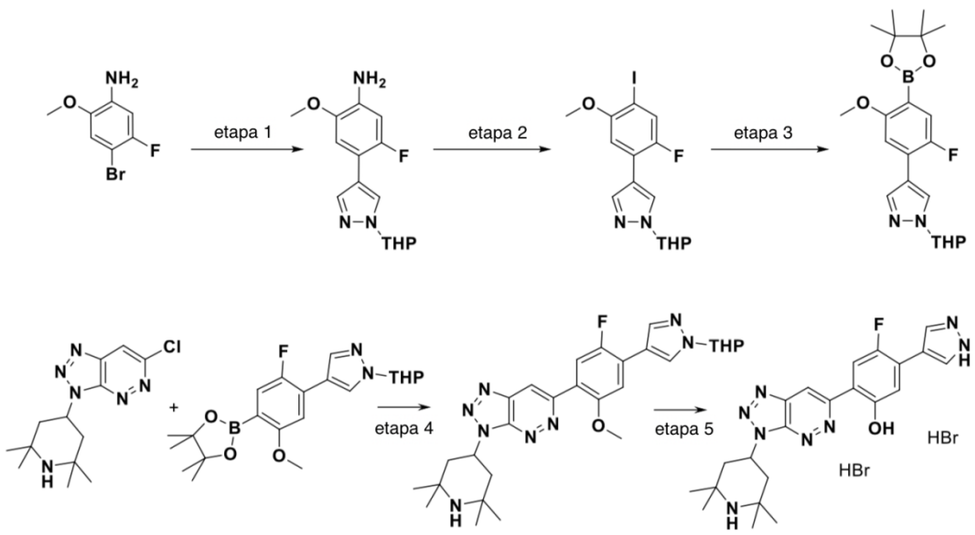
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 20, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
33	MS *m/z* 437,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,13-10,31 (m, 1H), 9,55-9,70 (m, 1H), 8,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,32-8,42 (m, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,70 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,91 (tt, *J* = 12,3; 3,8 Hz, 1H), 2,56-2,70 (m, 4H), 1,67 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).
55	MS m/z 478,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,18 (s, 1H), 8,03 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,22 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (dt, *J* = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 5,99 (tt, *J* = 11,3, 5,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3 H), 2,63-2,71 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).
59	MS *m/z* 437,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,04 - 7,18 (m, 2H), 5,99 (tt, *J* = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,74 (m, 4H), 1,78 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3 H no observados (2 NH y OH).
62	MS *m/z* 451,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,51 (s a, 2H), 9,48 (d, *J*= 12,3 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,31 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*= 12,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (d, *J*= 6,9 Hz, 1H), 5,91 (tt, *J* = 12,6, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,59 (d, *J*= 12,9 Hz, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,55 (s, 6H).

Comp.	Datos
87	MS *m/z* 448,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,26 (s, 1H), 8,96-9,03 (m, 2H), 8,44 (dd, *J* = 6,9; 1,3 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,01 (tt, *J* = 10,7; 5,5 Hz, 1H), 2,63-2,73 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 21

Preparación del compuesto 35



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó 4-bromo-5-fluoro-2-metoxi-anilina (1,0 g, 4,5 mmol), 1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,6 g, 5,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (340 mg, 0,45 mmol) y K_2CO_3 (1,9 g, 14 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-60 %) para proporcionar 5-fluoro-2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)anilina (1,25 g,

94 %) en forma de un aceite incoloro. MS *m/z* 292,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una suspensión bien agitada de 5-fluoro-2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)anilina (1,25 g, 4,29 mmol) en THF (40 ml) en una corriente de nitrógeno se le añadieron secuencialmente CsI (1,67 g, 6,44 mmol), I2 (1,09 g, 4,29 mmol), CuI (0,41 g, 2,15 mmol) y tBuONO (1,33 ml, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 65-70 °C durante 6 h. Después de enfriar en un baño de hielo-agua, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con diclorometano (500 ml), se lavó con hidróxido de amonio ac. al 30 % (150 ml), tiosulfato sódico (300 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-80 %) para proporcionar 4-(2-fluoro-4-yodo-5-metoxi-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (0,92 g, 53 %) en forma de un sólido de color parduzco. MS *m/z* 403,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 4-(2-fluoro-4-yodo-5-metoxi-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (0,92 g, 2,23 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (171 mg, 0,23 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,17 g, 4,57 mmol) KOAc (0,68 g, 6,85 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (0,745 g, 81 %) en forma de un aceite transparente. MS *m/z* 403,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Un tubo de reacción secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 98 mg, 0,33 mmol), 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (267 mg, 0,66 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (50 mg, 0,066 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol). El tubo se cerró herméticamente con un tapón a rosca de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 % al 25 %) para proporcionar 6-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (150 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* 535,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Se disolvió 6-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,2,6,6-

tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (80 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml) y se trató con BBr_3 1 N en diclorometano (0,74 ml, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en MeOH, el sólido resultante se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para producir dibromhidrato de 4-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol (33 mg, 41 %) en forma de un sólido de color naranja:

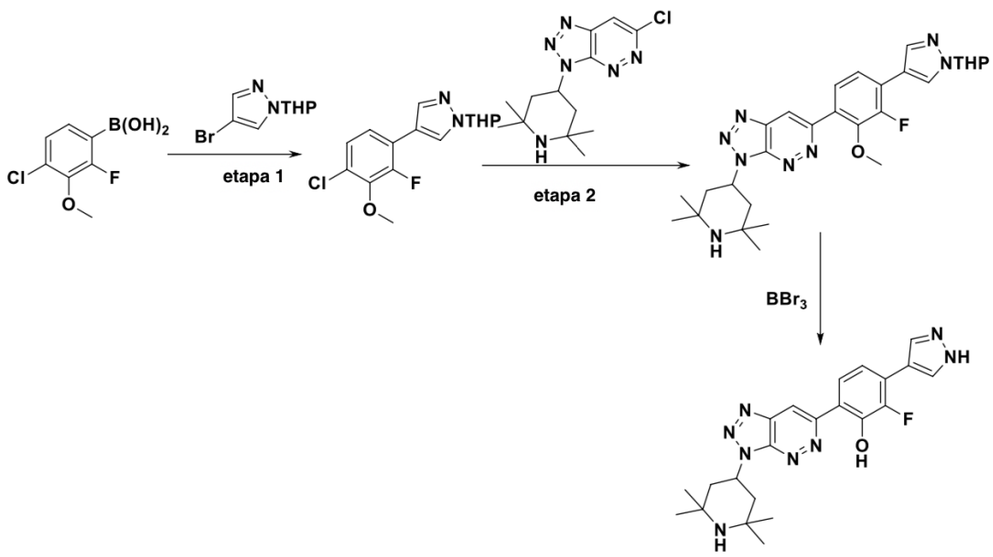
MS *m/z* 437,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,51 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,92-9,03 (m, 1H), 8,07-8,16 (m, 2H), 8,03 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,93 (tt, *J* = 12,3; 4,8 Hz, 1H), 2,53-2,63 (m, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,52 (s, 6H); 1H no observado (NH u OH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 21, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
83	MS *m/z* 453,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,98 (tt, J = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,61-2,79 (m, 4H), 1,80 (s, 6H), 1,66 (s, 6H); 3 H no observados (2 NH y OH).

Ejemplo 22

Preparación del compuesto 54



Etapa 1: Se combinó ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)borónico (200 mg, 0,98 mmol) con 4-bromo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (271 mg, 1,17 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (80,0 mg, 0,098 mmol), seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,0 ml) y K_2CO_3 acuoso 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos para producir 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (165,7 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

MS *m/z* 311,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,93 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,13 (dd, *J*= 8,5; 7,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*= 8,5; 1,3 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J*= 9,0; 3,0 Hz, 1H), 4,02 (d, *J*= 9,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (td, *J*= 11,2, 2,8 Hz, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Se combinó 4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (48,0 mg, 0,15 mmol) con bis(pinacolato)diboro (49,0 mg, 0,19 mmol), acetato potásico (45,5 mg, 0,46 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2')]paladio (II) (5,6 mg, 0,008 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió K_2CO_3 acuoso 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol), 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 30,0 mg, 0,102 mmol) y complejo de [1,1'(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (4,2 mg, 0,008 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 6 h. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-30 % en CH_2Cl_2 para producir 6-[3-fluoro-2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (10,6 mg, 20 %). MS *m/z* 535,5 $[M+H]^+$.

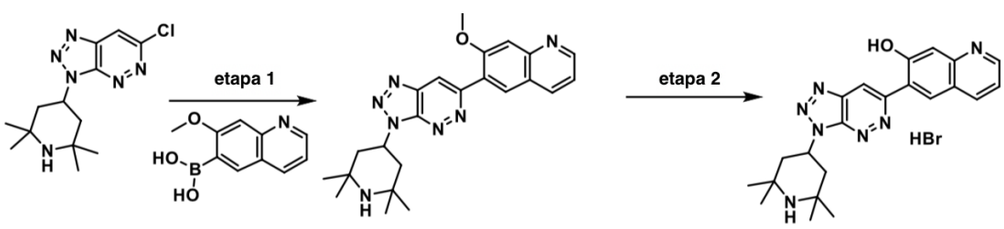
Etapa 3: Se combinó 6-[3-fluoro-2-metoxi-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (11 mg, 0,02 mmol) con diclorometano (0,5 ml) y BBr_3 1 N en diclorometano (0,10 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió metanol (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-30 % en CH_2Cl_2 y después se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa sobre gel de sílice C18, eluyendo con MeCN al 10-100 % en H_2O, para proporcionar diclorhidrato de 2-fluoro-3-(1*H*-pirazol-4-il)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol (1,1 mg, 11 %).

MS *m/z* 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,11 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,90 (dd, *J*= 8,5; 1,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*= 8,2; 6,9 Hz, 1H), 5,88-5,95 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 4H), 1,71 (s, 6H), 1,56 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 23

Preparación del compuesto 81



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 85 mg, 0,29 mmol), ácido (7-metoxi-6-quinolil)borónico (70 mg, 0,35 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (22 mg, 0,029 mmol) y K_2CO_3 (811 mg, 0,58 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C

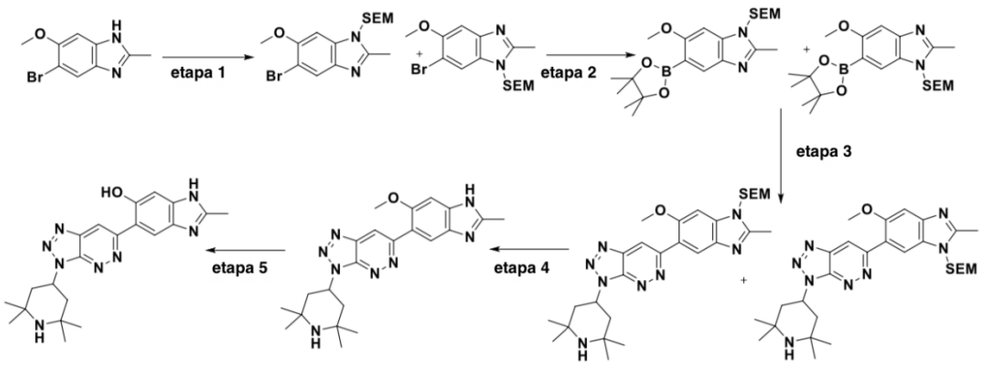
durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH del 0 % al 30 %) para proporcionar 7-metoxi-6-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)quinolona (110 mg, 91 %) en forma de un sólido de color castaño. MS *m/z* 418,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Se disolvió 7-metoxi-6-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)quinolona (110 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió gota a gota BBr3 1 N en diclorometano (1,3 ml, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió metanol (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró en Et_2O y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con CH_2Cl_2, Et_2O y se secó para producir bromhidrato de 6-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)quinolin-7-ol (97 mg, 76 %) en forma de un sólido de color naranja.

