

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados

- 5 Unidos No. 63/188,498 presentada el 14 de mayo de 2021, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 63/318,149, presentada el 9 de marzo de 2022, divulgaciones que se incorporan en este documento en su totalidad a manera de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 Esta invención se refiere a compuestos útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales. En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos sustituidos, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto
- 15 según la invención que son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α en un mamífero. En particular, esta invención se refiere a compuestos que muestran utilidad contra enfermedades neurodegenerativas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 20 Las citocinas heterodiméricas interleucina (IL)-12 e IL-23, que comparten una subunidad p40 común, son producidas por células presentadoras de antígeno activadas y son críticas en la diferenciación y proliferación de células Th1 y Th17, dos linajes de células T efectoras que juegan papeles clave en la autoinmunidad. IL-23 se compone de la subunidad p40 junto con una subunidad p19 única. IL-23, actuando a través de un
- 25 receptor heterodimérico compuesto por IL-23R e IL-12R β 1, es esencial para la supervivencia y expansión de las células Th17 productoras de citoquinas proinflamatorias como IL-17A, IL-17F, IL-6 y TNF α (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Estas citocinas son fundamentales para mediar en la patobiología de varias enfermedades
- 30 autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal y lupus. La IL-12, además de la subunidad p40 en común con la IL-23, contiene una subunidad p35 y actúa a través de un receptor heterodimérico compuesto por

IL-12R β 1 e IL-12R β 2. La IL-12 es esencial para el desarrollo de las células Th1 y la secreción de IFN γ , una citoquina que juega un papel fundamental en la inmunidad al estimular la expresión de MHC, el cambio de células B a las subclases de IgG y la activación de los macrófagos (Gracie, J.A. et al., “Interleukin-12 induces interferon-
 5 gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass”, *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, “Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions”, *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004)).

La importancia de las citocinas que contienen p40 en la autoinmunidad queda demostrada por el descubrimiento de que los ratones deficientes en p40, p19 o IL-23R
 10 están protegidos de la enfermedad en modelos de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus y psoriasis, entre otras (Kytтарis, V.C., “Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice”, *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K, “IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin
 15 disorder”, *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S, “Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation”, *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J., “Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain”, *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, CA et al., “Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation”,
 20 *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

En enfermedades humanas, se ha medido una alta expresión de p40 y p19 en lesiones psoriásicas, y se han identificado células Th17 en lesiones activas en el cerebro de pacientes con MS y en la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn activa (Lee, E., “Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of
 25 patients with psoriasis vulgaris”, *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J. S., “Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis”, *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). También se demostró que los niveles de ARNm de p19, p40 y p35 en pacientes con SLE activo son significativamente más altos en comparación con los de pacientes con SLE
 30 inactivo (Huang, X. et al., “Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients”, *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), y las células T de pacientes con lupus tienen un fenotipo Th1 predominante

(Tucci, M. et al., “Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis”, *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Además, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado una serie de loci asociados con enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas que codifican factores que funcionan en las vías IL-23 e IL-12. Estos genes incluyen IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3 y STAT4 (Lees, C.W. et al., “New IBD genetics: common pathways with other diseases”, *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H., “Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases”, *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., “Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease”, *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

De hecho, el tratamiento anti-p40, que inhibe tanto la IL-12 como la IL-23, así como las terapias anti-p19 específicas de IL-23 han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la autoinmunidad en enfermedades como la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la artritis psoriática (Leonardi, C.L., “PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)”, *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J., “Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease”, *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A., “Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial”, *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Por lo tanto, se puede esperar que los agentes que inhiben la acción de IL-12 e IL-23 tengan un beneficio terapéutico en los trastornos autoinmunes humanos.

El grupo de interferones Tipo I (IFNs), incluyendo los miembros IFN α así como IFN β , IFN ϵ , IFN κ e IFN ω , actúa a través de un receptor heterodímero IFN α/β (IFNAR). Los IFNs tipo I tienen múltiples efectos tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo, incluida la activación de las respuestas inmunitarias celular y humoral, así como la mejora de la expresión y liberación de autoantígenos (Hall, J.C., “Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity”, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE), una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, niveles séricos elevados de interferón (IFN) α (un interferón tipo I) o expresión incrementada de genes regulados por IFN de tipo I (la llamada firma de IFN α) en células mononucleares de sangre periférica y en los órganos afectados se ha

5 demostrado en la mayoría de los pacientes (Bennett, L., “Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood”, *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K. S., “Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli”, *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), y varios estudios han demostrado que los niveles séricos de IFN α

10 se correlacionan tanto con la actividad como con la gravedad de la enfermedad (Bengtsson, A.A., “Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies”, *Lupus*, 9:664-671 (2000)). Un papel directo del IFN α en la patobiología del lupus se evidencia por la observación de que la administración de IFN α a pacientes con

15 enfermedades malignas o virales puede inducir un síndrome similar al lupus. Además, la eliminación del IFNAR en ratones propensos al lupus brinda una alta protección contra la autoinmunidad, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad (Santiago-Raber, M.L. et al., “Type-I interferon receptor deficiency reduce lupus-like disease in NZB mice”, *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), y los estudios de asociación del genoma completo han

20 identificado loci asociados con el lupus que codifican factores que funcionan en la vía del interferón tipo I, incluidos IRF5, IKBKE, TYK2 y STAT4 (Deng, “Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era”, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K., “A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE”, *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484

25 (2011)). Además del lupus, existe evidencia de que la activación aberrante de las vías mediadas por el interferón tipo I es importante en la patobiología de otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la esclerodermia (Båve, U., “Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism”, *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D., “Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of

30 higher interferon-alpha activity with lung fibrosis”, *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Por lo tanto, se puede esperar que los agentes que inhiben la acción de las

respuestas de interferón tipo I tengan un beneficio terapéutico en los trastornos autoinmunes humanos.

La tirosina quinasa 2 (Tyk2) es un miembro de la familia de tirosina quinasas no receptoras Janus quinasa (JAK) y se ha demostrado que es fundamental para regular la cascada de transducción de señales aguas abajo de los receptores para IL-12, IL-23 e interferones tipo I en ambos ratones (Ishizaki, M., “Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*”, *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011)) y humanos (Minegishi, Y., “Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity”, *Immunity*, 25:745-755 (2006)). Tyk2 media la fosforilación inducida por el receptor de miembros de la familia STAT de factores de transcripción, una señal esencial que conduce a la dimerización de proteínas STAT y la transcripción de genes proinflamatorios dependientes de STAT. Los ratones con deficiencia de Tyk2 son resistentes a modelos experimentales de colitis, psoriasis y esclerosis múltiple, lo que demuestra la importancia de la señalización mediada por Tyk2 en la autoinmunidad y trastornos relacionados (Ishizaki, M., “Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL -12/Th1 and IL-23/Th17 Axes *In vivo*”, *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A., “Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis”, *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

En humanos, los individuos que expresan una variante inactiva de Tyk2 están protegidos contra la esclerosis múltiple y posiblemente otros trastornos autoinmunitarios (Couturier, N., “Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility”, *Brain*, 134:693- 703 (2011)). Los estudios de asociación del genoma completo han demostrado que otras variantes de Tyk2 están asociadas con trastornos autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, lo que demuestra aún más la importancia de Tyk2 en la autoinmunidad (Ellinghaus, D., “ Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci”, *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D., “Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families”,

Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S., “High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis”, *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)).

5 La inhibición de TYK2 también se puede utilizar tanto en tumores sólidos como en neoplasias malignas hematológicas, como monoterapia y en combinación con los estándares de atención existentes, incluida la inmunoterapia.

Los estudios ex vivo en la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) han demostrado que se requiere TYK2 para la supervivencia de T-ALL, lo que sugiere un posible mecanismo directo de eliminación del cáncer para los inhibidores de TYK2 en esta indicación, Sanda, T. Dependencia de la vía TYK2–STAT1–BCL2 en la leucemia linfoblástica aguda de células T. *Cancer Discov.* **3**, 564–577 (2013). Se han detectado y caracterizado múltiples mutaciones activadoras de TYK2 en líneas celulares T-ALL. También se identificaron fusiones de genes NPM1-TYK2 en un subconjunto de linfomas cutáneos de células T (CTCL), y se demostró que TYK2 es un impulsor oncogénico de transformación, Kuravi, S. Caracterización funcional del oncogén de fusión NPM1-TYK2. *Npj Precis. Oncol.* **6**, 3 (2022). La pérdida de señalización de TYK2 podría inhibir este potencial de transformación.

Se han descrito inhibidores de TYK2 efectivos; sin embargo, estos compuestos tienden a ser compuestos altamente polares sujetos a altas tasas de eflujo en modelos de eflujo estándar, Wroblewski, S. T. Inhibición altamente selectiva de la tirosina quinasa 2 (TYK2) para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Descubrimiento del inhibidor alostérico BMS-986165. *J. Med. Chem.* **62**, 8973-8995 (2019). Está bien establecido que una vía para la resistencia a múltiples fármacos es el aumento de la expresión de los transportadores de eflujo, Gottesman, M. M. Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters. *Nature Rev. Cancer* **2**, 48-58 (2002), Fletcher, J. I. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nature Rev. Cancer* **10**, 147-156 (2010).

Por lo tanto, los compuestos con tasas de eflujo más bajas en modelos *in vitro* podrían tener una mayor probabilidad de tratar de manera efectiva algunas indicaciones oncogénicas.

En vista de las condiciones que pueden beneficiarse del tratamiento que involucra la modulación de citoquinas y/o interferones, nuevos compuestos capaces de modular

citoquinas y/o interferones, tales como IL-12, IL-23 y/o IFN α , y métodos de uso de estos los compuestos pueden proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes que los necesitan.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención está dirigida a compuestos de la Fórmula I, a continuación, que son útiles como moduladores de IL-12, IL-23 y/o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2.

10

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención.

15

La presente invención también proporciona un método para la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk-2 que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

20

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

25

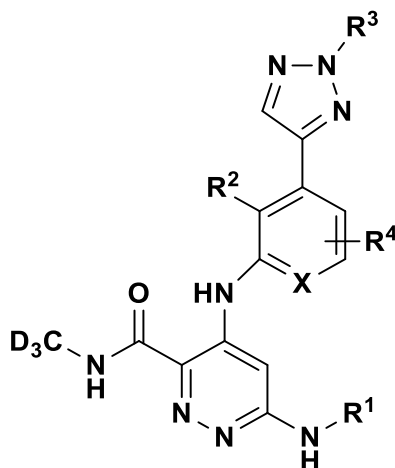
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia.

Estas y otras características de la invención se expondrán en forma ampliada a medida que continúa la descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES DE LA INVENCIÓN

30

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula



(I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

5 X es -N- o -CH-;

R¹ es -C(O)R^{1a}; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b};

R^{1a} es alquilo COOC₁₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b};

10 R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C₁₋₃;

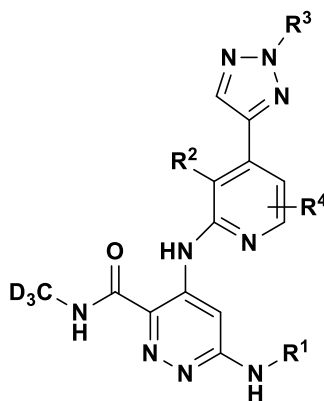
R² es OMe o OCHF₂.

R³ es CD₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)F; y

R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

15 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de la fórmula

II



(II)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

5 R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

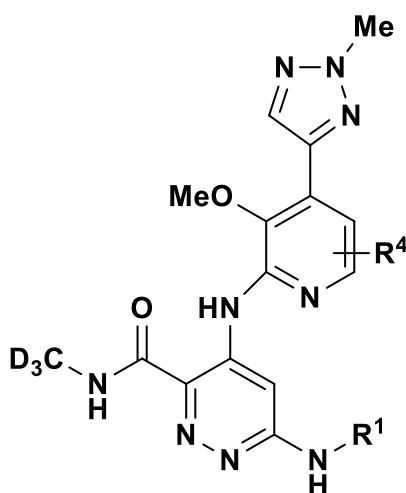
R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

R^2 es OMe o $OCHF_2$.