MS *m/z* 404,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,21-9,25 (m, 2H), 9,11 (dd, *J* = 5,7; 1,3 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2; 5,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,00-6,08 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 4H), 1,81 (s, 6H), 1,66 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 24

Preparación del compuesto 97



Etapa 1: A una solución de 5-bromo-6-metoxi-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (360 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (90 mg, 2,25 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después se añadió SEMCl (400 µl, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la mezcla se inactivó con hielo-agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 2 % al 5 %) para obtener la mezcla de 5-bromo-6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol y (5-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)bromonio en forma de un aceite de color pardo (416 mg, 75 %). MS *m/z* 371 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol y (5-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)bromonio (370 mg, 1 mmol), B2(pin)$_2$ (280 mg, 1,1 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (73 mg, 0,1 mmol) y KOAc (196 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N2 durante 3 h. La solución se concentró para dar

una mezcla en bruto de 6-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 2-(5-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-io, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: Una mezcla del 6-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 2-(5-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1-io en bruto anterior (150 mg, 0,51 mmol), 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el Ejemplo 13, etapa 2, 147 mg, 0,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0,1 mmol) y K_2CO_3 (178 mg, 1,3 mmol en 1,4-dioxano-H_2O (4 ml, 3/1, v/v) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH (MeOH del 0 % al 5 %) para dar una mezcla de 6-(6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina y 6-(5-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en forma de un aceite de color pardo (220 mg, 79 %). MS *m/z* 551 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de una mezcla de 6-(6-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-

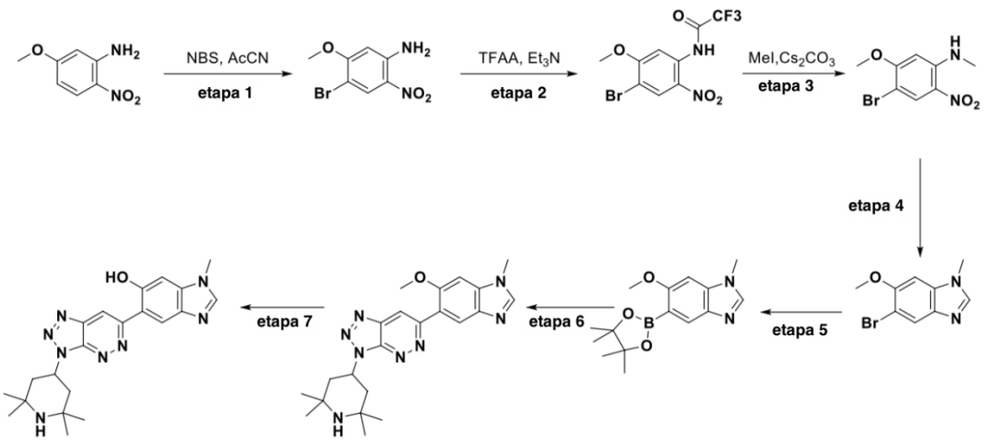
5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina y 6-(5-metoxi-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (220 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió TFA (912 mg, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar 6-(6-metoxi-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (151 mg, 90 %). MS *m/z* 421 $[M+H]^+$.

Etapa 5: A una solución de 6-(6-metoxi-2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (150 mg, 0,36 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió BBr_3 1,0 M en CH2Cl_2 (3 ml, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se interrumpió con MeOH (5 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (con NH_4OH al 2,5 %), se filtró, se concentró y se purificó por HPLC prep. para obtener 2-metil-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)1*H*-benzo[d]imidazol-6-ol en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 21 %).

MS *m/z* 407,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ 9,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,39 -2,24 (m, 4H), 2,18 (s, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 25

Preparación del compuesto 92



Etapa 1: Se disolvieron 5-metoxi-2-nitroanilina (7,2 g, 43 mmol) y NBS (7,5 g, 43 mmol) en acetonitrilo (70 ml) y se enfriaron a 0 °C. Después, a la mezcla se le añadió gota a gota TLA (3,2 ml, 43 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de NaOH 2,5 M. El precipitado formado se recristalizó en metanol para dar 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina en forma de un sólido de color amarillo (9,65 g, 82 %). MS *m/z* 247, 249 $[M+H]^+$

Etapa 2: A una solución de 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina (4,92 g, 20 mmol) y TEA (5,6 ml, 40 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió TLAA (5,6 ml, 40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró para dar un intermedio en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc del 4 % al 10 %) para obtener *N*(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido de color amarillo (4,5 g, 66 %). MS *m/z* 343.345 $[M+H]^+$.

Etapa 3: A una solución de *N*-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,42 g, 10 mmol) y

Cs_2CO3 (9,78 g, 3 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió MeI (3,8 ml, 25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaOH 1 M (10 ml) y la reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar 4-bromo-5-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina en forma de un aceite de color amarillo sin purificación adicional (2,34 g, 90 %). MS *m/z* 261,263 $[M+Na]^+$.

Etapa 4: Una mezcla de 4-bromo-5-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (2,0 g, 7,7 mmol) y Fe (4,3 g, 77 mmol) en ácido fórmico (20 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró y después se repartió entre EtOAc y H_2O.

La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,63 g, 88 %).

RMN ^1H (400 MHz,) δ 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 5: Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (240 mg, 1 mmol), $B2(pin)_2$ (280 mg, 1,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0,1 mmol) y KOAc (196 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 horas. La solución se filtró a través de Celite y se concentró para dar el 6-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol en bruto sin purificación para la siguiente etapa. MS *m/z* 289

$[M+H]^+$.

Etapa 6: Una mezcla del 6-metoxi-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol en bruto anterior, 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 200 mg, 0,68 mmol), Pd (dppf)Cl_2 (50 mg, 0,068 mmol) y K_2CO_3 (188 mg, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 % al 5 %) para dar 6-(6-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en forma de un aceite de color pardo (228 mg, 80 %). MS *m/z* 421 $[M+H]^+$.

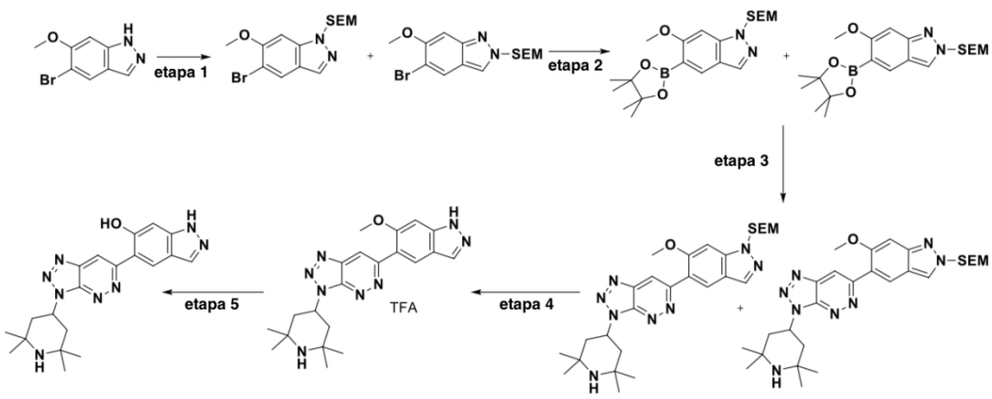
Etapa 7: A una solución de 6-(6-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió BBr_3 1 M en CH2Cl_2 (3 ml, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (con NH_4OH al 2,5 %), se filtró y se concentró y se purificó por TLC prep. eluyendo con CH_2Cl/MeOH al 30 % (con NH_4OH al 2,5 %) para obtener 1-metil-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-ol, en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 50 %).

MS *m/z* 407,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,95 (s, 1H),

8,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,74 (tt, *J*=11,0, 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,10-2,39 (m, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 26

Preparación del compuesto 94



Etapa 1: A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol (250 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (66 mg, 1,65 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después se añadió SEMCl (300 µl, 1,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se interrumpió con hielo-agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 % al 3 %) para dar una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol y 5-bromo-6-metoxi-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-indazol en forma de un aceite de color pardo (315 mg, 80 %). MS *m/z* 357.359 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol y 5-bromo-6-metoxi-2-

((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-indazol (300 mg, 0,84 mmol), B2(pin)$_2$ (235 mg, 0,924 mmol), Pd(dppf)Cl$_2$ (61 mg, 0,084 mmol) y KOAc (165 mg, 1,68 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N2 durante 3 h. La solución se concentró para dar una mezcla en bruto de 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol y 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-indazol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 405 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol y 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*-indazol, 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 170 mg, 0,58 mmol), Pd(dppf)Cl$_2$ (42 mg, 0,058 mmol) y K_2CO_3 (199 mg, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano-H_2O (4 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N2 durante 3 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 % al 3 % MeOH) para obtener una mezcla de 6-(6-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina y 6-(6-metoxi-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*- indazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en forma de un aceite de color pardo (217 mg, 70 %). EM *m/z* 537 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 6-(6-metoxi-1-((2-

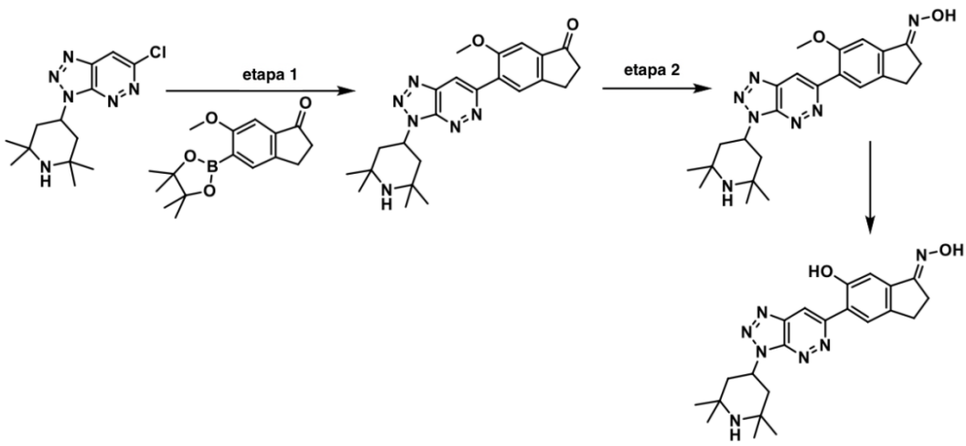
(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina y 6-(6-metoxi-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2*H*- indazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (217 mg, 0,4 mmol) en **CH_2Cl_2** (1 ml) se le añadió TLA (912 mg, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar la sal del ácido trifluoroacético de 6-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (150 mg, 90 %). MS *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Etapa 5: A una solución de 6-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (150 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió BBr_3 1 N en CH_2Cl_2 (3 ml, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (con NH_4OH al 2,5 %), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC prep. eluyendo con CH_2Cl/MeOH al 30 % (con NH_4OH al 2,5 %) para obtener 5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-1*H*-indazol-6-ol en forma de un sólido de color amarillo (70 mg, 48 %).

MS *m/z* 393,8 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,79 (s a, 1H), 11,00 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,58-5,87 (m, 1H), 2,17-2,35 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); 1 H no observado (NH).

Ejemplo 27

Preparación del compuesto 82



Etapa 1: Una mezcla de 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (1,04 g, 3,6 mmol), 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 13, etapa 2, 882 mg, 3 mmol), Pd (dppf)Cl_2 (220 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 al 5 %) para proporcionar 6-metoxi-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en forma de un sólido de color naranja-amarillo (1 g, 79 %).

MS *m/z* 421 $[M+H]^+$; RMN ^1H (CDCl) δ 8,75 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,40 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,26 - 3,13 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 2H), 2,28 (d, *J*= 7,3 Hz, 4H), 1,27 (d, *J* = 21,2 Hz, 12H).

Etapa 2: Una mezcla de 6-metoxi-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-

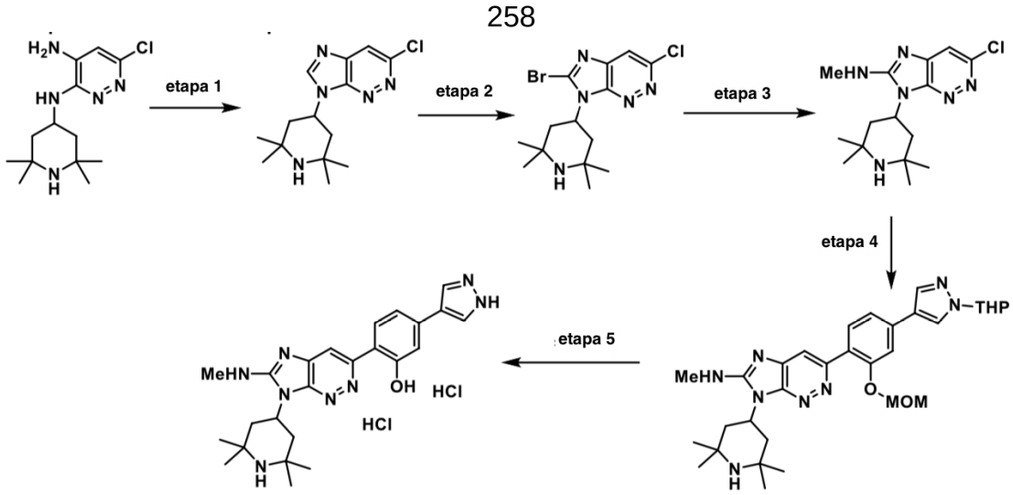
6-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (210 mg, 0,5 mmol), $NH_2OH \cdot HCI$ (69 mg, 1 mmol) y Et_3N (0,17 ml, 1,25 mmol) en EtOH (4 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para proporcionar 6-metoxi-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona oxima en forma de un sólido de color blanco (174 mg, 80 %). MS *m/z* 436 $[M+H]^+$;

Etapa 3: A una solución de 6-metoxi-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona oxima (66 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió BBr_3 1 M en $CH2Cl_2$ (2 ml, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se interrumpió con MeOH (5 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (con NH_4OH al 2,5 %), se filtró, se concentró y después se purificó por HPLC prep. para proporcionar 6-hidroxi-5-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona oxima en forma de un sólido de color amarillo (33 mg, 52 %).

MS *m/z* 421,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,93-11,19 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,67 (tt, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,91-3,08 (m, 2H), 2,74-2,91 (m, 2H), 2,20 (dd, *J* = 12,1; 3,3 Hz, 2H), 2,11 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); 1 H no observado (NH u OH).

Ejemplo 28

Preparación del compuesto 42



Etapa 1: Una mezcla de 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (preparada en el ejemplo 13, etapa 1, 200 mg, 0,35 mmol) en ortoformiato de trietilo (8 ml) y HCl ac. 4 N (1 gota) se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con MeOH para proporcionar una solución transparente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (NH_4OH al 2,5 %)/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 al 20 %/NH_4OH) para proporcionar 3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (144 mg, 70 %) en forma de un aceite transparente que solidificó a alto vacío. MS *m/z* 294,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una suspensión de 3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (95 mg, 0,32 mmol) en $CHCl_3$ (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (178 mg, 0,98 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (con NH_4OH al 2,5 %)/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 al 10 %/NH_4OH) para proporcionar 6-bromo-3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (80 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: A una solución de 6-bromo-3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (25 mg, 0,07 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió metilamina 8 M en MeOH (63 µl, 0,5 mmol). La reacción se agitó a 50 °C hasta que se obtuvo la completa conversión del material de partida. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (con NH_4OH al 2,5 %)/CH_2Cl_2 (MeOH del 0 al 30 %/NH_4OH) para proporcionar 3-cloro-*N*-metil-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-amina (20 mg, 65 %) en forma de un sólido transparente. MS *m/z* 323,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Una mezcla de 3-cloro-*N*-metil-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-amina (20 mg, 0,062 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino(ferroceno]dicloropaladio (II) (3,3 mg, 0,004 mmol) y 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 32 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se purgó con argón durante 10 min. Después, se añadió una solución de carbonato potásico (15 mg, 0,11 mmol) en agua (0,2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un pequeño lecho de Celite (lavando con MeOH al 20 %/CH_2Cl_2). La solución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0 - 20 %) para proporcionar 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil]-*N*-metil-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-amina (17 mg, 68 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS *m/z* 575,4 $[M+H]^+$.

Etapa 5: A 3-[2-(metoximetoxi)-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)fenil] -2V -metil-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-amina (17 mg, 0,03 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y después se filtró para recoger el precipitado sólido. El sólido se lavó adicionalmente con éter dietílico y se secó para proporcionar diclorhidrato de 2-[6-(metilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol en forma de un sólido de color amarillo (12,6 mg, 60 %).

MS *m/z* 447,9 $[M+H]^+$; RMN ^1H (metanol-d_4) δ: 8,79 (s, 1H), 8,50-8,62 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,26-5,41 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,32-2,49 (m, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 4 H no observados (3 NH y OH).

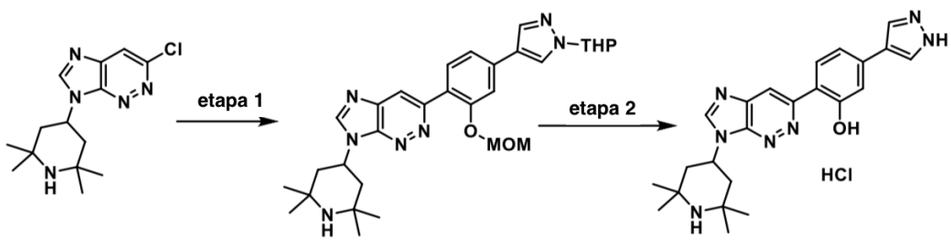
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 28, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
9	MS *m/z* 434,4 $[M+H]^+$, ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,15 (s a, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6; 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,96-5,07 (m, 1H), 2,71 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,18 (dd, *J*=13,6, 3,5 Hz, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,58 (s, 6H); 4 H no observados (2 OH y 2 NH).
40	MS *m/z* 448,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,13 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,55 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 5,40-5,51 (m, 1H), 4,79 (s, 3H), 2,54-2,70 (m, 4H), 1,73 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 3 H no observados (2 NH y OH).

49	MS *m/z* 461,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 8,78 (s, 1H), 8,28-8,36 (m, 2H), 7,34-7,50 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 5,25-5,41 (m, 1H), 4,11-4,15 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,51-2,65 (m, 2H), 2,33-2,49 (m, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,38-1,41 (t, J = 6,0 Hz, 3H); 4 H no observados (3 NH y OH).

Ejemplo 29

Preparación del compuesto 3



Etapa 1: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina (preparada en el ejemplo 29, etapa 1, 60 mg, 0,15 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,015 mmol) y 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 75 mg, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (46 mg, 0,45 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,4 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para proporcionar 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-

il)-7*H*-[4,5-c]piridazina (60 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS *m/z* 546,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Se disolvió 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina (35 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 1 ml de metanol. Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (500 µl, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró, se trituró con MeOH al 20 %/éter y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il)fenol (25 mg, 86 %).

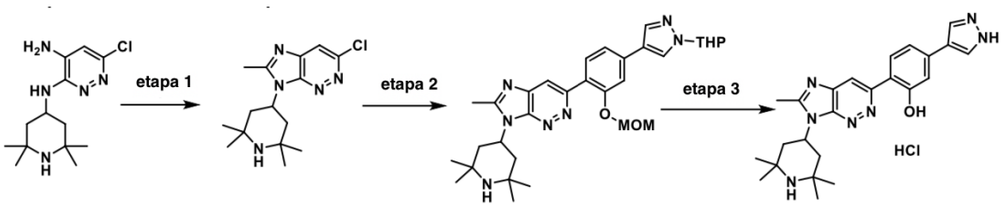
MS *m/z* 418,1 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,39-5,58 (m, 1H), 2,68 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 2,48 (dd, *J* = 13,9; 3,5 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3 H no observados (OH y 2 NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 29, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
4	MS *m/z* 438,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,29 (s, 1H), 8,74 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,84-7,95 (m, 2H), 5,44-5,65 (m, 1H), 2,73 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 2,51 (dd, *J* = 13,9; 3,2 Hz, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,65 (s, 6H); 2 H no observados (2 NH).

Ejemplo 30

Preparación del compuesto 5



Etapa 1: Una mezcla de 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (preparada en el ejemplo 13, etapa 1, 180 mg, 0,63 mmol) en ortoacetato de trietilo (4 ml) y HCOOH (0,2 ml) se agitó a 100 °C durante 24 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 3-cloro-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (112 mg, 56 %). MS *m/z* 308,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 3-cloro-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (50 mg, 0,14 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (25 mg, 0,015 mmol), 4-[3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-tetrahidropiran-2-il-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 75 mg, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (46 mg, 0,45 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para proporcionar 3-(2-

(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-[4,5-c]piridazina (60 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. EM *m/z* 560,5 $[M+H]^+$.