R^3 es CD_3 , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)F$; y

10 R^4 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de la fórmula II



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 en donde

R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

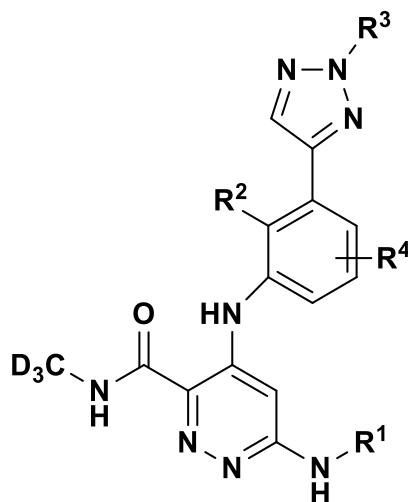
R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

20 R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es hidrógeno, F o CH_3 .

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de la fórmula

III



(III)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

5 R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

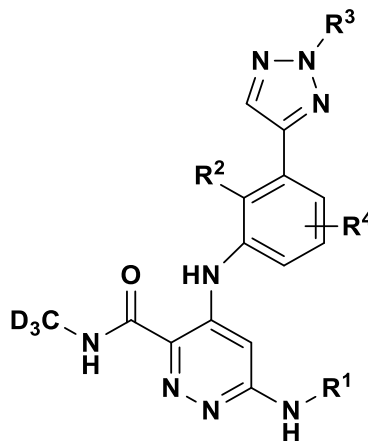
R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

10 R^2 es OMe o $OCHF_2$.

R^3 es CD_3 , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)F$; y

R^4 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

En un quinto aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de la fórmula



15

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

5 R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es hidrógeno, F o CH_3 .

10 En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

15 En otro aspecto, se proporciona un compuesto (convención de nomenclatura de la IUPAC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de

6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-($^2H_3$)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-6-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-N-($^2H_3$)metilpiridazina-3-carboxamida,

20 6-ciclopropanoamido-4-{[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-($^2H_3$)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-($^2H_3$)metil-6-[(piridin-2-il)amino]piridazina-3-carboxamida,

25 N-(5-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-6-[($^2H_3$)metilcarbamoil]piridazin-3-il)carbamato de metilo,

6-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-($^2H_3$)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-($^2H_3$)metil-6-[(1R)-espiro[2.2]pentano-1-amido]piridazina-3-carboxamida,

30 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-($^2H_3$)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-2-metoxifenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

5 6-ciclopropanoamido-4-{[4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-({3-[2-(2-fluoroetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxifenil}amino)-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

10 6-ciclopropanoamido-4-({3-[2-(2,2-difluoroetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxifenil}amino)-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[2-metoxi-5-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxi-5-metilfenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

15 4-{[5-cloro-3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-6-ciclopropanoamido-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-2-metoxifenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

20 6-ciclopropanoamido-4-{[4-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

25 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

30 6-ciclopropanoamido-4-{[6-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

3-({6-ciclopropanoamido-3-[(²H3)metilcarbamoil]piridazin-4-il}amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo,

- 6-ciclopropanoamido-4-({2-metoxi-3-[2-(²H₃)metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]fenil}amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 5 6-ciclopropanoamido-4-{[2,5-dimetoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-
- 10 [(1R,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 15 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[2-oxo-3-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]piridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-
- 20 il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- N-(5-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-6-[(²H₃)metilcarbamoil]piridazin-3-il)carbamato de etilo,
- 6-[(1S,2R)-2-fluorociclopropanoamido]-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 25 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1S,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 6-[(1S,2S)-2-fluorociclopropanoamido]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[4-ciclopropil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-
- 30 il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-(2,2-difluorociclopropanoamido)-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,

- 6-[(azetidina-1-carbonil)amino]-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-([2-metoxi-3-[2-(oxetan-3-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]fenil]amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 5 4-{[3-(2-ciclobutil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-6-ciclopropanoamido-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-(2,2-dimetilciclopropanoamido)-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 10 6-ciclopropanoamido-4-{[2-(difluorometoxi)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-[(dimetilcarbamoil)amino]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1S,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 15 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 6-(4-fluorobutanamido)-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(difluorometoxi)-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 20 Ácido {[(6E)-6-(ciclopropanocarbonilimino)-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-3-[(²H₃)metilcarbamoil]-1,6-dihidropiridazin-1-il]metoxi} fosfónico,
- 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1S,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 25 6-[(1R,2R)-2-etilciclopropanoamido]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il]amino}-6-[(1S,2S)-2-fluorociclopropanoamido]-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 30 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-{[metil(propan-2-il)carbamoil]amino}piridazina-3-carboxamida,

- 6-{[etil(metil)carbamoil]amino}-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il]amino}-6-
 5 [(dimetilcarbamoil)amino]-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- propan-2-il 3-({6-ciclopropanoamido-3-[(²H₃)metilcarbamoil]piridazin-4-il}amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 10 6-ciclopropanoamido-4-({3-metoxi-4-[2-(²H₃)metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-il}amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 15 4-{[3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1S,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-
 [(piridin-2-il)amino]piridazina-3-carboxamida,
- 6-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 20 6-{[5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]amino}-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-
 {[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino}piridazina-3-carboxamida,
- 25 6-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]amino}-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida, y
- 6-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida, y
- 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida.
- 30

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α al actuar sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales, que comprenden compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 La invención además se relaciona con métodos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α , que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula I.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

15 La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un huésped que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los
20 compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una sustancia
25 terapéuticamente- cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un
30 compuesto de la Fórmula I, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, lupus cutáneo, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, síndrome de

Sjögren, esclerodermia sistémica, colitis ulcerosa , enfermedad de Graves, lupus eritematoso discoide, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa, diabetes tipo 1, diabetes mellitus insulino dependiente, sepsis, shock séptico, Shigellosis, pancreatitis (aguda o crónica), glomerulonefritis, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, miastenia gravis, pancreatitis (aguda o crónica), espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, trombocitopenia idiopática, vasculitis asociada a ANCA, pénfigo, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, polimiositis, uveítis, Síndrome de Guillain Barre, inflamación pulmonar autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad ocular inflamatoria autoinmune y polineuropatía desmielinizante crónica.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades neurodegenerativas (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dichas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, en el que la enfermedad se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, esclerosis múltiple (RMS y/o MS progresiva, incluyendo CIS, neuritis óptica, neuromielitis óptica).

La presente invención también proporciona un método para tratar la artritis reumatoide (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I.

Además, la presente invención también proporciona un método para tratar una afección (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, en el que la afección se selecciona de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de células B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica,

vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplantes, diabetes tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/t púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en el que la enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α es una enfermedad modulada por IL-12, IL-23 y/o IFN α .

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con otros agentes terapéuticos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula I se seleccionan de compuestos ejemplificados o combinaciones de compuestos ejemplificados u otras modalidades del presente documento.

En otra modalidad hay compuestos que tienen un IC₅₀ < 1000 nM en al menos uno de los ensayos descritos a continuación.

La presente invención se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades preferidos de la invención indicados en este documento. Se

entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las modalidades preferidas es su propia modalidad preferida independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan funciones celulares estimuladas por IL-23 y estimuladas por IFN α , incluida la transcripción de genes. Otros tipos de funciones celulares que pueden ser moduladas por los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, respuestas estimuladas por IL-12.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la modulación de la función de IL-23 y/o IFN α , y particularmente la inhibición selectiva de la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α , al actuar sobre Tyk2 para mediar en la transducción de señales. Tales condiciones incluyen enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α en las que los mecanismos patogénicos están mediados por estas citocinas y la subsiguiente activación de la vía Tyk2 con respuestas proinflamatorias subsiguientes que pueden ocurrir en compartimentos periféricos y/o centrales.

Como se usa en el presente documento, los términos “tratar” o “tratamiento” abarcan el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la padezca; (b) inhibir el estado de enfermedad, es *decir*, detener o retardar su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción total o parcial de los síntomas o el estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como moduladores de las respuestas celulares estimuladas por IL-23, IL-12 y/o IFN α , los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 y/o IFN α que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,

asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen

5 CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia

10 mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, shock séptico y Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, esclerosis múltiple (RMS y/o MS progresiva, incluyendo CIS, neuritis óptica,

15 neuromielitis óptica), isquemias cerebrales o enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden

20 tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia

25 hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis

30 traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de células β ; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, paludismo cerebral, enfermedad

inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a infecciones, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia

5 mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple (RMS y/o MS progresiva, incluyendo CIS, neuritis óptica, neuromielitis óptica), isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen

10 tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en infartos, hipoxia en órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca,

15 agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, esclerosis múltiple (RMS y/o MS progresiva, incluyendo CIS, neuritis óptica, neuromielitis óptica),

20 Cuando los términos “condición asociada con IL-23, IL-12 y/o IFN α ” o “enfermedad o trastorno asociado con IL-23, IL-12 y/o IFN α ” se usan en el presente documento, cada uno tiene la intención de abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran extensamente, así como cualquier otra condición que se vea afectada por IL-23, IL-12 y/o IFN α .

25 Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos para tratar dichas afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula I o una de sus sales. “Cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir

30 la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o tratar enfermedades.

Los métodos para tratar afecciones asociadas con IL-23, IL-12 y/o IFN α pueden comprender la administración de compuestos de la fórmula I solos o combinados entre sí

y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar tales afecciones. En consecuencia, “cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o tratar enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 y/o IFN α .

5 Ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAIDs), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides como
10 prednisona o dexametasona; agentes antivirales como abacavir; agentes antiproliferativos como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); antipalúdicos como la hidroxicloroquina; fármacos citotóxicos como azatipina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

15 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o según lo determinado por un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los
20 compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con IL-23, IL-12 o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2, incluidas enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 y/o IFN α , como se describió anteriormente.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como
25 los descritos anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (ej., excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

30 Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos

5 incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos

10 portadores pueden incluir una serie de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, dichos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por una variedad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores implicados en su selección se

15 encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Los compuestos de la Fórmula I pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento

20 específico a sitio o dependiente de la cantidad de fármaco a administrar. Generalmente se prefiere la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistemático para estados cancerosos o precancerosos, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o

25 formulaciones líquidas que incluyen jarabes; tópicamente, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, tal como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, como por inhalación en aerosol; tópicamente,

30 tal como en forma de crema o ungüento; por vía rectal, como en forma de supositorios; o liposomalmente. Se pueden administrar formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los

compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

5 Ejemplos de composiciones para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador
10 de viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse
15 por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con tabletas moldeadas, comprimidas o liofilizadas. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la
20 adhesión mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (ej., GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (ej., CARBOPOL 934®). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes y estabilizadores para facilitar su fabricación y uso.

25 Composiciones de ejemplo para la administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar absorción y/o biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes como los conocidos en la técnica.

30 Ejemplos de composiciones para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes aceptables parenteralmente no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol,

agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes o humectantes y suspensores adecuados, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

5 Ejemplos de composiciones para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

10 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto en la materia e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una dosis única o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de una
15 variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular. Sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de
20 mamíferos tales como humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando se usa el término “paciente” en este documento, se pretende que este término incluya a todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos que se ven afectados por la modulación de las funciones mediadas por IL-23, IL-12 y/o IFN α .

25

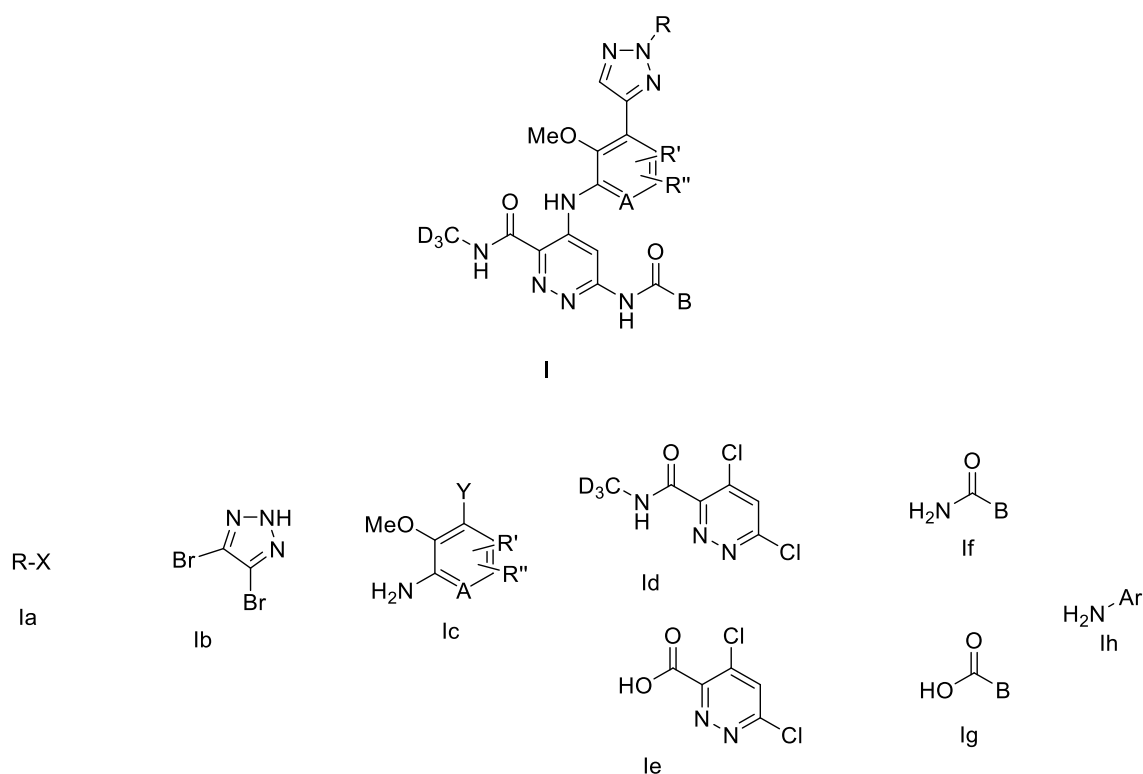
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación,
30 junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos

preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad como referencia.