Etapa 3: A una solución de 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina (45 mg, 0,05 mmol) en 1 ml de metanol se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (500 µl, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró, el residuo se trituró en MeOH al 20 %/éter y el precipitado se filtró y se secó para producir clorhidrato de 2-(6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol (30 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

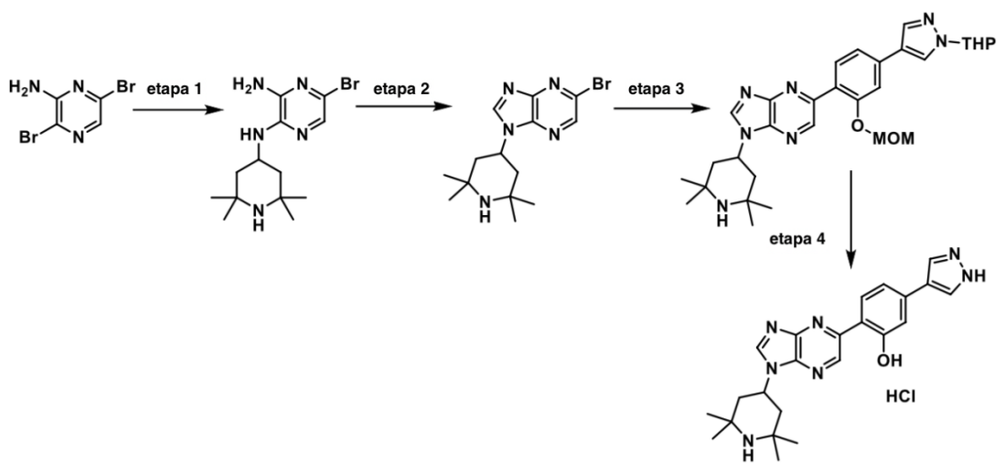
MS *m/z* 432,5 $[M+H]^+$; RMN ^1H (metanol-d_4) δ: 8,74 (s, 1H), 8,31-8,44 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,2; 1,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 3 H no observados (OH y 2 NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 30, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
6	MS *m/z* 452,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,65 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,90 (dd, *J* = 11,3; 6,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 10,7; 6,0 Hz, 1H), 5,09-5,22 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (t, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,37 (dd, *J* = 13,6; 3,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,63 (s, 6H); 2 H no observados (2 NH).

Ejemplo 31

Preparación del compuesto 1



Etapa 1: A una solución de 3,6-dibromopirazin-2-amina (504 mg, 2 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina (0,35 ml, 2 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió DIEA (0,38 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 180 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH (NH_4OH al 2,5 %)/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %/NH_4OH) para proporcionar 5-bromo-N2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirazin-2,3-diamina (0,35 g, 54 %). MS *m/z* 328,0, 330,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Se disolvió 5-bromo-N2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirazin-2,3-diamina (0,18 mg, 0,54 mmol) en ácido fórmico (0,36 ml) y la solución resultante

se calentó a 100 °C durante 3 h. La solución se concentró para dar 5-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)1*H*-imidazo[4,5-b]pirazina en bruto (0,18 g, 97 %). MS *m/z* 338,1, 340,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Un matraz secado al horno se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con 5-bromo-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazina (50 mg, 0,15 mmol), 4-(3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (preparado en el ejemplo 1, etapa 7, 62 mg, 0,15 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,015 mmol) y Na_2CO_3 (46 mg, 0,45 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de goma y después se evacuó y se recargó con argón (se repitió un total de 3 veces). Se añadieron 1,4-dioxano (3 ml), agua (0,4 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-20 %) para proporcionar 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-[4,5 b] pirazina (60 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. MS *m/z* 546,4 $[M+H]^+$.

Etapa-4: Se disolvió 5-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazina (30 mg, 0,05 mmol) en metanol (1 ml), después se añadió HCl 4 N en 1,4-

dioxano (500 µl, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró, se trituró con MeOH al 20 %/éter y el precipitado se filtró y se secó para producir clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)fenol (22 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.

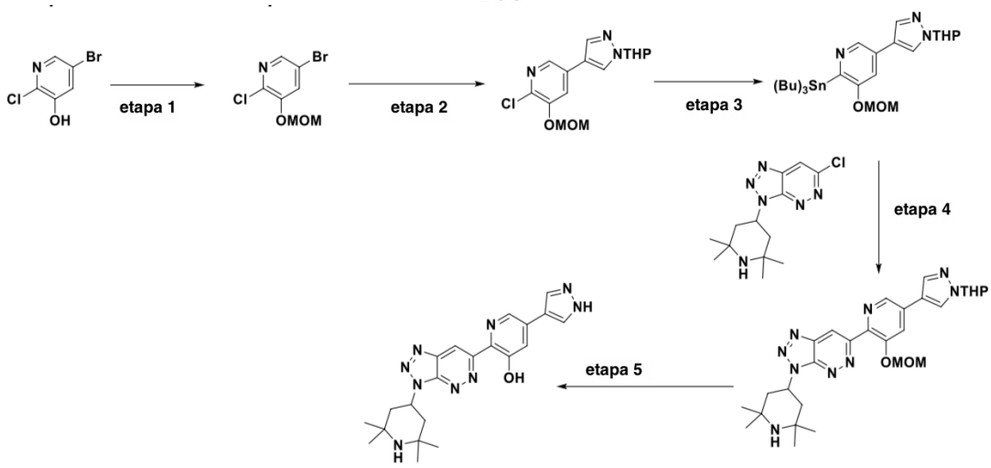
MS *m/z* 418,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,29 (s, 1H), 8,96-9,07 (m, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,08-8,15 (m, 1H), 7,21-7,39 (m, 2H), 5,29-5,44 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,59 (s, 6H); 3 H no observados (OH y 2 NH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 31, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
2	MS *m/z* 438,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,33 (s, 1H), 9,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,97 (dd, *J* = 11,7; 6,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 12,0; 6,3 Hz, 1H), 5,39-5,49 (m, 1H), 2,67 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 2,46 (dd, *J* = 13,9; 3,5 Hz, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,61 (s, 6H). 2 H no observados (2 NH).

Ejemplo 32

Preparación del compuesto 140



Etapa 1: A una solución de 5-bromo-2-cloro-piridin-3-ol (5 g, 23,9 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió hidruro sódico (1,2 g, 30 mmol, 60 % en masa en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió MOMCl (2,2 ml, 29,1 mmol) y la reacción se agitó durante una hora más. La reacción se interrumpió con agua y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-25 %) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-3-(metoximetoxi)piridina (4,8 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,14 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,55 (s, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-(metoximetoxi)piridina (1 g, 3,96 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,5 g, 5,40 mmol), complejo de 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (0,33 g, 0,40 mmol) y acetato potásico (1,3 g, 13 mmol) se purgó con argón. Se añadieron 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se lavó con MeOH. Las capas orgánicas se

concentraron y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 2-cloro-3-(metoximetoxi)-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)piridina (1,2 g, 93 %).

MS *m/z* 324,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,42 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,08-4,16 (m, 1H), 3,74 (td, *J*=11,2, 2,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,03-2,18 (m, 3H), 1,61-1,78 (m, 3H).

Etapa 3: A un vial para microondas se añadieron 2-cloro-3-(metoximetoxi)-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)piridina (110 mg, 0,34 mmol), tributil(tributilestannil)estannano (410 mg, 0,71 mmol,), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,03 mmol) y cloruro de litio (90 mg, 2,0 mmol). La mezcla se purgó con argón. Se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y la reacción se calentó en el microondas durante 1,5 h a 150 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se lavó con MeOH. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 3-(metoximetoxi)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(tributilestannil)piridina (106 mg, 55 %).

MS *m/z* 580,6 $[M+H]^+$, RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,38-5,45 (m, 1H), 4,03 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,26-1,40 (m, 18H), 1,11-1,18 (m,

6H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H).

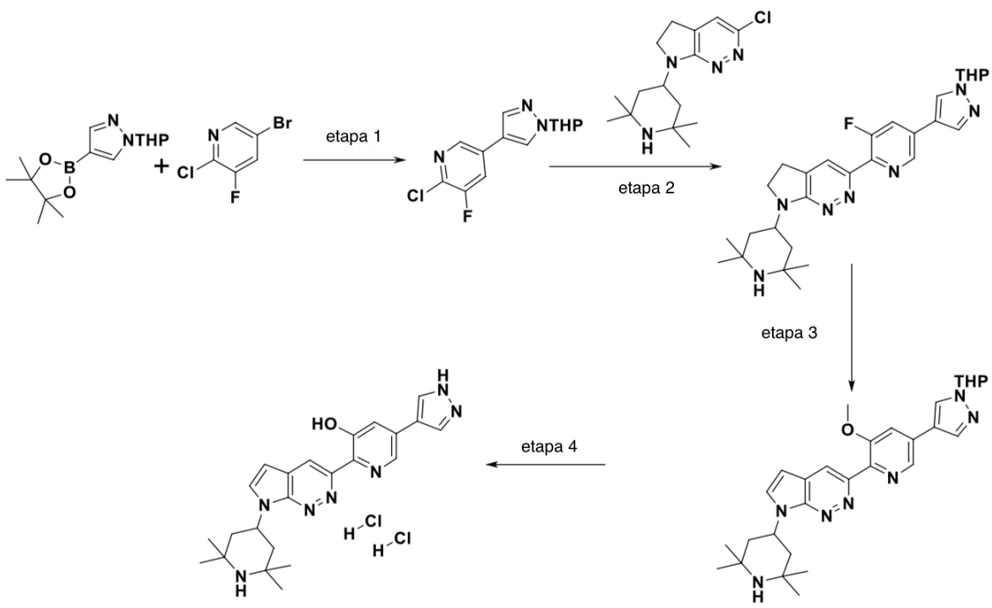
Etapa 4: A un vial para microondas se le añadieron 3-(metoximetoxi)-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)1*H*-pirazol-4-il)-2-(tributilestannil)piridina (0,11 g, 0,19 mmol), 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (300 mg, 0,10 mmol) tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 0,01 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se purgó con argón y se calentó al horno de microondas durante 1,5 h a 150 °C. El disolvente se eliminó, y la mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-15 %) para dar 6-(2-(metoximetoxi)-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,04 g, 72 %) con impurezas poco importantes. MS *m/z* 548,6 $[M+H]^+$. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: A una solución de 6-(2-(metoximetoxi)-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-*N*-metil-*N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (0,02 g, 0,04 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró, y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-15 %) para proporcionar 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)piridin-3-ol (7 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

MS *m/z* 420,5 $[M+H]^+$, ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,13-9,20 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,9, 1H), 7,56 (m, 2H), 5,97 (dt, *J*=11,1, 5,5 Hz, 1H), 2,65-2,75 (m, 4H), 1,77-1,80 (m, 6H), 1,64 X 6H); 3H no observados (1 OH y 2 NH).