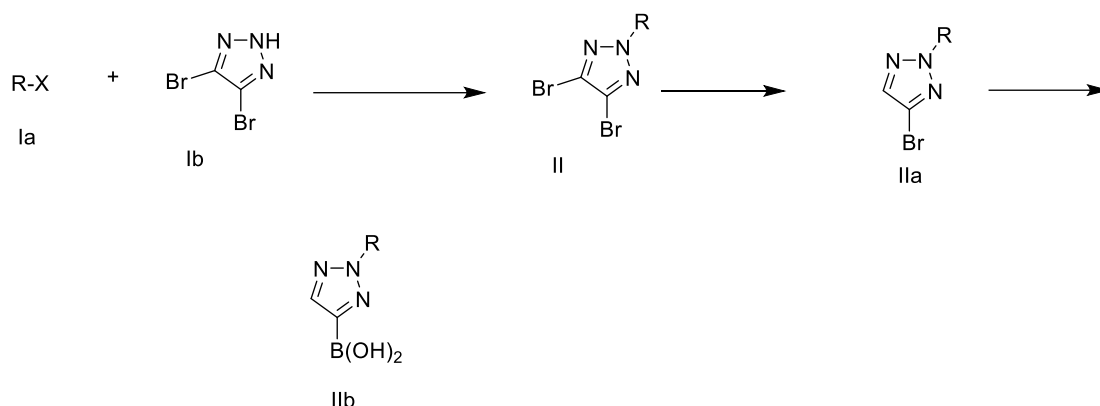
Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante el uso de las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se eligen como condiciones estándar para esa reacción, que deberá ser fácilmente reconocida por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Dichas restricciones a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, se reconocerán fácilmente por un experto en la técnica y se deberán utilizar métodos alternativos. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe las diferentes alternativas al médico capacitado es Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley y Sons, 1999).

Los productos intermedios clave que se muestran en la Figura 1 se pueden ensamblar para proporcionar el compuesto 1 en una variedad de formas conocidas por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética.

Figura 1

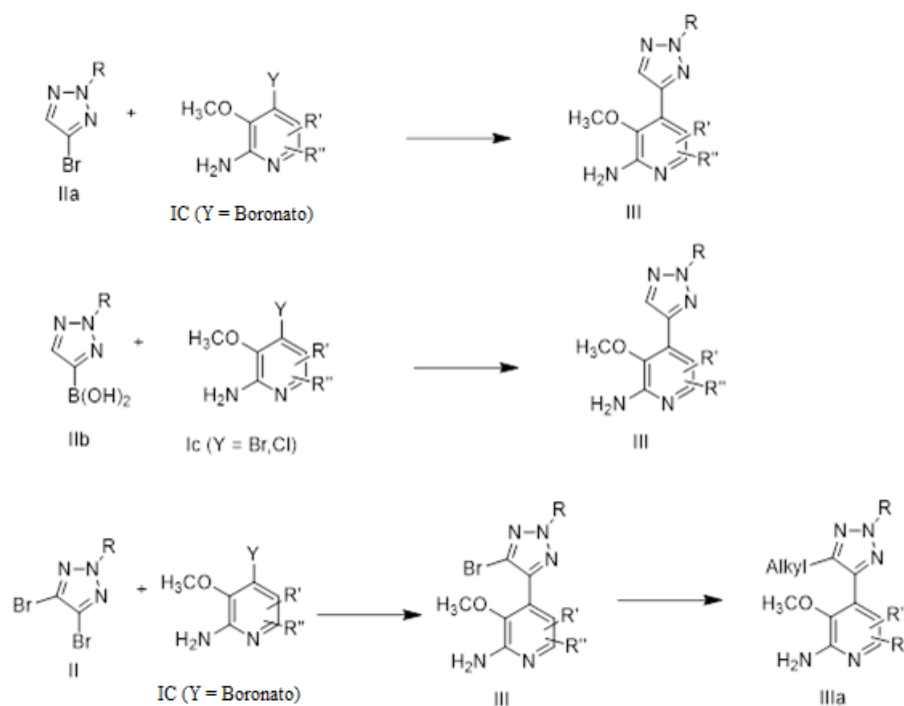
El esquema 1 muestra cómo el intermedio Ia, donde X = halógeno, tal como yoduro, en los casos donde R = alquilo simple (metil, etil, etc.) y el intermedio Ib pueden combinarse en presencia de una base apropiada, preferiblemente carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, preferiblemente DMF para proporcionar los productos intermedios de la fórmula II. En el caso donde R = ciclopropilo, Ib puede tratarse con ácido ciclopropilborónico en presencia de acetato de cobre (II), 2,2'-bipiridina y carbonato de sodio en dicloroetano a temperaturas elevadas. II puede entonces monodesbromarse en presencia de una base reductora fuerte, particularmente bromuro de isopropilmagnesio, solución de THF en éter a baja temperatura para proporcionar productos intermedios de la fórmula IIa. II también se puede usar, tal cual, para preparar 1,2,3-triazoles más altamente sustituidos. IIa se puede usar, tal cual, o se puede convertir en el correspondiente ácido borónico (Iib) un intercambio de halógeno metálico seguido de extinción con un borato de trialquilo, específicamente trimetilborato o triisopropilborato. Una base preferida para el intercambio de halógeno metálico podría ser el complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF a baja temperatura.

Esquema 1



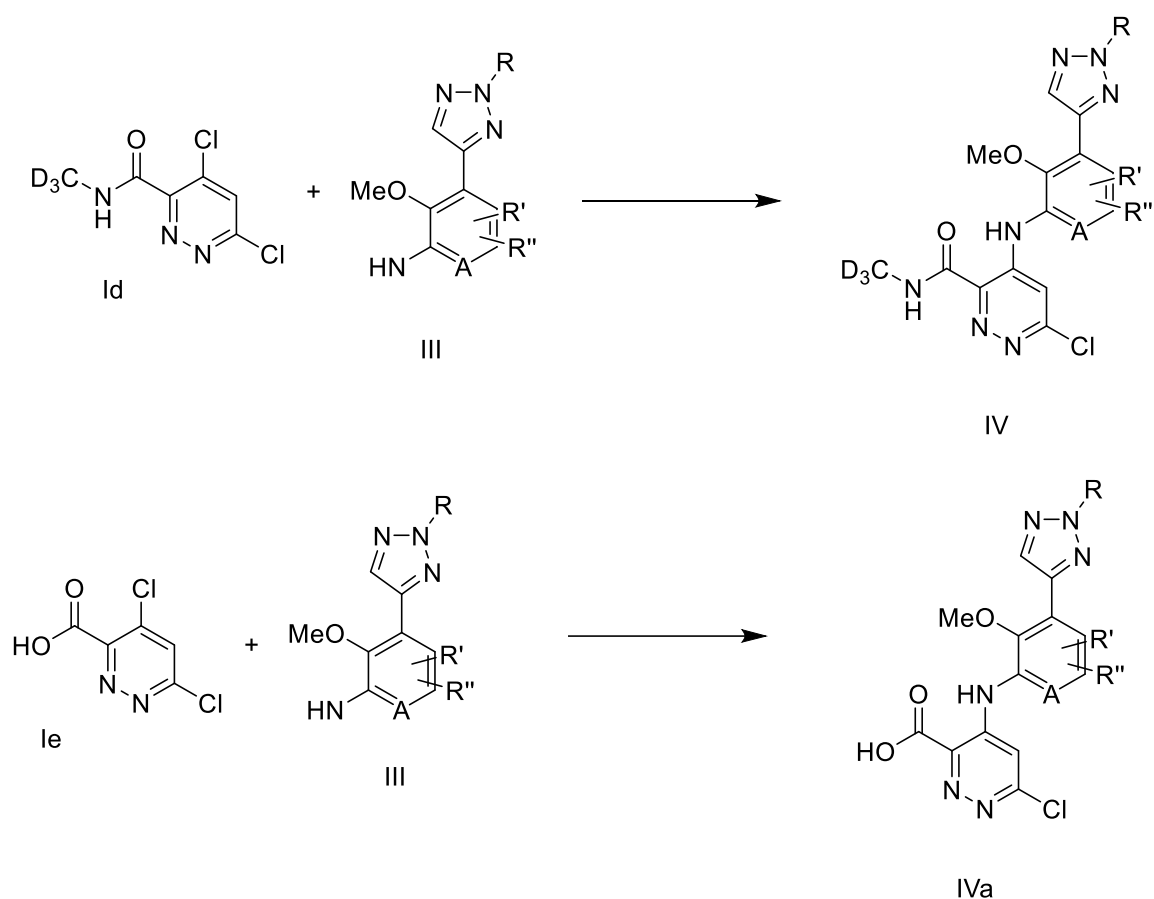
El esquema 2 muestra cómo un experto en la técnica puede combinar el intermedio IIa o IIb con el intermedio Ic, donde Y = boronato, en el caso de reacción con IIa, o haluro, en el caso de reacción con IIb para proporcionar productos intermedios de la fórmula general III. (Los intermedios de la fórmula general Ic están disponibles comercialmente o se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica). Los expertos en la técnica pueden lograr la transformación usando el acoplamiento catalizado por metales de transición del boronato apropiado con el haluro apropiado. Más específicamente, esta transformación se puede lograr usando un acoplamiento tipo Suzuki con $PdCl_2(dppf)[DCM]$ como el catalizador y fosfato de potasio tribásico acuoso como la base en solventes como 1,4-dioxano a temperaturas elevadas. Se puede realizar una química similar con el intermedio II para producir 1,2,3-triazoles completamente sustituidos (productos intermedios de la fórmula general IIa). Es necesario en estos casos tomar el bromo-triazol correspondiente y someterlo a acoplamiento catalizado con paladio adicional con boronatos de alquilo o alquénilo (en este caso seguido de reducción de olefina utilizando métodos conocidos en la técnica, es decir, hidrogenación catalítica).

Esquema 2



El esquema 3 muestra cómo un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede acoplar productos intermedios de la fórmula general Id (véase Moslin, *J. Med. Chem* 2019, 62, 8953-8972 o US 9,505,748) e Ie (consulte la patente: US 10,899,745) con productos intermedios de la fórmula general III para proporcionar productos intermedios de la fórmula general IV o IVa. La reacción consiste en mezclar los dos reactivos en un solvente aprótico apropiado, particularmente THF o 2-metil-THF entre 0 °C y 50 °C dependiendo del III particular y agregar la base apropiada, particularmente, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio o hidruro de sodio. En el caso de IVa, la trideuterometilamida se puede instalar en un paso posterior.