Ejemplo 33

Preparación del compuesto 136



Etapa 1: 1-Tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (5,57 g, 20,0 mmol), 5-bromo-2-cloro-3-fluoro-piridina (4,01 g, 19,05 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino(ferroceno]dicloropaladio(II) y (493,4 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (20,0 ml) y carbonato potásico (2,0 M, 12,0 ml) se combinaron, se purgaron con argón y se agitaron a 80 °C durante 3 h. La reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-60 %) para producir 2-cloro-3-fluoro-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)piridina (3,89 g, 73 %). MS *m/z* 282,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Cloruro de níquel (II) (484,4 mg, 2,04 mmol), trifenilfosfina (2,14 g, 8,14 mmol) y *N*,*N*-dimetilformamida

(11,0 ml) se combinaron, se desgasificaron con argón, y después se agitaron a 50 °C durante 45 min. Se añadieron 2-cloro-3-fluoro-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)piridina (286,7 mg, 1,02 mmol) y 3-cloro-7-(2,2,6,6,-tetrametil-4-piperidil)-5,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridazina (300,0 mg, 1,02 mmol), la reacción se desgasificó con argón y después se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se repartió entre CH_2Cl_2, MeOH, salmuera e hidróxido de amonio acuoso (30 %) (aproximadamente 9:1:5:5). La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2/MeOH (9:1) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 % con 2,5 % v/v de aditivo de hidróxido de amonio acuoso al 30 %) para producir 3-[3-metoxi-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-5,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridazina (735,0 mg, 19 %). MS *m/z* 506,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Se disolvió 3-[3-fluoro-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-5,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridazina (413,7 mg, 0,82 mmol) en metóxido sódico metanólico (al 25 % en peso, 15,0 ml) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con dióxido de manganeso (activado, 3,56 g, 41,11 mmol) en CH_2Cl_2 (6,0 ml) y se agitó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La reacción se filtró a través de Celite y se aclaró con la cantidad mínima de CH_2Cl_2. El filtrado se combinó con dióxido

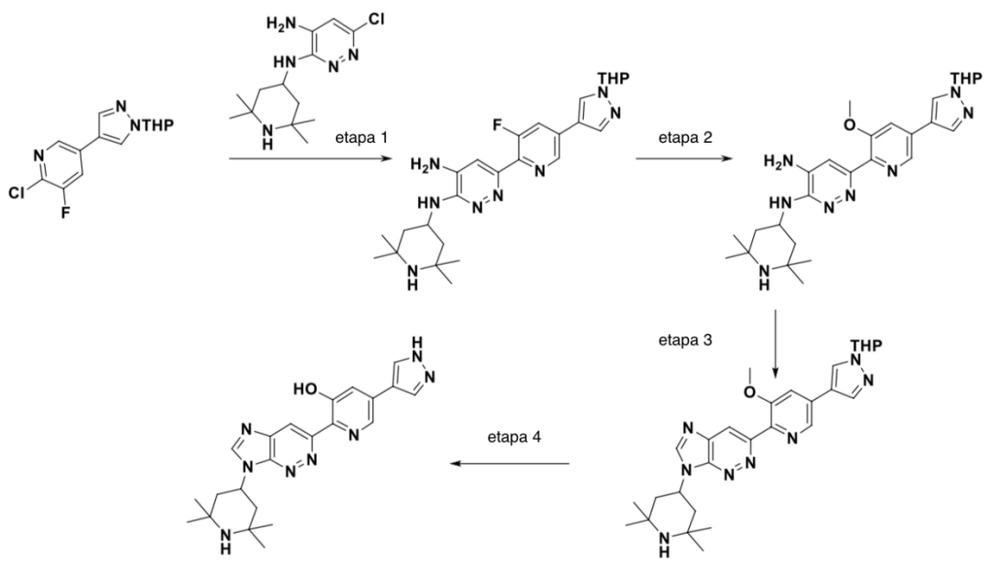
de manganeso (activado, 3,7 g, 42,5 mmol) y se agitó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con CH_2Cl_2/MeOH y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-100 % con 2,5 % v/v de aditivo de hidróxido de amonio acuoso al 30 %) para producir 3-[3-metoxi-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-c]piridazina (47,3 mg, 11 %). MS *m/z* 516,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Se combinaron 3-[3-metoxi-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-7-(2,2, 6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-c]piridazina (47,3 mg, 0,09 mmol) y tribromuro de boro (1,0 M en CH_2Cl_2, 2,0 ml, 2,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 20 h. La reacción se interrumpió en fase inversa en MeOH y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna C18 de fase inversa, eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 0-100 % en H_2O (aditivo de TFA al 0,1 % v/v) para producir diclorhidrato de 5-(1H-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]piridin-3-ol (33,6 mg, 75 %).

MS *m/z* 418,4 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,53 (s, 1H), 8,79 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,71 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 8,67 (s a, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 5,57 (tt, *J* = 13,1, 2,8 Hz, 1H), 2,61 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,42 (dd, *J*= 13,4; 2,7 Hz, 2H), 1,74 (s, 6H), 5,55 (s, 6H), 3 H no observados (2 NH y OH).

Ejemplo 34

Preparación del compuesto 141



Etapa 1: Cloruro de níquel (II) hexahidrato (515,8 mg, 10,6 mmol), trifenilfosfina (11,1 g, 42,3 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (52,5 ml) se combinaron, se desgasificaron con argón y después se agitaron a 50 °C durante 45 min. Se añadieron 2-cloro-3-fluoro-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)piridina (1,49 g, 5,3 mmol) y 6-cloro-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (1,5 g, 5,3 mmol), la reacción se desgasificó con argón y se agitó a 50 °C durante 16 h.

La reacción se repartió entre CH_2Cl_2, MeOH, salmuera e hidróxido de amonio acuoso (30 %) (aproximadamente 9:1:5:5). La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2/MeOH (9:1) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna C18 de fase inversa, eluyendo con CH_3CN al 0-100 % en H_2O para producir 6-[3-fluoro-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (540,0 mg,

21 %). MS *m/z* 495,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Se disolvió 6-[3-fluoro-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (102,0 mg, 0,21 mmol) en metóxido sódico metanólico (al 25 % en peso, 4,0 ml) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-100 % con 2,5 % v/v de aditivo de hidróxido de amonio acuoso al 30 %) para producir 6-[3-metoxi-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (48,1 mg, 46 %). MS *m/z* 507,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-[3-Metoxi-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-N3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)piridazin-3,4-diamina (48,1 mg, 0,095 mmol), *N*,*N*-dimetilformamida (3,0 ml) y reactivo de Bredereck (0,2 ml, 0,99 mmol) se combinaron y se agitaron a 100 °C durante 20 min. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre salmuera y CH_2Cl_2 y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 3-[3-metoxi-5-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (50,9 mg, 104 %). MS *m/z* 517,3 $[M+H]^+$.

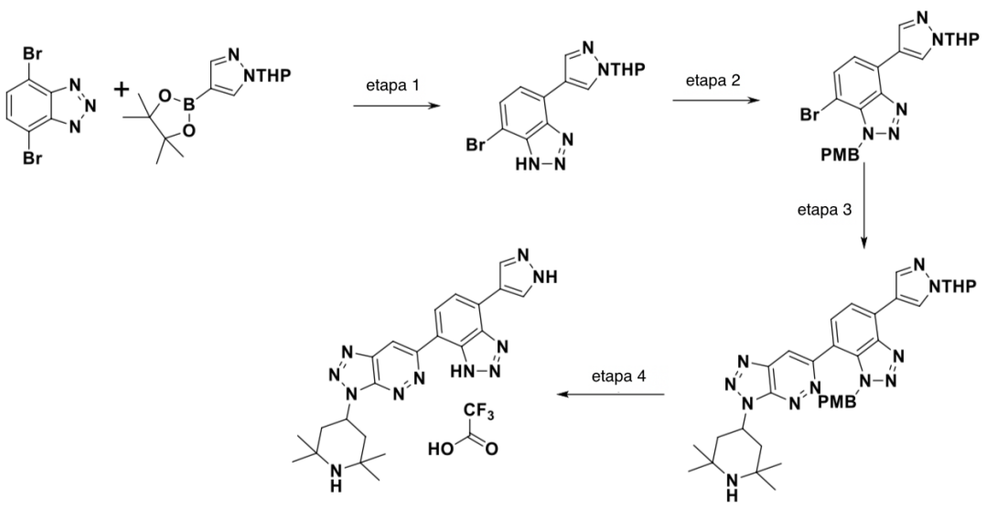
Etapa 4: Se combinaron 3-[3-metoxi-5-(1-tetrahidropiran-

2-ilpirazol-4-il)-2-piridil]-7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazina (50,9 mg, 0,099 mmol) y tribromuro de boro (1,0 M en CH_2Cl_2, 2,0 ml, 2,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 16 h. La reacción se interrumpió en fase inversa en MeOH y se concentró. El residuo se purificó en una columna C18 de fase inversa, eluyendo con CH_3CN al 0-100 % en H_2O (aditivo de TFA al 0,1 % v/v) y posteriormente se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-100 % (2,5 % v/v de aditivo de hidróxido de amonio acuoso al 30 %) en CH_2Cl_2 para producir 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]piridin-3-ol (12,3 mg, 25 %).

MS *m/z* 419,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,28 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 5,50 (t a, J=12,7 Hz, 1H), 2,67 (t a, J=13,0 Hz, 2H), 2,41 (d a, J = 11,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,56 (s, 6H), 3 H no observados (2 NH y OH).

Ejemplo 35

Preparación del compuesto 117



Etapa 1: 1-Tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (105,0 mg, 0,38 mmol), 4,7-dibromo-1*H*-benzotriazol (195,7 mg, 0,71 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino(ferroceno]dicloropaladio(II) y (16,1 mg, 0,020 mmol), 1,4-dioxano (2,0 ml) y carbonato potásico acuoso (1,0 M, 1,0 ml) se combinaron y se agitaron a 80 °C durante 16 h. La reacción se repartió entre EtOAc, H_2O y AcOH y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-100 %) para producir 7-bromo-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-1*H*-benzotriazol (67,6 mg, 51 %). MS *m/z* 348,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 7-Bromo-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-1*H*-benzotriazol (67,6 mg, 0,19 mmol), carbonato de cesio (238,5 mg, 0,73 mmol), acetonitrilo (2,0 ml) y 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (70,0 µl, 0,516 mmol) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 0-100 %) para producir 7-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)benzotriazol (26,4 mg, 29 %).

MS *m/z* 490,3 $[M+Na]^+$.

Etapa 3: 7-Bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-(1-

tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)benzotriazol (26,4 mg, 0,056 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (4,8 mg, 0,0065 mmol), bis(pinacolato)diboro (18,5 mg, 0,072 mmol) y acetato potásico (secado a 250 °C al vacío inmediatamente antes del uso, 21,7 mg, 0,22 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) se combinaron, se desgasificaron con argón y se agitaron a 110 °C durante 1 h. Se añadieron 6-cloro-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (del Ejemplo 13, etapa 2, 16,6 mg, 0,0563 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio(II) (4,1 mg, 0,006 mmol), y carbonato potásico acuoso (1,0 M, 0,5 ml), la solución se desgasificó con argón y después se agitó a 80 °C durante 64 h. La reacción se repartió entre EtOAc y H_2O y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %) para producir 6-[3-[(4-metoxifenil)metil]-7-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)benzotriazol-4-il]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (9,2 mg, 25 %). MS *m/z* 648,7 $[M+Na]^+$.

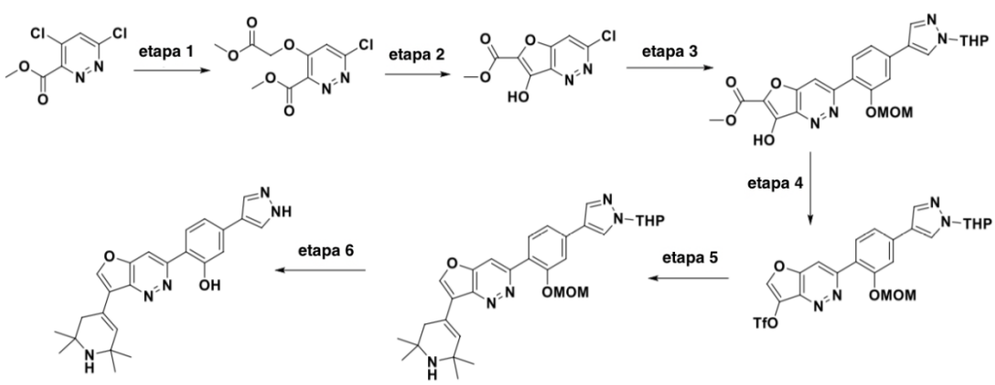
Etapa 4: 6-[3-[(4-Metoxifenil)metil]-7-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)benzotriazol-4-il]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina (9,2 mg, 0,014 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se cromatografió sobre una columna C18 de fase inversa, eluyendo con CH_3CN al 0-100 % en H_2O (aditivo de TFA al 0,1 % v/v) para producir ácido 6-[7-(1*H*-

pirazol-4-il)-3*H*-benzotriazol-4-il]-3-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)triazolo[4,5-c]piridazina;2,2,2-trifluoroacético (1,7 mg, 21 %).

MS *m/z* 444,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,24 (s a, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,37-8,41 (m, 1H), 7,91 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,03 (ddd, *J*= 16,1, 10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,66-2,74 (m, 4H), 1,76-1,85 (m, 6H), 1,61-1,70 (m, 6H), 3 H no observados (NH).

Ejemplo 36

Preparación del compuesto 105



Etapa 1: A una solución de 2-hidroxiacetato de metilo (218 mg, 2,37 mmol) en THF (3 ml) se le añadió NaH (93 mg, 2,33 mmol, 60 % en masa) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y la suspensión resultante se añadió lentamente a una solución de 4,6-dicloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,37 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH_4CI ac. sat. y se diluyó con EtOAc y H_2O. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 20-50 %) para producir 6-cloro-4-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piridazin-3-carboxilato de metilo (284 mg, 46 %) en forma de un sólido de

color blanco. MS *m/z* 261,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-(2-metoxi-2-oxoetoxi)piridazin-3-carboxilato de metilo (284 mg, 1,09 mmol) en THF (11,0 ml) se le añadió gota a gota metóxido sódico (0,22 ml, 1,2 mmol, 5,4 mol/L en MeOH) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se interrumpió con HCl 1 M. La mezcla se repartió entre H_2O y EtOAc y las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar 3-cloro-7-hidroxifuro[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (230 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS *m/z* 229,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Una mezcla de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (18 mg, 0,022 mmol), 4-(3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (118 mg, 0,29 mmol), 3-cloro-7-hidroxifuro[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,22 mmol) y K_2CO_3 acuoso 2 M (0,22 ml, 0,44 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con argón durante 10 minutos, y después se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, en lavado con MeOH. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (MeOH al 5-20 %) para producir 7-hidroxi-3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)furo[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (75 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS *m/z* 481,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 7-hidroxi-3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)furo[3,2-c]piridazin-6-carboxilato de metilo (280 mg, 0,58 mmol) en DMSO (7 ml) se le añadió NaOH ac. 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron DMF (7 ml), Cs_2CO_3 (360 mg, 1,1 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (300 mg, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O y la capa acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (EtOAc al 20-60 %) para producir trifluorometanosulfonato de 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)furo[3,2-c]piridazin-7-ilo (43 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* 555,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Una mezcla de 2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (27 mg, 0,10 mmol), complejo de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (7 mg, 0,0085 mmol), trifluorometanosulfonato de 3-(2-(metoximetoxi)4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)furo[3,2-c]piridazin-7-ilo (43 mg, 0,078 mmol) y K_2CO_3 acuoso 2 M (0,12 ml, 0,24 mmol) en dioxano (0,5 ml) se roció con argón durante 10 minutos, y después se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celite, en lavado con MeOH. Las capas orgánicas se recogieron y el residuo se

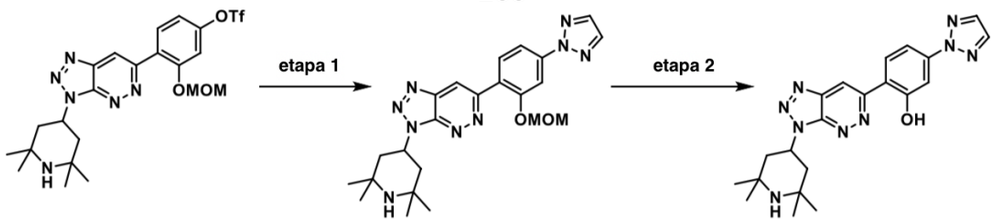
purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-50 %) para producir 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridazina (7 mg, 16 %) en forma de una película de color amarillo. MS *m/z* 544,5 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Se disolvió 3-(2-(metoximetoxi)-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridazina (7 mg, 0,013 mmol) en MeOH (0,5 ml). Se añadió HCl (0,3 ml, 1,2 mmol, 4 M en dioxano) y la reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con MeCN al 0 - 100 %/H_2O (TFA al 0,1 %). El producto se disolvió en HCl (2 ml, 1,25 M en MeOH) y se concentró para proporcionar clorhidrato de 5-(1**H**-pirazol-4-il)-2-(7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridazin-3-il)fenol en forma de una película de color amarillo (2,0 mg, 34 %).

MS *m/z* 416,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 8,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (s a, 2H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,60-1,66 (m, 6H), 3H no observados (2 NH y OH).

Ejemplo 37

Preparación del compuesto 163



Etapa 1: Una mezcla de $Pd_2(dba)_3$ (4,3 mg, 0,0047 mmol), $(Me)_4$tButilXPhos (5,8 mg, 0,012 mmol), tolueno (0,6 ml) y 1,4-dioxano (0,15 ml) se roció con argón, después se calentó a 120 °C durante 5 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron K_3PO_4 anhidro (41,0 mg, 0,19 mmol), triazol (9,5 mg, 0,11 mmol) y trifluorometanosulfonato de 3-(metoximetoxi)-4-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenilo (Ejemplo 13, etapa 4, 50,0 mg, 0,091 mmol) y la mezcla de reacción se roció con argón y se agitó a 120 °C durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH//CH_2Cl_2 (MeOH del 0-30 %) para obtener 6-(2-(metoximetoxi)-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (30,0 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM *m/z* 464,4 $[M+H]^+$.

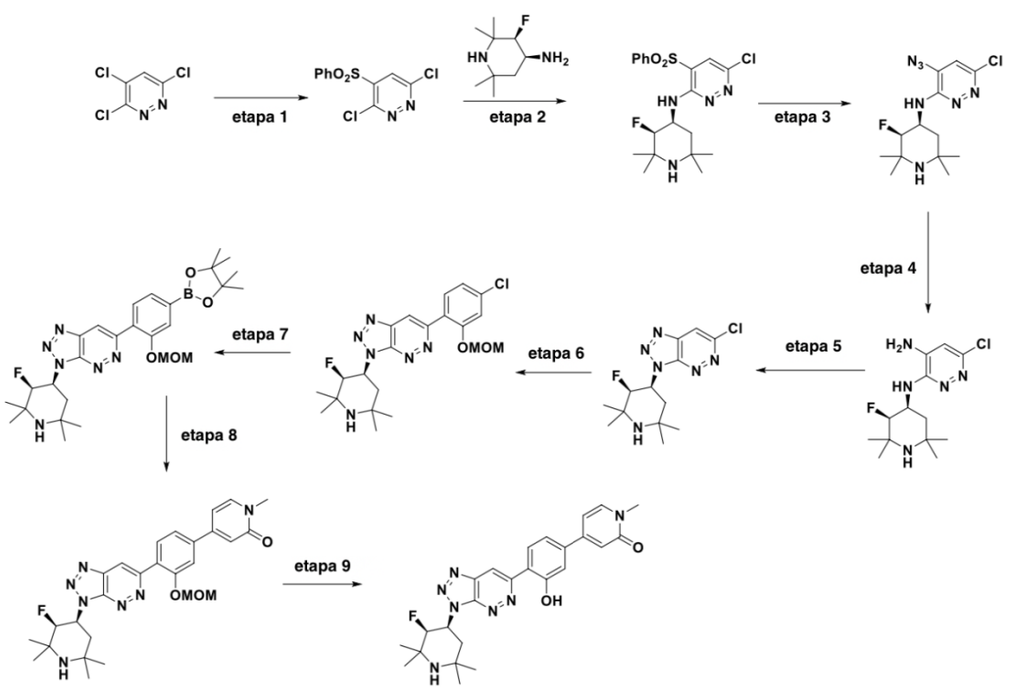
Etapa 2: Se disolvió 6-(2-(metoximetoxi)-4-(2*H*1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (30,0 mg, 0,065 mmol) en metanol (0,5 ml) y se añadió HCl en dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol, 4,0 mol/l). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/NH_4OH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %/NH_4OH al 2,5 %) para producir 2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-

[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-5-(2*H*1,2,3-triazol-2-il)fenol (19,0 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS m/z 420,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,09 (s, 1H), 8,19-8,25 (m, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,71-7,83 (m, 2H), 5,74-5,94 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (s, 6H); 2 H no observados (NH y OH).

Ejemplo 38

Preparación del compuesto 171



Etapa 1: A una solución de 3,4,6-tricloropiridazina (20,04 g, 106 mmol) en una mezcla de THL y DMSO (5:1, 200 ml) se le añadió bencenosulfinato sódico (18,6 g, 111,1 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se observó la conversión completa en 40 minutos. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$. El volumen de disolvente se redujo por evaporación. La recristalización en EtOAc/hexanos produjo 3,6-dicloro-4-

(fenilsulfonil)piridazina (28,5 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

MS m/z 289,0 $[M+H]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,34 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H).

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo se le añadieron 3,6-dicloro-4-(fenilsulfonil)piridazina (1,0 g, 3,46 mmol), (3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina (1,3 g, 5,2 mmol), K_2CO_3 (2,18 g, 15,6 mmol) y dioxano (14,0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 6-cloro-*N*-((3*S*,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-4-(fenilsulfonil)piridazin-3-amina en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS m/z 427,2, 429,2 $[M+H]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,04 - 4,88 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 50,0 Hz, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H); 1H (NH) no observado.

Etapa 3: La mezcla en bruto de la Etapa 2 se disolvió en dioxano (8 ml) y DMSO (2 ml). Se añadió NaN_3 (400,0 mg, 6,15 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (4 times) para retirar el DMSO. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 4-azido-6-cloro-*N*-((3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-

3-amina en bruto en forma de un aceite de color pardo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS m/z 328,2, 330,2 $[M+H]^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 6,88 (s, 1H), 4,90 - 4,69 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 50,0 Hz, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,11 (s, 6H); 1H (NH) no observado.

Etapa 4: El producto en bruto de la Etapa 3 se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y AcOH (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones malla de Zinc (640,0 mg, 9,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %) para producir 6-cloro-N3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,4-diamina (860,0 mg, rendimiento del 82 % en 3 etapas).

MS m/z 302,2, 304,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 6,46 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,02 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 4,76 - 4,62 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 55,0 Hz, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); 1H (NH) no observado.

Etapa 5: Una solución de 6-cloro-N3-((4*S*,-3S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)piridazin-3,4-diamina (860 mg, 2,8 mmol) en AcOH (6 ml) se enfrió a 0 °C. Se disolvió $NaNO_2$ (280 mg, 4,0 mmol) en agua (1 ml) y la solución se añadió

lentamente gota a gota a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Tras completarse, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-10 %) para proporcionar bisclorhidrato de 6-cloro-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (450 mg, rendimiento del 50 %).

MS m/z 313,1, 315,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,87 (s a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 6,31 - 6,16 (m, 1H), 5,30 (d, *J* = 45,0 Hz, 1H), 3,08 (t, ***J*** = 13,6 Hz, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); 2H adicionales debidos a la sal bes HCl.