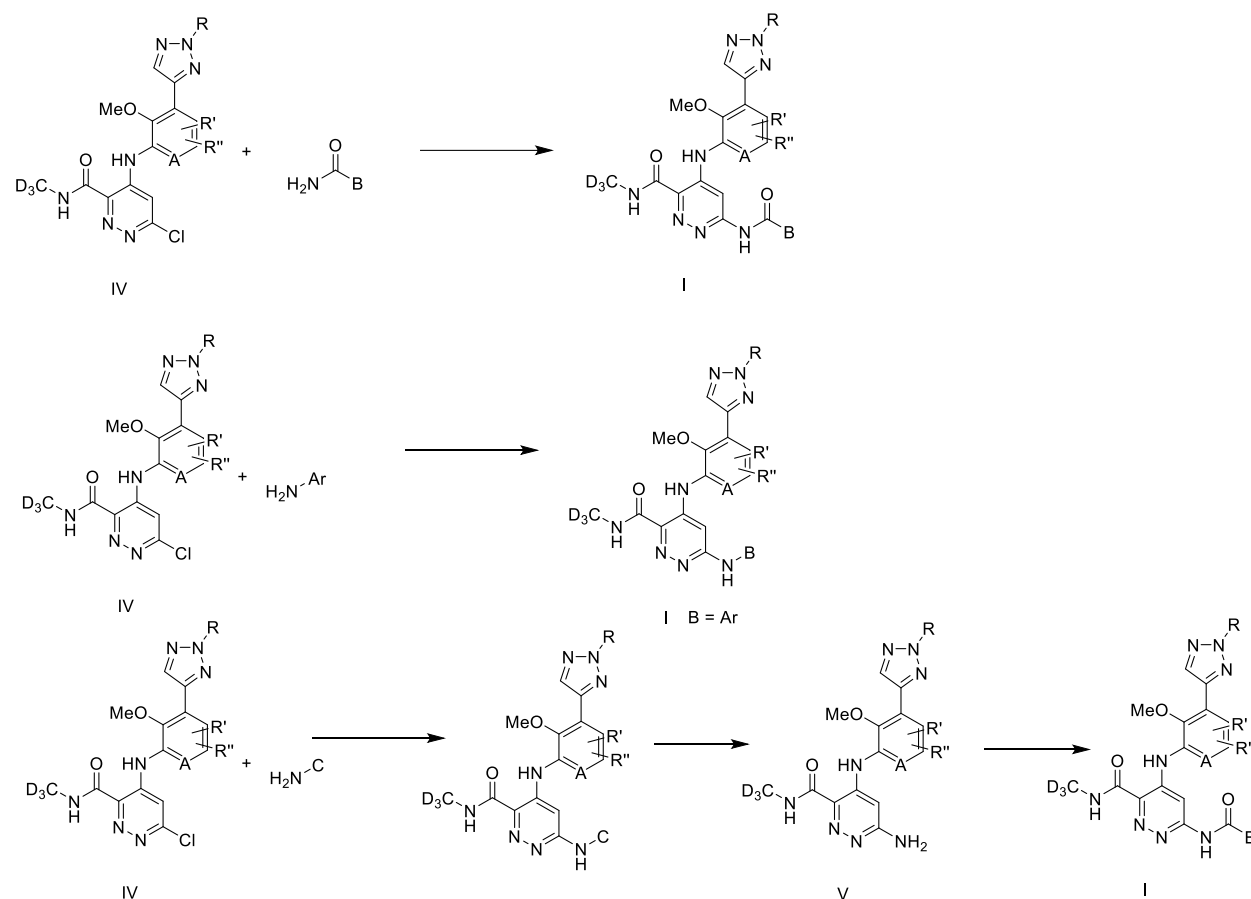
Esquema 3



- El esquema 4 muestra cómo un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede acoplar el compuesto IV al sustrato apropiado, en uno o varios pasos, para producir
- 5 compuestos de la fórmula general 1. El proceso de un solo paso implica el acoplamiento de compuestos de fórmula general IV con amidas primarias de la fórmula general Ig o aminas aromáticas de la fórmula general Ih, en condiciones catalizadas por metales de transición. En particular, las condiciones favorables para esta reacción involucran el empleo de un acoplamiento tipo Buchwald, usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, como catalizador, xanfos como ligando y Cs_2CO_3 como la base en 1,4-dioxano como solvente, a temperaturas
- 10 elevadas. Este sistema catalizador/ligando/base se puede alterar de formas conocidas por los expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos de la fórmula general IV se pueden tratar con aminas primarias, que pueden proporcionar un producto que se puede desproteger para proporcionar las correspondientes aminas primarias de la fórmula
- 15 general V, a temperatura elevada en un disolvente apropiado, particularmente 4-metoxibencilamina. El producto de esta reacción se puede desproteger para proporcionar V con TFA a temperatura elevada. Posteriormente, los compuestos de la fórmula general

I se pueden preparar a partir de V por acoplamiento con un ácido carboxílico apropiado en condiciones de acoplamiento de amidas conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema 4



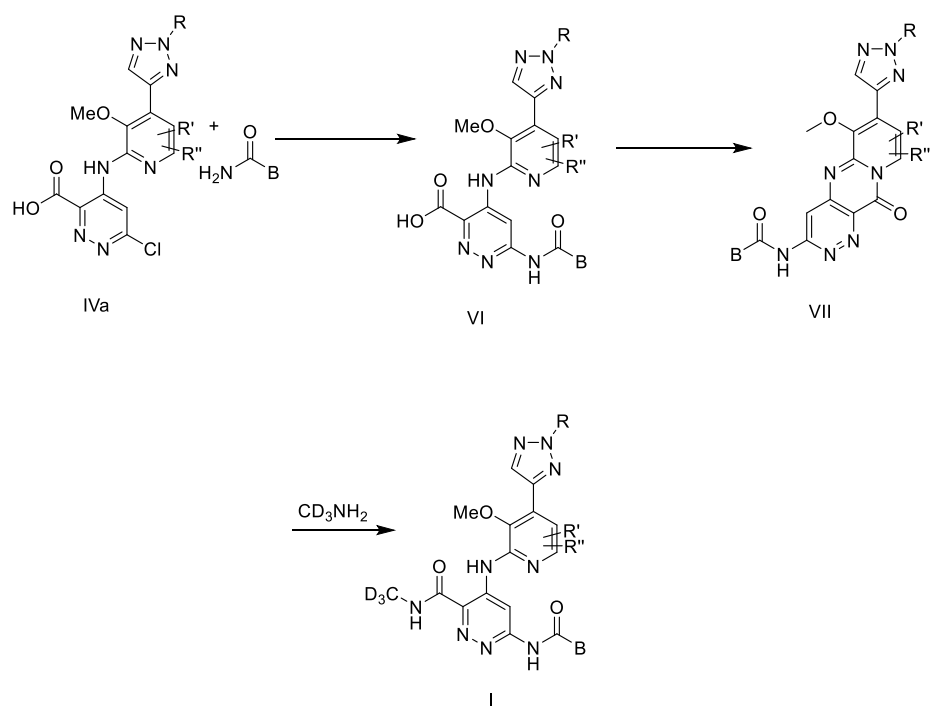
5

El esquema 5 muestra una síntesis alternativa de compuestos de la fórmula general I, donde A = nitrógeno. El compuesto Ie se puede acoplar a compuestos de la fórmula general III, donde A = nitrógeno, como se describió anteriormente para proporcionar compuestos de la fórmula general IVa. Estos compuestos se pueden usar luego para preparar compuestos de la fórmula general VI usando un acoplamiento de tipo Buchwald (como se describe anteriormente) con la amida primaria apropiada de la fórmula general 1f. A continuación, los compuestos de la fórmula general VI pueden tratarse con un sistema reactivo de acoplamiento de enlaces de amida conocido por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética, en particular clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y HOBT en un disolvente apropiado, en particular NMP/AcCN a temperatura elevada para producir compuestos de la fórmula general VII. Estos compuestos pueden luego ser tratados con clorhidrato de

10

15

trideuterometilamina, en un solvente apropiado, particularmente DMSO, en presencia de una base, en particular diisopropiletilamina a temperatura elevada.



5

Preparación

Todos los reactivos adquiridos de fuentes comerciales se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron bajo una atmósfera inerte. Los espectros de resonancia magnética de protón y carbono (RMN de ^1H y ^{13}C) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400 o JEOL Eclipse 500 y se expresan en ppm en relación con el disolvente de referencia de la muestra en la que se realizaron. Los análisis de HPLC y LCMS se realizaron utilizando un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS y un detector SPDUV-vis a 220 o 254 nm con la detección de MS realizada con un espectrómetro Micromass Platform LC. Los análisis de GCMS se realizaron utilizando un GC (7890B)-MS (5977B) de Agilent Technologies.

Método A:

20

Gradiente lineal de 20 % a 100 % de solvente B durante 4 minutos con mantenimiento de 0,6 minutos a 100 % B y

seguido de un gradiente de 0,1 minutos al 20 % de B y un mantenimiento de 0,3 minutos al 20 % B

Disolvente A: formiato de amonio de 5 mM pH 3,3: ACN (98:02)

Solvente: B: ACN: Amortiguador (98:02)

5 Tasa de flujo: 1,0 ml/min

Columna: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) mm, 2,6 μ m

Visualización ultravioleta ("UV") a 220 nanómetros ("nm").

Método B:

10

Gradiente lineal de 5 % a 95 % de solvente B durante 2,5 minutos con mantenimiento de 1,5 minutos a 95 % B y

seguido de un gradiente de 0,5 minutos al 5 % de B y un mantenimiento de 1,5 minutos a 5 % B

15

Solvente A: 0,1 % de TFA en H₂O

Solvente: B: 0,1% TFA en ACN

Tasa de flujo: 1,5 ml/min

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 μ m

Visualización ultravioleta ("UV") a 220 nanómetros ("nm").

20

Método C:

Gradiente lineal de 0 a 100 % de solvente B durante 2 minutos ("min"), con mantenimiento de 0,5 minutos ("min") a 100 % B

Visualización ultravioleta ("UV") a 254 nanómetros ("nm")

25

Columna: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 μ m

Tasa de flujo: 1 milímetros ("ml")/min

Solvente A: ácido trifluoroacético al 0,05 %, agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %

Solvente B: ácido trifluoroacético al 0,05 %, agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %

30

Método D:

Gradiente lineal de 2 a 98 % de solvente B durante 1 minuto ("min"), con mantenimiento 0,5 minutos ("min") a 98 % B

Visualización ultravioleta ("UV") a 254 nanómetros ("nm")

Columna: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 μ m

Tasa de flujo: 0,8 milímetros (“ml”)/min

Solvente A: agua

Solvente B: acetonitrilo

5 Método E:

Gradiente lineal de 0 a 100 % de disolvente B durante 1 minuto (“min”), con 0,5 minutos (“min”) mantenido al 100 % de B

Visualización ultravioleta (“UV”) a 254 nanómetros (“nm”)

Columna: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 µM

10 Tasa de flujo: 1 milímetros (“ml”)/min

Solvente A: ácido trifluoroacético al 0,05 %, agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %

Solvente B: 0,05 % de ácido trifluoroacético, 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo

Método F:

15 Gradiente lineal de 5 % a 95 % de solvente B durante 2,5 minutos (“min”), con mantenimiento de 1,5 minutos (“min”) a 95 % B seguido de 0,5 minutos de gradiente al 5 % B y mantenimiento de 1 minuto a 5 % B.

Visualización ultravioleta (“UV”) a 220 nanómetros (“nm”)

Columna: Zorbax XDB C-18 (50 x 4,6 mm) 3,5 µM

20 Tasa de flujo: 1,5 milímetros (“ml”)/min

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico, 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo

Solvente B: acetonitrilo

Método G:

25 Gradiente lineal de 0 a 100 % de solvente B durante 3 minutos (“min”), con mantenimiento de 0,5 minutos (“min”) a 100 % B

Visualización ultravioleta (“UV”) a 220 nanómetros (“nm”)

Columna: Waters XBridge C18 (2,1 mm x 50 mm) 1,7 µM

Tasa de flujo: 1 milímetros (“ml”)/min

30 Solvente A: 95 % 10 mM de acetato de amonio (en agua) 5 % acetonitrilo

Solvente B: 10 mM de acetato de amonio al 5 % (en agua), acetonitrilo al 95 %

Método H:

- Gradiente lineal de 0 a 100 % de disolvente B durante 1 minuto (“min”), con 0,5 minutos (“min”) mantenido al 100 % de B
- Visualización ultravioleta (“UV”) a 254 nanómetros (“nm”)
- 5 Columna: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 μ M
- Tasa de flujo: 1 milímetros (“ml”)/min
- Solvente A: ácido trifluoroacético al 0,1 %, agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %
- Solvente B: ácido trifluoroacético al 0,1 %, agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %

Método I:

- 10 Gradiente lineal de 0 a 100 % de disolvente B durante 3 minutos (“min”), con 0,5 minutos (“min”) mantenido al 100 % de B
- Visualización ultravioleta (“UV”) a 254 nanómetros (“nm”)
- Columna: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 μ M (2,1 x 50 mm)
- Tasa de flujo: 1 milímetros (“ml”)/min
- 15 Solvente A: ácido trifluoroacético al 0,05 %, agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %
- Solvente B: ácido trifluoroacético al 0,05 %, agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %

Método J:

- Gradiente lineal de 20 % a 98 % de solvente B durante 1,5 minutos con mantenimiento de 0,5 minutos a 98 % B y seguido de un gradiente de 0,1 minutos
- 20 al 20 % de B y mantenimiento de 0,5 minutos a 20 % B
- Solvente A: formiato de amonio de 5 mM pH 3,3: ACN (98:02)
- Solvente: B: ACN: Amortiguador (98:02)
- Tasa de flujo: 0,7 ml/min
- Columna: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) mm, 2,6 μ m
- 25 Visualización ultravioleta (“UV”) a 220 nanómetros (“nm”).

Método K

- Gradiente lineal del 2 % al 40 % de solvente B durante 4 minutos con un mantenimiento de 0,6 minutos a 100 % B y seguida de un gradiente de 0,1 minutos a 20 % B y un mantenimiento de 0,3 minutos a 20 % B.
- 30 Solvente A: 5 mM de Formiato de amonio pH 3,3: ACN (98:02)
- Solvente: B: ACN: Amortiguador (98:02)
- Tasa de flujo: 1,0 ml/min

Columna: Kinetex XB - C18 (75 x 3,0) mm, 2,6 μm

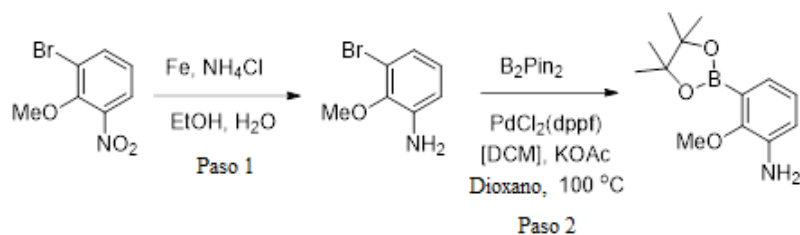
Visualización ultravioleta ("UV") a 220 nanómetros ("nm").