Etapa 6: Un vial seco con tapón a rosca se cargó con 6-cloro-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (200,0 mg, 0,64 mmol), $Pd(PPh3)_4$ (70,0 mg, 10 % en moles) y 2-(4-cloro-2-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano (270,0 mg, 0,90 mmol). El vial se evacuó al vacío y se purgó con argón, seguido de la adición de dioxano (2,2 ml) y una solución acuosa de K_2CO_3 (2,0 M, 0,8 ml, 1,92 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de que se completara, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-15 %) para producir 6-(4-cloro-2-(metoximetoxi)fenil)-3-((3^S,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (279,0 mg, 97 %) en forma de un sólido de color parduzco. MS

m/z 449,4, 451,4 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Un vial seco con tapón a rosca se cargó con 6-(4-cloro-2-(metoximetoxi)fenil)-3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina (40,0 mg, 0,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (30,0 mg, 0,12 mmol), Pd X-Phos G3 (4,0 mg, 0,05 mmol) y KOAc (18,0 mg, 0,18 mmol). El vial se evacuó al vacío y se recargó con argón. El ciclo de argón/vacío se realizó al menos tres veces y después al vial se le añadió dioxano (0,5 ml) a presión de Ar. A continuación la reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. 3-((3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6-(2-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina se usó en la siguiente etapa sin aislamiento. EM *m/z* 541,4 $[M+H]^+$.

Etapa 8: A la mezcla de la Etapa 7, se le añadió K_2CO_3 acoso 2 M (0,1 ml), Pd X-Phos G3 (4,0 mg, 0,05 mmol) y 4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (20,0 mg, 0,11 mmol). Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (MeOH al 0-30 %) para producir 4-(4-(3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-3-(metoximetoxi)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (35 mg, rendimiento del 75 %). EM *m/z* 522,4 $[M+H]^+$.

Etapa 9: A la solución de 4-(4-(3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-3-(metoximetoxi)fenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (35,0 mg, 0,067 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y

MeOH (100 µl) se le añadió HCl 2,0 M en Et_2O (1,5 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El volumen de disolvente se redujo por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de $MeOH/NH_4OH/CH_2Cl_2$ (MeOH 0-30 %/NH_4OH 2,5 %) para dar 4-(4-(3-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (16,0 mg, rendimiento del 50 %) como un sólido de color pardo.

MS m/z 478,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d a, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,30 - 6,21 (m, 1H), 5,42 (d, *J*= 50 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); 2H no observados (NH y OH).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 38, anteriormente, se prepararon compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
164	MS *m/z* 437,3 $[M+H]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,74 - 10,49 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,47 (ampl, J = 12,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,32 (s a, 2H), 6,32-6,16 (m, 1H), 5,37 (d, J = 45 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,61 (m, 3H), 1,61 - 1,49 (m, 3H); 1H no observado (OH).

Comp.	Datos
168	MS *m/z* 437,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,19 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 6,22 - 6,10 (m, 1H), 5,52 (dd, *J* = 50,0; 10,0 Hz, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 6H), 1,75 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); 3H no observados (OH y 2 NH).
170	MS *m/z* 405,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,00 (s, 1H), 8,03 (d a, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,16-7,37 (m, 2H), 5,44-5,61 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,93 (dd a, J = 9,2, 2,5 Hz, 2H), 1,21 (s, 9H); 3 H no observados (2NH y OH).
172	MS *m/z* 479,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,22 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,36 - 6,15 (m, 1H), 5,42 (d, J = 55,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 2,75 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); 2H no observados (NH y OH).
173	MS *m/z* 455,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,69 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,10-5,90 (m, 1H), 5,95 (d, J = 55 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (m, 3H), 1,14 (m, 3H); 1H no observado.
175	MS *m/z* 419,5 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (metanol-d_4) δ: 9,00 (s, 1H), 8,02 (d a, *J* = 8,1 Hz, 3H), 7,24-7,30 (m, 2H), 5,92-6,00 (m, 1H), 4,30 (t a, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,75 (dd a, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 2,55-2,67 (m, 3H), 1,99-2,11 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); 3 H no observados (2 NH y OH).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los siguientes ejemplos biológicos *in vitro* demuestran la utilidad de los compuestos de la presente descripción para tratar la enfermedad de Huntington.

Para describir con más detalle y ayudar a comprender la presente descripción, los siguientes ejemplos biológicos no limitantes se ofrecen para ilustrar con más detalle el alcance

de la descripción y no debe considerarse que limiten específicamente el alcance de la misma. Las variaciones de la presente descripción que pueden ser conocidas actualmente o desarrollarse más adelante, cuya indagación estaría dentro de las competencias de un experto en la materia, se consideran incluidas dentro del alcance de la presente descripción y de las reivindicaciones que se muestran más adelante en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) se ensayaron usando el Ensayo Meso Scale Discovery (MSD) en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2016/066042, presentada el 11 de diciembre de 2016 y que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos 62/265.652 presentada el 10 de diciembre de 2015, cuyo contenido completo se ha incorporado por referencia en el presente documento.

El ensayo de Proteína Endógena Huntingtina usado en el Ejemplo 1 se desarrolló usando la plataforma de ensayo de electroquimioluminiscencia MSD basado en ELISA.

Ejemplo 1

Ensayo de Proteína Endógena Huntingtina

Se recubrieron placas de 96 pocillos o 384 pocillos de Meso Scale Discovery (MSD) durante una noche a 4 °C con MW_1 (poliglutamina expandida) o anticuerpo monoclonal MAB2166 (para captura) a una concentración de 1 µg/ml en PBS (30 µl por pocillo). Después, las placas se lavaron tres veces con 300 µl de tampón de lavado (Tween-20 al 0,05 % en PBS) y se

bloquearon (100 µl de tampón de bloqueo; BSA al 5 % en PBS) durante 4-5 horas a temperatura ambiente con agitación rotatoria y después se lavaron tres veces con tampón de lavado.

Se transfirieron muestras (25 µl) a la placa MSD recubierta con anticuerpo y se incubaron durante una noche a 4 °C. Después de la retirada de los lisados, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado, a cada pocillo se le añadieron 25 µl de anticuerpo secundario #5656S (señalización celular; monoclonal de conejo) (diluido a 0,25 µg/ml en Tween-20 al 0,05 % en tampón de bloqueo) y se incubó con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación con el anticuerpo secundario, los pocillos se aclararon con tampón de lavado, después de lo cual se añadieron 25 µl de anticuerpo de detección secundario de cabra anti-conejo con SULFO TAG (aspecto necesario del sistema MSD) (diluido a 0,25 µg/ml en 20 al 0,05 % en tampón de bloqueo) a cada pocillo y se incubaron con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de aclarar tres veces con tampón de lavado, se añadieron 150 µl de tampón de lectura T con tensioactivo (MSD) a cada pocillo vacío, y se obtuvieron imágenes de la placa en un formador de imágenes SI 6000 (MSD) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes proporcionadas para placas de 96 o 384 pocillos. Los valores de CI_{50} resultantes (µM) para los compuestos ensayados se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra en la tabla 1, los compuestos de ensayo descritos en el presente documento tenían los siguientes valores de CI_{50}, un valor de CI_{50} entre > 3 µM y ≤ 9 µM se indica mediante un solo asterisco (*), un valor de CI_{50} entre > 1 µM y ≤ 3 µM se indica mediante dos asteriscos (**), un valor de

CI_{50} entre > 0,5 µM y ≤ 1 µM se indica mediante tres asteriscos (***), un valor de CI_{50} entre > 0,1 µM y ≤ 0,5 µM se indica mediante cuatro asteriscos (****) y un valor de CI_{50} de ≤ 0,1 µM se indica mediante cinco asteriscos (*****).

Tabla 1

Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}
1	****	62	*****	121	*****
2	****	63	*****	122	**
3	*****	64	**	123	*
4	*****	65	***	124	*****
5	*****	66	*****	125	
6	***	67	*****	126	
7	*****	68	*****	127	*****
8	**	69	*****	128	*****
9	**	70	*****	129	*****
10	*****	71	****	130	*****
11	**	72	****	131	*****
12	****	73	*****	132	***
13	****	74	****	133	
14	****	75	****	134	*****
15	**	76	****	135	*****
16	****	77	*****	136	*****
17	*****	78	**	137	*****
18	*****	79	***	138	
19	**	80	****	139	
20	*****	81	**	140	*****
21	**	82	****	141	*****
22	*****	83	*****	142	*****
23	*****	84	**	143	*****
24	*****	85	**	144	*****

Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}
25	*****	86	**	145	**
26	*****	87	****	146	**
27	*****	88	****	147	**
28	**	89	****	148	*****
29	*****	90	****	149	**
30	***	91	**	150	*****
31	*****	92	**	151	*****
32	****	93	*****	152	
33	***	94	***	153	*****
34	****	95	****	154	*****
35	*****	96	*****	155	*
36	****	97	*****	156	
37	*****	98	*****	157	
38	*****	99	*****	158	*****
39	*****	100	**	159	*****
40	*	101	***	160	
42	****	102	*****	161	*****
43	***	103	****	162	*****
46	***	104	*****	163	*****
47	**	105	*****	164	*****
48	****	107	*****	165	*****
49	**	108	*****	166	****
50	****	109	*****	167	**
51	****	110		168	*****
52	***	111	*****	169	*****
53	*****	112	*****	170	**
54	*****	113	*****	171	****
55	****	114	**	172	****
56	****	115		173	*****
57	*****	116	*****	174	*****

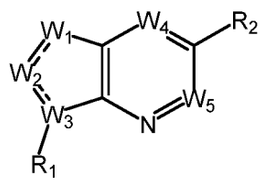
Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}
58	****	117	*	175	***
59	*****	118	**	176	*****
60	**	119			
61	**	120			

Sin depender de si ya se ha indicado de forma específica e individual que un documento citado en la presente memoria se incorpora por referencia, todos los documentos aquí mencionados se incorporan por referencia en la presente solicitud para todos y cada uno de los propósitos en la misma medida que si cada referencia individual se expusiera completamente en la presente.