Método GCMS

- 5 Columna cromatográfica: HP-5 (30m x 320 μm x 0,25 μm)
 Longitud de columna 30 m, diámetro interno 0,32 mm, espesor 0,25 μm
 Temperatura de entrada: 250 °C; Gas portador: He. Temperatura del detector: 300 °C; Flujo de columna 2 ml/min; Flujo de aire 400 ml/min; Flujo de H₂ 40 ml/min.
 Horario de Calefacción: 120 °C tiempo de mantenimiento 3 min; Luego aumentar a 300 °C con una velocidad de 40 °C/min y mantener durante 2 min., temperatura de la fuente: 230 °C.
- 10

Abreviatura	Significado
ACN	Acetonitrilo
DIPEA	diisopropilamina
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
THF	Tetrahidrofurano
2Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
DMF	N,N'-Dimetilformamida
TFA	Ácido trifluoroacético
DAST	Trifluoruro de dietilamonoazufre
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
dba	dibencilidenoacetona
Xantfos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
dcpf	1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
MeOH	Metanol

Abreviatura	Significado
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
LC	cromatografía líquida
MS	espectrometría de masas
temperatura ambiente	temperatura ambiente
Pd/C	paladio sobre carbono
Et	Etilo
Me	Metilo
h	horas
°C	° celsius
PBSF	Fluoruro de perfluorobutanosulfonilo
HATU	3-oxid hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4.5- <i>b</i>]piridinio
DMA	dimetilacetamida
MW	microondas
AcOH	ácido acético
DMAP	4-dimetil aminopiridina
Boc	carbonilo de terc-butoxi
AcCl	Cloruro de acetilo
minutos	minutos
MHz	megahertz
m-CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
dtbpf	1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno

Producto intermedio 1**Paso 1:**

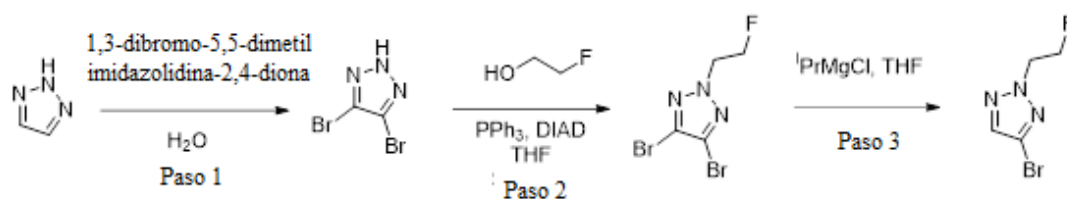
5

A una solución de 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (2,0 g, 8,62 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se añadió hierro (3,7 g, 60,3 mmol) y cloruro de amonio (2,3 g, 43,3 milimoles). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas, se diluyó con etanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo (2,5 g). El residuo crudo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 X 20 ml) y salmuera (2 X 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-2-metoxianilina (1,8 g, 8,55 mmol, 99 % de rendimiento) como un líquido de color marrón.

15 MS (M+1) m/z : 202,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,84 [A].

Paso 2:

A una solución agitada de 3-bromo-2-metoxianilina (1,80 g, 8,91 mmol) en dioxano (15 ml) en un tubo sellado, se añadió bis(pinacolato)diboro (3,39 g, 13,36 mmol) y acetato de potasio (2,62 g, 26,7 mmol). Se purgó la reacción con gas nitrógeno durante 5 min y luego se añadió PdCl₂(dppf).[DCM] (0,73 g, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). El extracto orgánico recolectado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,8 g, 6,88 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. MS (M+1) m/z : 250,4 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 2,11 [A].

Producto intermedio 2**5 Paso 1:**

A una solución agitada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (53,8 g, 188 mmol) en H₂O (150 ml) a 0 °C se añadió por porciones 2H-1,2,3-triazol (10 g, 145 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (26 g, 115 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

GCMS: 226,8 [M], tiempo de retención = 3,40.

Paso 2:

15 A una solución de trifenilfosfina (1,52 g, 5,78 mmol) en THF (8 ml) se añadió DIAD (0,95 ml, 4,89 mmol) a -10 °C. Después de 10 min, se añadió en porciones 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (1 g, 4,45 mmol) seguido de la adición de 2-fluoroetan-1-ol (0,4 g, 6,23 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter dietílico (2 x 40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para obtener 4,5-dibromo-2-(2-fluoroetil)-2H-1,2,3-triazol (730 mg, 2,69 mmol, 60,6 % de rendimiento) como líquido de color amarillo.

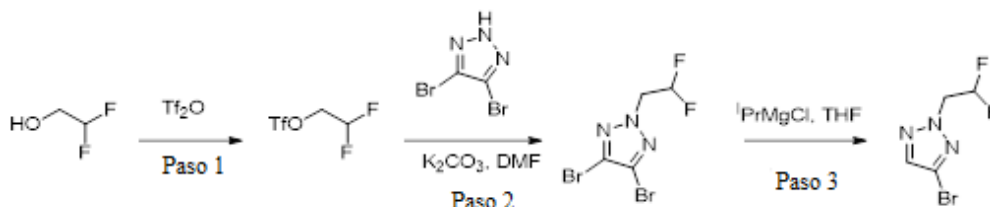
25 GCMS: = 272,9 [M], tiempo de retención = 3,63.

Paso 3

A una solución de 4,5-dibromo-2-(2-fluoroetil)-2H-1,2,3-triazol (0,7 g, 2,57 mmol) en THF (10 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (3,85 ml, 7,70 mmol) por

goteo a 0 °C y se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). El extracto orgánico recogido se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a bajo vacío para obtener el producto deseado como un líquido de color marrón. Este se usó tal cual sin purificación adicional. GCMS: 193,0, tiempo de retención= 5,84.

Producto intermedio 3



Paso 1

Se enfrió 2,2-difluoroetan-1-ol (2,0 g, 24,38 mmol) a 0 °C en un tubo sellado y se añadió por goteo Tf₂O (5,77 ml, 34,1 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución enfriada de NaHCO₃ al 10 % (50 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo bruto (5,1 g, 23,82 mmol, 98 % de rendimiento) se usó tal cual sin purificación adicional.

¹H RMN(CDCl₃): 6,22 – 5,92 (m, 1H), 4,64 – 4,57 (m, 2H).

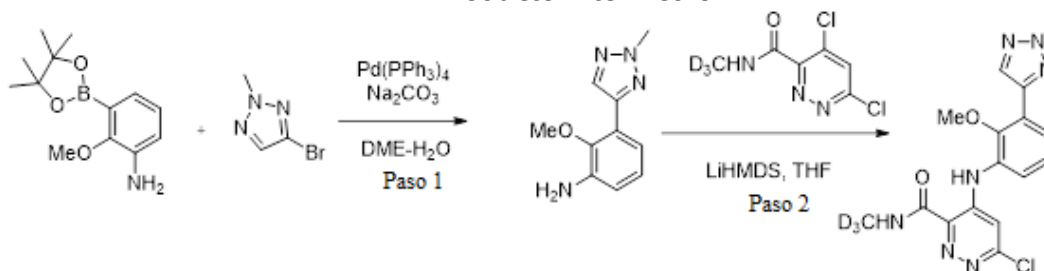
Paso 2

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (5,0 g, 23,35 mmol) y 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (6,36 g, 28,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (6,45 g, 46,7 mmol) a 0 °C. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con DCM (2 X 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 4,5-dibromo-2-(2,2-difluoroetil)-2H-1,2,3-triazol (2,3 g, 7,91 mmol, 33,9 % de rendimiento) como líquido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃): 6,36 – 6,06 (m, 1H), 4,78 – 4,71 (m, 2H).

Paso 3

A una solución de 4,5-dibromo-2-(2,2-difluoroetil)-2H-1,2,3-triazol (1,5 g, 5,16 mmol) en THF (20 ml) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (9 ml, 18,00 mmol, solución 2M en THF) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 4-bromo-2-(2,2-difluoroetil)-2H-1,2,3-triazol crudo (1,05 g) como un aceite de color rojo intenso. El producto crudo se usó como tal sin purificación adicional. GCMS: 210,9, tiempo de retención= 5,37.

Producto intermedio 4**Paso 1:**

A una solución agitada de 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,31 g, 9,26 mmol) y 4-bromo-2-metil -2H-1,2,3-triazol (1,50 g, 9,26 mmol) en DME (15 ml) y agua (5 ml) se añadió carbonato de sodio (2,45 mg, 23,15 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se añadió Pd(Ph₃P)₄ (1,07 g, 0,93 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol (50 ml). A continuación, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se particionó entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica recolectada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener la 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina deseada (1,70 g, 7,67 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido cristalino de color marrón. MS (M+1) m/z: 205,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,20 [A]

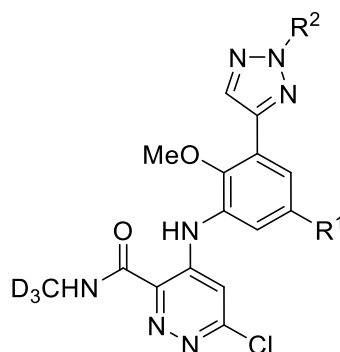
Paso 2:

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (referencia a Moslin, *J. Med. Chem* 2019, 62, 8953-8972) (0,35 g, 1,67 mmol) y 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (0,41 g, 2,01 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió

5 LiHMDS (6,70 ml, 6,70 mmol, solución 1 M en THF) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 40 %

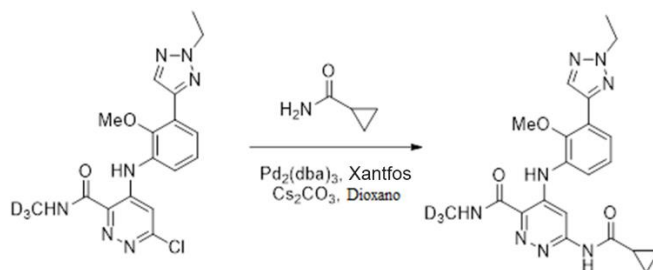
10 en éter de petróleo) para proporcionar la 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida deseada (0,37 g, 0,97 mmol, 58,2 % de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. MS (M+1) *m/z*: 377,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 2,167 [A].

15 Los siguientes productos intermedios (**4a-4e**) se prepararon de manera similar a la preparación del intermedio 4.



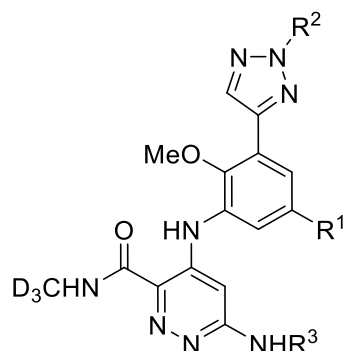
Producto intermedio (4a-4e)	R ¹	R ²	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]
4a	H	Et	391,1	2,15 [A]
4b	H	CH ₂ CH ₂ F	409,3	1,69 [A]
4c	H	CH ₂ CHF ₂	426,8	2,09 [A]
4d	F	CH ₃	395,1	2,34 [A]
4e	F	CH ₂ CH ₃	409,6	2,24 [A]

Ejemplo 1



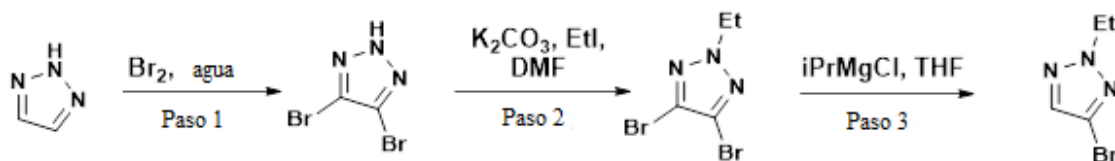
A una solución de 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (101 mg, 0,26 mmol),
 5 ciclopropanocarboxamida (110 mg, 1,29 mmol) en dioxano (2,5 ml) y la mezcla de
 reacción se purgó con N₂ durante 5 min. A esta solución se añadió xantfos (30 mg, 0,052
 mmol), Pd₂dba₃ (24 mg, 0,026 mmol) y carbonato de cesio (337 mg, 1,03 mmol) y la
 mezcla se agitó a 130 °C durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente,
 10 la mezcla de reacción se purificó utilizando un cartucho de gel de sílice isco de 12 g,
 eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 %/DCM. Las fracciones puras se
 concentraron para proporcionar 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-etil-2H-
 1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (79 mg, 66%)
 como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 440,2 [M+H]⁺, Tiempo de retención de CL
 15 1,53 min [I]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H),
 8,14 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J*=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (t,
J=8,0 Hz, 1H), 4,52 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,52 (t, *J*=7,3
 Hz, 3H), 0,87 - 0,78 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos **2-8** se prepararon de manera similar a la preparación del **Ejemplo 1**.



Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]
2 ^{a,b}	H	CH ₂ CH ₂ F		457,4	458,0	2,32 [A]
3 ^a	H	CH ₂ CHF ₂		475,4	476,2	2,33 [B]
4	F	CH ₃		443,4	444,2	2,54 [A]
5	H	CH ₃		465,4	466,4	1,572 [A]
6	H	CH ₃		451,5	452,2	1,58 [A]
7	H	CH ₃		415,4	416,2	2,00 [A]
8	H	CH ₃		434,5	435,4	1,372 [A]

5 a = ligando dcpf, 100 °C, 2h, MW. b = Purificado por cromatografía en columna de gel de sílice.

Producto intermedio 5**Paso 1**

- 5 A una solución de 1H-1,2,3-triazol (0,52 ml, 9 mmol) en agua (5 ml) a 50 °C se añadió bromo (0,62 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 90 minutos, después de lo cual el producto precipitado se aisló mediante filtración. El precipitado se secó al aire sobre el filtro. Al filtrado se añadió bromo adicional (0,62 ml, 12 mmol) y luego esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
- 10 suspensión restante se filtró y el sólido se combinó con el precipitado obtenido previamente para proporcionar 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazol (1,83 g, 87% de rendimiento).

Paso 2 (Org. Lett. 2010, 12, 4632-4635)

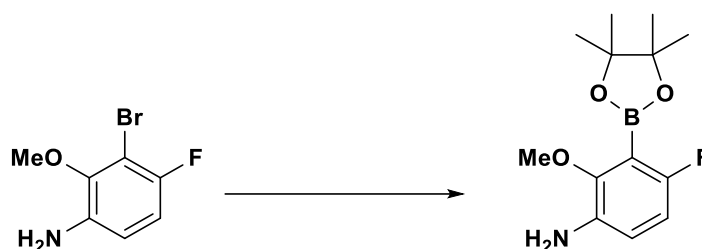
- 15 A una solución enfriada (-10 °C) de 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazol (2,3 g, 10 mmol) en DMF (23 ml) se añadió carbonato de potasio (2,80 g, 20,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió por goteo yodoetano (1,2 ml, 15 mmol). La agitación se mantuvo durante 30 minutos y luego se añadieron 10 ml de agua. El producto se extrajo con EtOAc (2x 50 ml) y las capas orgánicas crudas combinadas se
- 20 lavaron con solución de LiCl (acuosa) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada ISCO eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos proporcionando 4,5-dibromo-2-etil-2H-1,2,3-triazol (1,1 g, 46 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. El producto no se ionizó en condiciones de LCMS. ^1H RMN
- 25 (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 4,43 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,60 – 1,54 (m, 3H).

Paso 3 (Org. Lett. 2010, 12, 4632-4635)

A una solución enfriada (-20 °C) de 4,5-dibromo-2-etil-2H-1,2,3-triazol (1,11 g, 4,35 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente cloruro de isopilmagnesio (2 M en

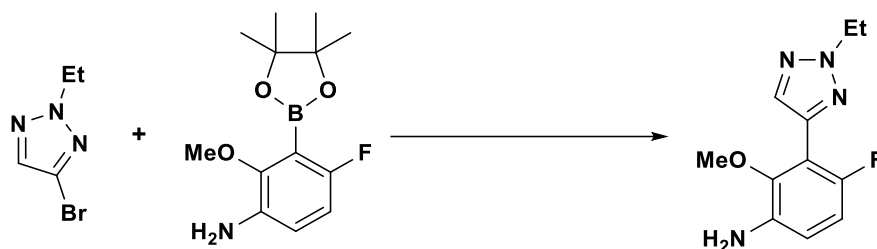
THF, 6,5 ml, 13 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos manteniendo el baño frío a -20 °C y luego se dejó calentar a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (acuoso). El producto se extrajo usando EtOAc (2x 50 ml). Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con solución de salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El deshidratante se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, dando el Producto intermedio 5 como un aceite de color amarillo (627 mg, 82% de rendimiento). El producto no se ionizó en condiciones de LCMS. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,53 (s, 1H), 4,46 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,56 (t, J=7,4 Hz, 3H).

10

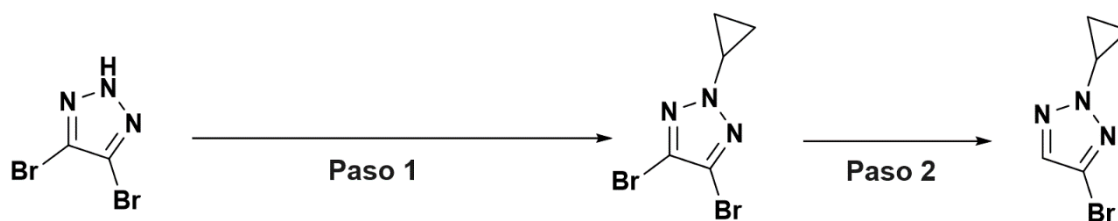
Producto intermedio 6

Un recipiente sellado conteniendo 3-bromo-4-fluoro-2-metoxianilina (1,0 g, 4,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,50 g, 5,91 mmol), PdCl₂(dppf)•DCM (0,186 g, 0,227 mmol) y acetato de potasio (1,34 g, 13,6 mmol) en dioxano (22 ml) se calentó a 105 °C. Se continuó calentando durante la noche, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se absorbió sobre Celite® y se secó bajo presión reducida. A continuación, el material crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (carga sólida) eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida proporcionando el Producto intermedio 6 como un sólido de color amarillo claro (244 mg, 20% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 268,3 (MH⁺). Tiempo de retención de CL 1,05 min [C].

25

Producto intermedio 7

Una solución agitada del Producto intermedio 5 (241 mg, 1,37 mmol), Producto
 5 intermedio 6 (244 mg, 0,91 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (37 mg, 0,046 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente se añadió una solución acuosa de K_3PO_4 (2 M, 1,4 ml, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución resultante se secó
 10 sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-100 % EtOAc/hexanos). Las fracciones puras combinadas se concentraron para proporcionar el Producto intermedio 7 (124 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS ($M+1$) m/z : 237,3 (MH^+). Tiempo de retención LC 1,04 min [C]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,88 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H),
 15 4,58 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,63 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Producto intermedio 8

20

Paso 1

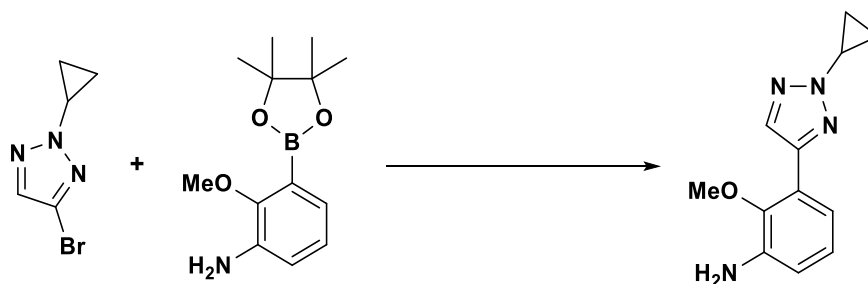
Una solución agitada de 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazol (3,0 g, 13 mmol), acetato de cobre (II) (2,88 g, 15,9 mmol), 2,2'-bipiridina (2,48 g, 15,9 mmol) y carbonato de sodio (2,80 g, 26,4 mmol) en dicloroetano (40 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a
 25 través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. A la mezcla desgasificada se añadió ácido ciclopropilborónico (3,41 g, 39,7 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante la

noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se reparticionó entre 200 ml de EtOAc y una mezcla de 100 ml (1:1) de cloruro de amonio saturado (ac.) e hidróxido de amonio concentrado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2x 75 ml con EtOAc. A continuación, las capas de EtOAc combinadas se lavaron con cloruro de amonio saturado (ac.) y con salmuera. A continuación, la capa de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-70 % EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4,5-dibromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol (979 mg, 28% de rendimiento). El producto no se ionizó en condiciones de LCMS. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,03 - 3,95 (m, 1H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,16 - 1,09 (m, 2H)

Paso 2

A una solución enfriada (-20 °C) de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol (0,950 g, 3,56 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 5,3 ml, 10,7 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos manteniendo el baño frío a -20 °C y luego se dejó calentar a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (acuoso). El producto se extrajo usando EtOAc (2x 50 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con solución de salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El deshidratante se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, produciendo el Producto intermedio 8 como un aceite amarillo de color (605 mg, 81 % de rendimiento). El producto no se ionizó en condiciones de LCMS. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,51 (s, 1H), 3,99 (tt, $J=7,5, 3,8$ Hz, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 2H), 1,15 - 1,07 (m, 2H).

Producto intermedio 9

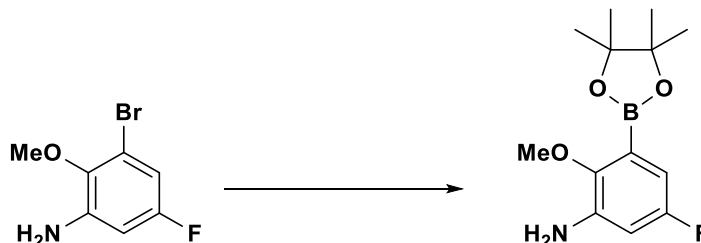


Una solución agitada del Producto intermedio 8 (249 mg, 1,32 mmol), el Producto intermedio 3 (220 mg, 0,88 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (36 mg, 0,044 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos.

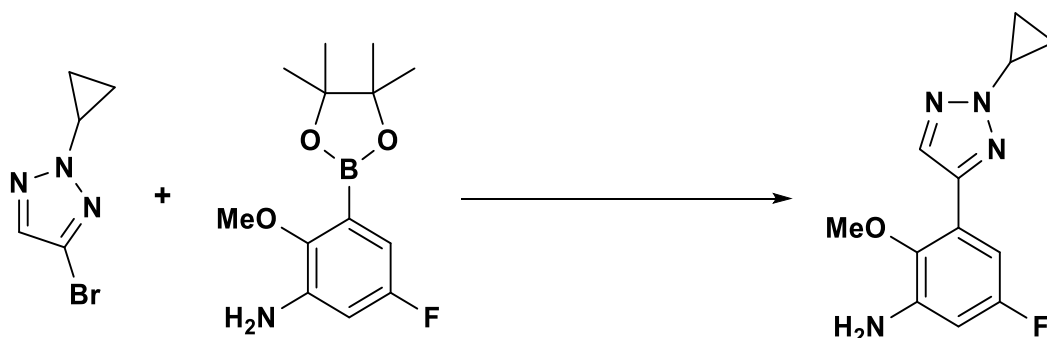
Posteriormente se añadió una solución acuosa de K_3PO_4 (2 M, 1,3 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-100 % EtOAc/hexanos).

Las fracciones puras combinadas se concentraron para proporcionar el Producto intermedio 9 como un aceite incoloro (153 mg, 71 % de rendimiento). MS (M+1) m/z : 231,1 (MH^+). Tiempo de retención LC 1,07 min [C]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,01 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,99 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=7,9$, 1,6 Hz, 1H), 4,05 (tt, $J=7,5$, 3,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 3H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,17 - 1,09 (m, 2H).

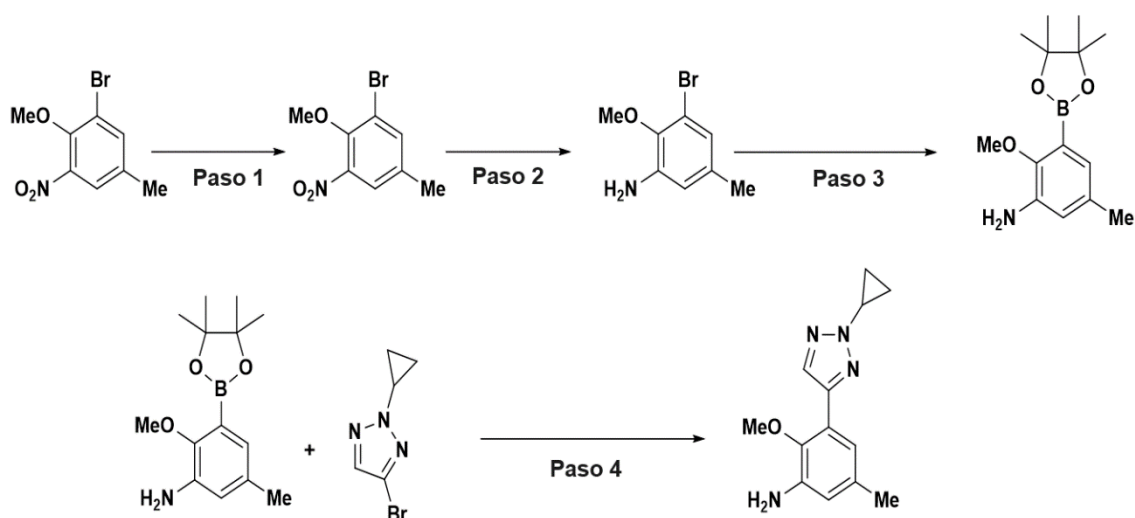
Producto intermedio 10



Un recipiente sellado conteniendo 3-bromo-5-fluoro-2-metoxianilina (sal de hidrocloreuro) (4,5 g, 17,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,79 g, 22,8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (0,716 g, 0,877 mmol) y acetato de potasio (6,03 g, 61,4 mmol) en dioxano (100 ml) se calentó a 105 °C. Se continuó calentando durante la noche, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se absorbió sobre Celite® y se secó bajo presión reducida. A continuación, el material crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (carga sólida) eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida proporcionando el Producto intermedio 10 como un sólido de color amarillo claro (2,55 g, 54% de rendimiento). MS (M+1) m/z : 268,3 (MH^+). Tiempo de retención de CL 1,50 min [C].

Producto intermedio 11

- 5 Una solución agitada del Producto intermedio 8 (348 mg, 1,85 mmol), el Producto intermedio 10 (330 mg, 1,24 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (50,4 mg, 0,062 mmol) en dioxano (6 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente se añadió una solución acuosa de K_3PO_4 (2 M, 1,85 ml, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. La reacción se
- 10 enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-100 % EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 11 como un aceite incoloro (188 mg,
- 15 61% de rendimiento). MS ($M+1$) m/z : 249,2 (MH^+). Tiempo de retención de CL 1,40 min [C]. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,03 (s, 1H), 7,00 (dd, $J=9,6$, 3,0 Hz, 1H), 6,46 (dd, $J=9,5$, 3,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H).

Producto intermedio 12**Paso 1**

- 5 Se combinó 2-bromo-4-metil-6-nitrofenol (1,00 g, 4,31 mmol) con carbonato de potasio (1,19 g, 8,62 mmol) y yodometano (0,40 ml, 6,5 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la reacción acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las dos capas. La capa de EtOAc se lavó con soluciones de NaOH 1 N (ac.), LiCl al 10% (ac.) y salmuera. La capa de EtOAc luego se
- 10 secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-30 % EtOAc/hexanos) para proporcionar 1-bromo-2-metoxi-5-metil-3-nitrobenceno. El producto no se ionizó. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

15

Paso 2

- Se combinó 1-bromo-2-metoxi-5-metil-3-nitrobenceno (0,979 g, 3,98 mmol) con cloruro de amonio (2,13 g, 39,8 mmol) en etanol (21 ml) y agua (3 ml). A esto se añadió zinc (2,60 g, 39,8 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla heterogénea
- 20 resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (200 ml) a la reacción, que luego se filtró a través de celite, recogiendo el filtrado. El filtrado se lavó con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El deshidrante se eliminó mediante filtración y el producto crudo se concentró bajo presión reducida. La

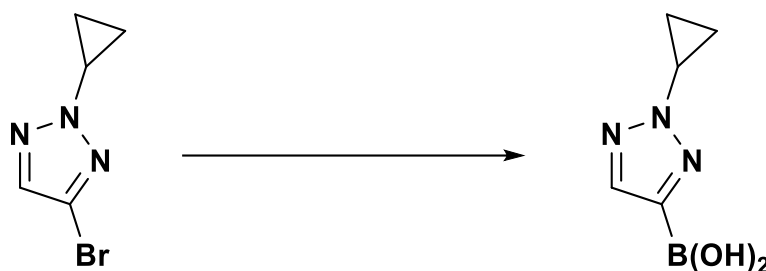
purificación se llevó a cabo mediante cromatografía automatizada (0-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 3-bromo-2-metoxi-5-metilanilina (0,763 g, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (M+1) m/z : 216,1 (MH^+). Tiempo de retención de CL 0,90 min [E]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,64 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,30 (dt, $J=8,0$, 1,1 Hz, 1H), 4,56 (bs, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Paso 3

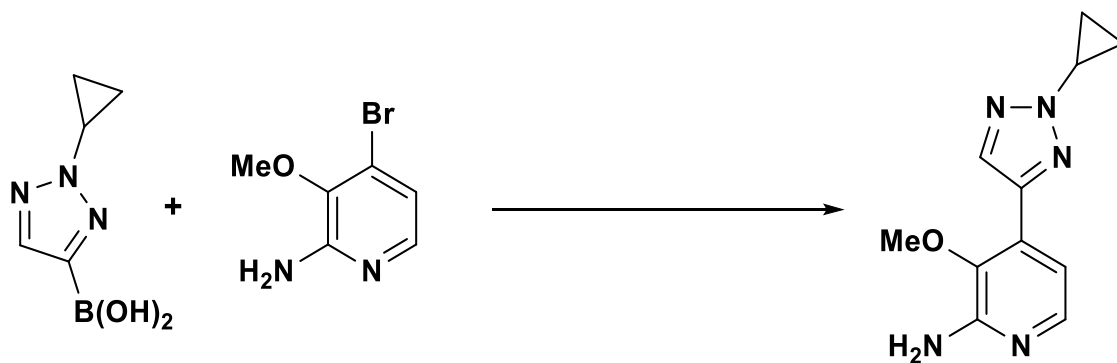
Un recipiente sellado que contenía 3-bromo-2-metoxi-5-metilanilina (150 mg, 0,694 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2,-dioxaborolano) (229 mg, 0,90 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (28 mg, 0,035 mmol) y acetato de potasio (204 mg, 2,08 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 °C. Se continuó calentando durante la noche, momento en el cual se observó una conversión parcial. Se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (229 mg, 0,90 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (28 mg, 0,035 mmol) y acetato de potasio adicional (204 mg, 2,08 mmol) y se continuó calentando durante 2 horas. La mezcla de reacción se usó tal cual en el paso siguiente. MS (M+1) m/z : 264,1 (MH^+). Tiempo de retención LC 0,82 min [E].

Paso 4

A la mezcla de reacción del paso 3 se añadió el Producto intermedio 8 (170 mg, 0,904 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. A esto se añadió rápidamente K_3PO_4 (2M ac. 1,04 ml, 2,09 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se particionó entre solución de EtOAc (30 ml) y salmuera (20 ml). La capa de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-70 % EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se recogieron y concentraron para proporcionar el Producto intermedio 12 como un aceite de color amarillo (87 mg, 51 % de rendimiento en dos etapas). MS (M+1) m/z : 245,1 (MH^+). Tiempo de retención LC 0,80 min [E].

Producto intermedio 13

A una solución agitada enfriada (10 °C) del Producto intermedio 8 (712 mg, 3,79 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 3,5 ml, 4,5 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 10 °C y luego se enfrió más a -20 °C. A esta solución se añadió luego borato de trimetilo (0,64 ml, 5,7 mmol). La reacción se agitó a -20 °C durante 1 hora y luego se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (ac.). El producto se extrajo con EtOAc (x2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El deshidratante se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 13 sólido (499 mg, 73% de rendimiento). Material utilizado como recuperado.

Producto intermedio 14

15

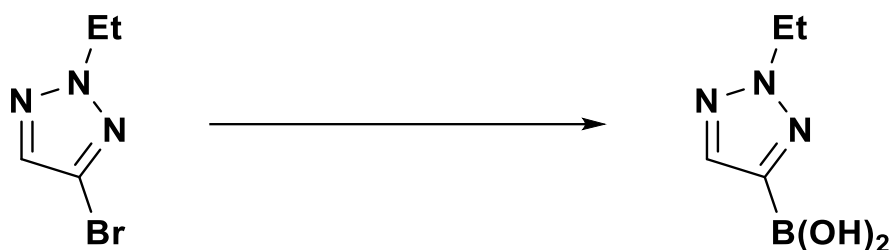
Una solución agitada del Producto intermedio 13 (245 mg, 1,60 mmol), 4-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (250 mg, 1,23 mmol) y PdCl₂(dppf)•DCM (50,3 mg, 0,062 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente se añadió una solución acuosa de K₃PO₄ (2 M, 1,85 ml, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución

20

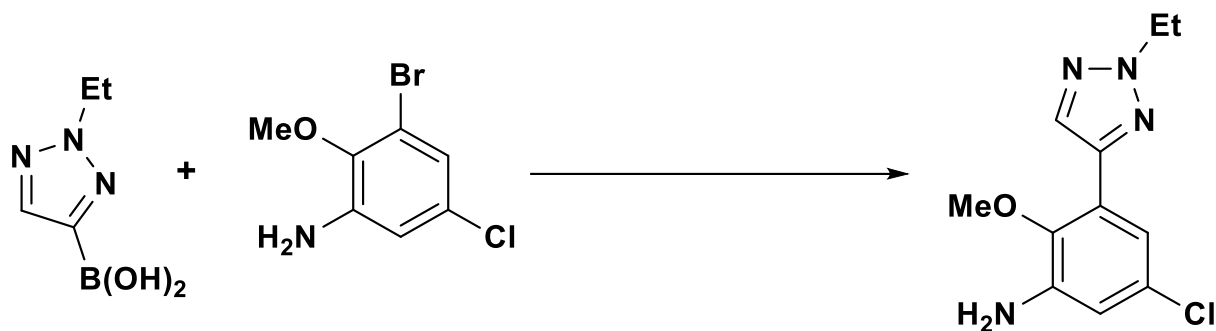
resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-100 % EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 14 como un sólido cristalino

- 5 blancuzco (155 mg, 54% de rendimiento). MS (M+1) m/z : 232,3 (MH^+). Tiempo de retención de CL 0,83 min [C]. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,09 (dt, $J=7,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 2H).

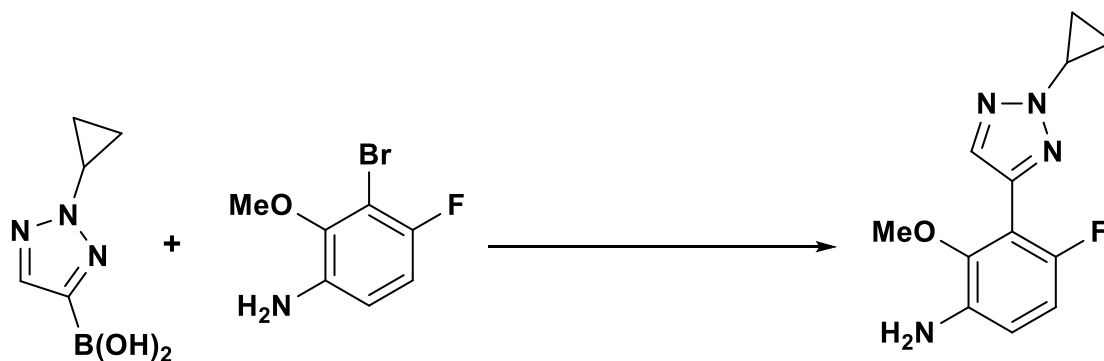
10

Producto intermedio 15

- A una solución agitada enfriada (10 °C) del Producto intermedio 5 (244 mg, 1,39 mmol) en THF (3,3 ml) se añadió lentamente complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 1,3 ml, 1,7 mmol). La reacción se agitó durante 2
- 15 horas a 10 °C y luego se enfrió más a -20 °C. A esta solución se añadió luego borato de trimetilo (0,23 ml, 2,1 mmol). La reacción se agitó a -20 °C durante 1 hora y luego se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (ac.). El producto se extrajo con EtOAc (x2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El deshidratante se eliminó mediante filtración y el
- 20 filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 15 sólido (115 mg, 50% de rendimiento). MS (M+1) m/z : 142,3 (MH^+). Tiempo de retención de CL 0,37 min [C]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (s, 1H), 4,45 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Producto intermedio 16

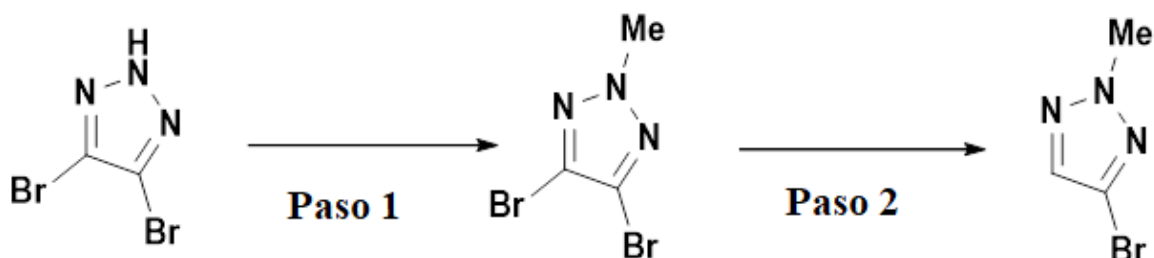
Una solución agitada del Producto intermedio 15 (99 mg, 0,23 mmol), 3-bromo-5-
 5 cloro-2-metoxianilina (50 mg, 0,21 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (8,6 mg, 0,010 mmol) en
 dioxano (1,5 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la mezcla durante 5
 minutos. Posteriormente se añadió una solución acuosa de K_3PO_4 (2M, 0,32 ml, 0,63
 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y
 luego se calentó a 50 °C durante 30 minutos y luego durante la noche a temperatura
 10 ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución resultante se secó sobre
 sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el
 producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-100 %
 EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión
 reducida para proporcionar el Producto intermedio 16 como un aceite de color amarillo
 15 (23 mg, 43% de rendimiento). MS (M+1) m/z : 253,1 (MH^+). Tiempo de retención de CL
 1,34 min [C].