Habiendo ya descrito con detalle la materia objeto de las reivindicaciones, los expertos en la materia entenderán que esta puede conseguirse dentro de un amplio intervalo de equivalentes sin afectar al alcance de la materia objeto o aspectos particulares descritos en el presente documento. El objetivo es que se considere que las reivindicaciones adjuntas incluyen todos estos equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, en donde:

las líneas discontinuas representan uno o más dobles enlaces opcionalmente presentes donde esté permitido por las valencias disponibles;

W_1 es independientemente C-R_a, CH-R_a, N, N-R_b, O o S donde esté permitido por las valencias disponibles; W_2 es independientemente C-R_a, CH-R_a, N o N-R_b donde esté permitido por las valencias disponibles, y; W_3 es independientemente C, CH o N donde esté permitido por las valencias disponibles;

en donde al menos uno de W_1, W_2 o W_3 es N o N-R_b;

W_4 y W_5 son independientemente C-R_a o N,

en donde cuando W_1 es S u O, W_2 es C-R_a, y W_3 es C;

R_a es, en cada caso, seleccionado independientemente entre hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6};

R_b se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R_1 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros,

bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con

uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o,

en donde, como alternativa, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3;

R_2 se selecciona entre fenilo, heterociclilo y heteroarilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros,

bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_8, y opcionalmente, con un sustituyente R_6 adicional;

R_3 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}e hidroxialquilo C_{1-6};

R_4 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heteroarilo y heterociclilo,

en donde el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros,

bicíclico de 6-10 miembros o policíclico de 13-16 miembros

que tiene 1, 2 o 3 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

en donde, cada caso de cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_7;

R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, oxima, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino y alquiltio C_{1-6};

R_6 se selecciona entre fenilo y heteroarilo,

en donde heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 6-10 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O o S, y

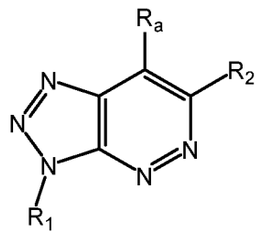
en donde, cada caso de fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_8;

R_7 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10}; y

R_8 es, en cada caso, seleccionado independientemente entre ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, amino, alquil C_{1-6}-amino, (alquil C_{1-6})$_2$-amino, aminoalquilo C_{1-6}y cicloalquilo C_{3-10};

en donde una forma del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ibb1):



(Ibb1)

o una forma del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es heterociclilo seleccionado entre azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, (1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-ilo, (1R, 5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-ilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 0(1R,5S)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, y 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-ilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_3 y opcionalmente, con un sustituyente R_4 adicional, o, como alternativa, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R_3.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_5

y opcionalmente, con un sustituyente Re adicional.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la forma del compuesto es una sal del compuesto seleccionada entre clorhidrato, bromhidrato, formiato, diclorhidrato y dibromhidrato.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]fenol;

5-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilo)-1*H*- imidazo[4,5-b]pirazina;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]fenol;

3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina;

2-[6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol;

3-[2-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-6-ol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol;

5-(1*H*--pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

2-[7-(piperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

6-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina;

6-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

2-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il] fenol;

2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*- pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3- il] fenol;

2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol;

2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina;

4-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

4-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

7-[(3-exo)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina;

4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;

4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]bifenil-3,4'-diol;

5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[6-metoxi-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-[6-(metilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-[7-(piperazin-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[6-(etilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

6-fluoro-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il] [1,1'-bifenil]-3,4'-diol;

2-fluoro-3-(1*H*-pirazol-4-il)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

4-{2-fluoro-5-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metilpiridin-2(1H)-ona;

2-[3-(2,2-dimetilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-{3-[(1*R*,5*S*)-1,5-dimetil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]benceno-1,4-diol;

3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(pirazin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(piridin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

4-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenol;

5-(piridin-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-3-ol;

2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-5-ol;

5-[1-($^{2}H_3$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenol;

5-(2-metilpiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenol;

5-(pirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(piridazin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(pirimidin-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-

il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridazin-3-ol;

5-(1*H*-pirrol-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]quinolin-7-ol;

(3E)-3-(hidroxiimino)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ol;

4-cloro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

1-ciclopropilo-4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-2(1H)-ona;

4-fluoro-5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(tiofen-3-il)fenol;

5-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-[3-(2,2,6,6-

tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-imidazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

1-metil-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-1*H*-bencimidazol-6-ol;

4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-2(1H)-ona;

5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-1*H*-indazol-6-ol;

5-(furan-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)fenol;

2-metil-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-1*H*-bencimidazol-6-ol;

5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

5-(2-aminopiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-[2-(dimetilamino)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-

il]fenol;

5-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3-tiazol-5-il)fenol;

5-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;

5-(1,3-oxazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenol;

5-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-

6-il]fenol;

5-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-imidazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- (1,3,4-tiadiazol-2-il)fenol;

6-[4-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzotriazol-7-il]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina;

5-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1,2-oxazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(5-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1-etil-5-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(2-etoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(6-etoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-

6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)fenol;

5-(3-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-4(3H)-ona;

5-(3-cloro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol

5-(3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metil-1*H*-pirazolo-3-carbonitrilo;

5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,2,4-tiadiazol-5-il)fenol;

5-(4-fluoro-1*H*-benzotriazol-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]piridin-3-ol;

5-(3-bromo-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]piridin-3-ol;

5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]piridin-3-ol;

5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(4-fluoro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-

[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol;

5-(3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenol;

5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(4-fluoro-2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il] fenol;

5-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-

6-il)fenol;

5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

5-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il)fenol;

5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol;

2-{3-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1H-pirazol-4-il)fenol;

5-(piridin-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

5-(piridin-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

5-(pirimidin-5-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

2-{3-[(3S,4*R*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il] fenol;

2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclobutil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

4-(4-{3-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;

6-4-{3-[(3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-hidroxifenil)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona;

5-(3-fluoro-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[(3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol;

2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclopentil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol; y

2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol;

en donde una forma del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en una sal, hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde la forma

del compuesto es una sal del compuesto o una forma del mismo seleccionada entre el grupo que consiste en:

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*1H*-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il]fenol;

clorhidrato de 5-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*- imidazo [4,5-b] pirazina;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*- imidazo [4,5-c] piridazina;

clorhidrato de 2-[6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 3-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-metil-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazina;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*- pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il]fenol;

clorhidrato de 3-[2-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*- imidazo[4,5-c]piridazin-6-ol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-

il]fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 2-[7-(piperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 6-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina;

clorhidrato de 6-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il] fenol;

clorhidrato de 2-[2,5-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin- 3-il]fenol;

clorhidrato de 2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 2-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-

il]fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*- pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)tieno[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-6-en-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H* - pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 2-[7-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 2-[7-(3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]non-7-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5*H*-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina;

clorhidrato de 4-fluoro-2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

bromhidrato de 4-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-

c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 7-[(3-exo)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[2,3-difluoro-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-c]piridazina;

bromhidrato de 4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]bifenil-3,4'-diol;

bromhidrato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[6-metoxi-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*--imidazo[4,5-c]piridazin-3-il-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 2-[6-(metilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazo-1,4-il)fenol;

clorhidrato de 2-[6-(etilamino)-7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c]piridazin-3-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

diclorhidrato de 2-[3-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

bromhidrato de 6-fluoro-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il][1,1'-bifenil]-3,4'-diol;

diclorhidrato de 2-fluoro-3-(1*H*-pirazol-4-il)-6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato 4-{2-fluoro-5-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metilpiridin-2(1H)-ona;

clorhidrato de 2-[3-(2,2-dimetilpiperidin-4-il)-3*H*-

[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 2-{3-[(1*R*,5S)-1,5-dimetil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

diclorhidrato de 2-(1*H*-pirazol-4-il)-5-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]benceno-1,4-diol;

diclorhidrato de 3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(pirazin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(piridin-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 4-fluoro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenol;

diclorhidrato de 5-(piridin-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-

6-il]fenol;

diclorhidrato de 6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-3-ol;

diclorhidrato de 2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-5-ol;

clorhidrato de 5-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato 5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenol;

clorhidrato de 5-(2-metilpiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(pirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(piridazin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridazin-3-ol;

bromhidrato 6-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]quinolin-7-ol;

dibromhidrato de 4-cloro-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

dibromhidrato de 4-fluoro-5-(piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(tiofen-3-il)fenol;

clorhidrato de 4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}piridin-2(1 7/ -ona;

clorhidrato de 5-(furan-3-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)fenol;

diclorhidrato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

diclorhidrato de 5-[1-($^{2}H_{3}$)metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-[1-

(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*- pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

formiato de 5-[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)furo[3,2-c]piridazin-3-il]fenol;

clorhidrato de 5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1,3- tiazol-5-il)fenol;

clorhidrato de 5-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo;

clorhidrato de 2-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;

formiato de 5-(1,3-oxazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*- [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- (1,3,4-tiadiazol-

2-il)fenol;

trifluoroacetato de 6-[4-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzotriazol-7-il]-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazina;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1,2-oxazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(5-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1-etil-5-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(2-etoxipiridin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(6-etoxipirimidin-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- ([1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)fenol;

clorhidrato de 5-(3-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*- [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 6-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}pirimidin-4(3H)-ona;

clorhidrato de 5-(3-cloro-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 4-{3-hidroxi-4-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenil}-1-metil-1 *H*-pirazol-3-carbonitrilo;

clorhidrato de 5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5- (1,2,4-tiadiazol-5-il)fenol;

clorhidrato de 5-(4-fluoro-1*H*-benzotriazol-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato 5-(1H-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il]piridin-3 -ol;

clorhidrato de 5-(3-bromo-1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-

(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenol;

clorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]piridin-3-ol;

diclorhidrato de 5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-[7-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-7*H*-imidazo[4,5-c] piridazin-3-il] piridin-3-ol;

clorhidrato de 5-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(4-fluoro-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)fenol;

diclorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-il)fenol;

diclorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(1*H*-

[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)fenol diclorhidrato;

diclorhidrato de 5-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*- [1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 5-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

clorhidrato de 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenol;

clorhidrato de 5-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]fenol;

diclorhidrato de 5-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

diclorhidrato de 5-(4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

clorhidrato de 5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

clorhidrato de 5-(3-fluoro-1*H*-pirazol-4-il)-2-(1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il)fenol;

clorhidrato de 5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il)fenol;

clorhidrato 2-[3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol;

diclorhidrato de 2-{3-[(3*S*,4*S*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1H-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 5-(piridin-4-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

clorhidrato de 5-(piridin-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

clorhidrato de 5-(pirimidin-5-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

diclorhidrato de 2-{3-[(3S,4*R*)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*-pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]fenol;

diclorhidrato de 2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclobutil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*- pirazol-4-il)fenol;

clorhidrato de 4-(4-{3-[(3*S*,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-3-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;

diclorhidrato de 6-4-{3-[(3S,4S)-3-fluoro-2,2,6,6-

tetrametilpiperidin-4-il]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-hidroxifenil)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona;

clorhidrato de 2-[1-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridazin-5-il]-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenol; y

Diclorhidrato de 2-{3-[3-(*terc*-butilamino)ciclopentil]-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridazin-6-il}-5-(1*H*- pirazol-4-il);

en donde una forma del compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en un hidrato, solvato, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y forma de tautómero del mismo.

8. Un método para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la cantidad eficaz del compuesto está en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día.

10. Un uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7 para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto.

11. El uso de la reivindicación 10, en donde la cantidad eficaz del compuesto está en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día.

12. Un uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7 en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del medicamento al sujeto.

13. El uso de la reivindicación 12, en donde la cantidad eficaz del compuesto en el medicamento está en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día.

14. Un uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7 en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica para tratar o mejorar la EH en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica al sujeto.

15. El uso de la reivindicación 14, en donde la cantidad eficaz del compuesto en la composición farmacéutica está en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día.

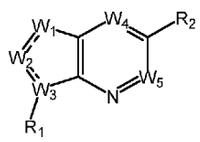
16. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la mejora de la EH que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o mejora de la EH que comprende una cantidad eficaz del compuesto de las reivindicaciones 6 o 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y DE HETEROARILO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La presente descripción se refiere a compuestos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y a métodos de uso de dichos compuestos, formas o composiciones de los mismos para tratar o mejorar la enfermedad de Huntington. Fórmula (i). En particular, la presente descripción se refiere a compuestos heterocíclicos y de heteroarilo sustituidos de Fórmula (I), formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y a métodos de uso de dichos compuestos, formas o composiciones de los mismos para tratar o mejorar la enfermedad de Huntington.



(I)