Producto intermedio 17

20

Una solución agitada del Producto intermedio 13 (60,3 mg, 0,394 mmol), 3-bromo-4-fluoro-2-metoxianilina (62 mg, 0,28 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (11,5 mg, 0,014 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Posteriormente se añadió una solución acuosa de K_3PO_4 (2 M, 0,42 ml, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-100 % EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Producto intermedio 17 como un aceite de color amarillo (35 mg, 50% de rendimiento). MS (M+1) m/z : 249,1 (MH^+). Tiempo de retención de CL 1,01 min [C].

Producto intermedio 18



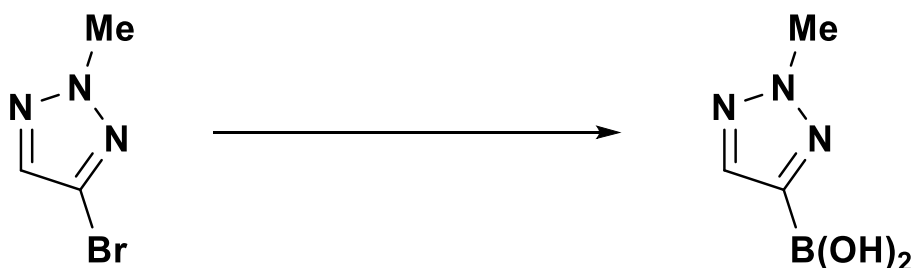
Paso 1

A una solución enfriada (-10 °C) de 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazol (2,0 g, 8,8 mmol) en DMF (23 ml) se añadió carbonato de potasio (2,68 g, 19,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se añadió una gota de yodometano (1,10 ml, 17,6 mmol). Se mantuvo la agitación durante la noche y luego se añadieron 10 ml de agua. El producto crudo se extrajo con EtOAc (2x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% (ac.) Solución de LiCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada ISCO eluyendo con 0-100 % EtOAc en hexanos, lo que produjo 4,5-dibromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,33 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. El producto no se ionizó en condiciones de LCMS. Tiempo de retención de CL 1,26 min [C].

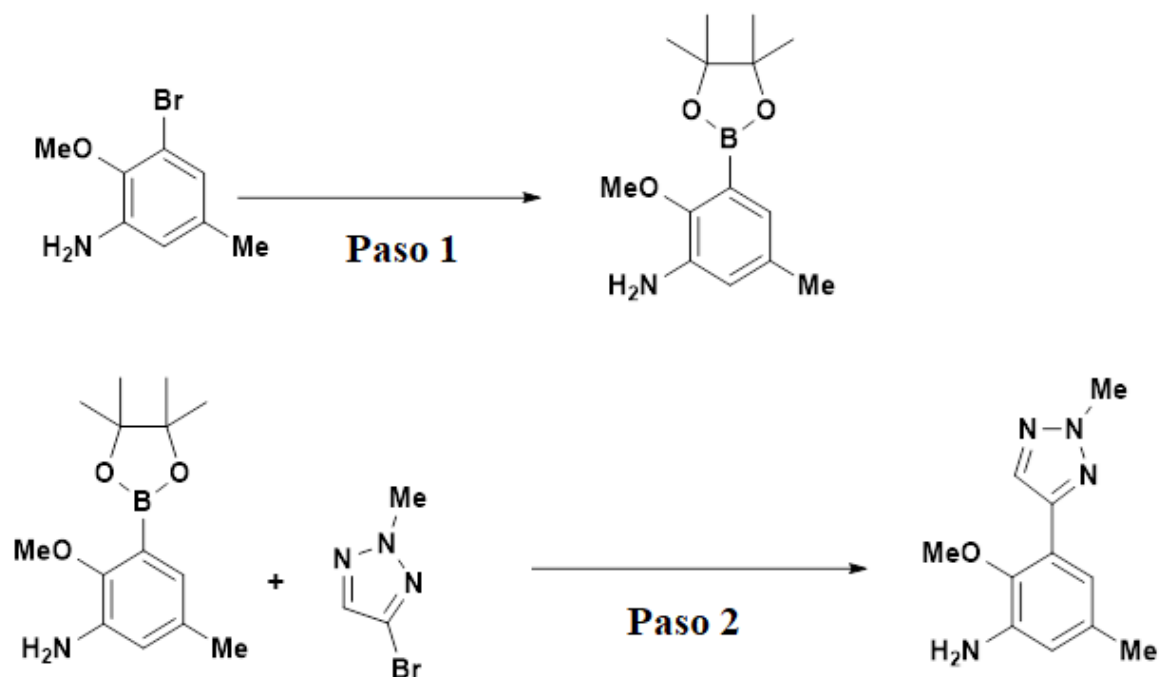
Paso 2

A una solución enfriada (-20 °C) de 4,5-dibromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,33 g, 5,52 mmol) en éter dietílico (6 ml) se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 8,28 ml, 16,6 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos manteniendo el baño frío a -20 °C y luego se dejó calentar a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (acuoso). El producto se extrajo usando EtOAc (2x 50 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con solución de salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El deshidratante filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, dando el Producto intermedio 18 (31) como un aceite incoloro (627 mg, 82% de rendimiento). El producto no se ionizó en condiciones de LCMS. Tiempo de retención de CL 0,81 min [C]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,54 (s, 1H), 4,19 (s, 3H).

15

Producto intermedio 19

A una solución de 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (0,896 g, 5,53 mmol) en THF (12 ml) enfriada a 10 °C se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio complejo de cloruro de litio, 1,3 pulgadas THF (8,51 ml, 11,06 milimoles). La reacción se agitó durante 2 horas en frío. Luego se enfrió a -20 °C. Se añadió borato de trimetilo (1,854 ml, 16,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. En este punto, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1N, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración produjeron ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (533 mg, 3,78 mmol, 68,3 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,16 (s, 3H).

Producto intermedio 20**Paso 1**

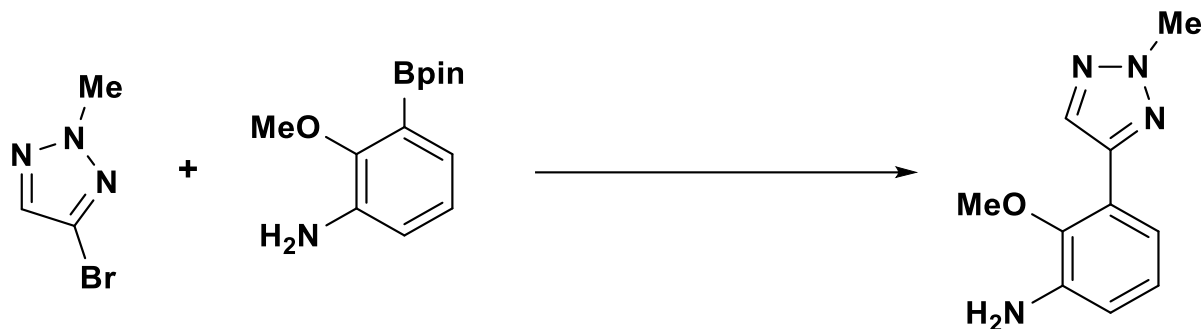
- 5 Un recipiente sellado que contenía 3-bromo-2-metoxi-5-metilanilina (150 mg, 0,694 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2,-dioxaborolano) (229 mg, 0,90 mmol), PdCl₂(dppf)•DCM (28 mg, 0,035 mmol) y acetato de potasio (204 mg, 2,08 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se usó tal cual en el paso siguiente. MS (M+1) *m/z*: 264,1 (MH⁺). Tiempo de retención de
- 10 CL 0,82 min [E].

Paso 2

- A la mezcla de reacción del paso 1 se añadió el Producto intermedio 18 (146 mg, 0,904 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. A esto
- 15 se añadió rápidamente K₃PO₄ (2M ac. 1,04 ml, 2,09 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y solución de salmuera (20 ml). La capa de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía automatizada (0-70 % EtOAc/hexanos). Las
- 20 fracciones puras se recogieron y concentraron para proporcionar el Producto intermedio

20 como un aceite de color amarillo (120 mg, 79 % de rendimiento en dos etapas). MS (M+1) m/z : 219,3 (MH^+). Tiempo de retención de CL 0,71 min [E].

Producto intermedio 21



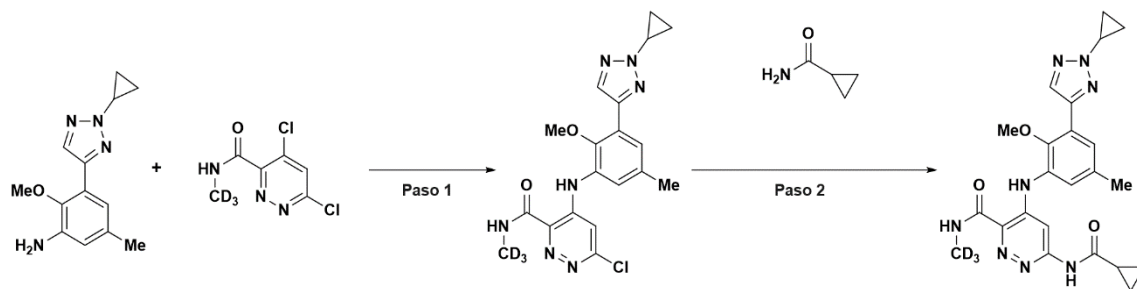
A una solución agitada del Producto intermedio 18 (100 mg, 0,62 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió el Producto intermedio 3 (185 mg, 0,74 mmol) y carbonato de potasio (256 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando

10 nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. A continuación, se añadió $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (25 mg, 0,031 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. La reacción se calentó a 110 °C en el microondas durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase

15 inversa (A: ácido fórmico al 0,1% en agua; B: 100 % de acetonitrilo) para proporcionar el Producto intermedio 21 como un sólido amorfo de color marrón (70 mg, 55 % de rendimiento). MS (M+1) m/z : 205,1 (MH^+). Tiempo de retención de CL 1,25 min [F]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,02 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 5,06 (br s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).

20

Ejemplo 9



Paso 1

Se combinaron 4,6-dicloro-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (73 mg, 0,35 mmol) y el Producto intermedio 22 (96 mg, 0,35 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. A esto se añadió por goteo LiHMDS (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se inactivó mediante la adición de 2 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido crudo de color marrón. Este se purificó usando cromatografía automatizada (0-100 % de EtOAc/hexanos). Las fracciones puras se combinaron para producir 6-cloro-4-((3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (72 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (M+1) *m/z*: 417,1 (MH⁺). Tiempo de retención de CL 1,09 min [E].

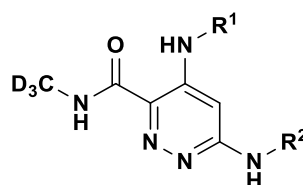
Paso 2

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxi-5-metilfenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (72 mg, 0,17 mmol), ciclopropanocarboxamida (29 mg, 0,34 mmol), aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (17,8 mg, 0,017 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)- 9,9'-dimetilxanteno (Xantfos) (20 mg, 0,035 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0,69 mmol) en dioxano (0,7 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Luego el recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF, se filtró a través de un filtro de nylon de 0,45 micrómetros y luego se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 47 (26,7 mg, 33% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 466,2

(MH⁺). Tiempo de retención de CL 1,94 min [G]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=1,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,18 (dt, *J*=7,5, 3,8 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 1,35 - 1,18 (m, 2H), 1,18 - 1,06 (m, 2H), 0,88 - 0,73 (m, 4H).

5

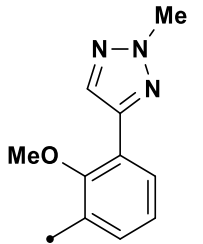
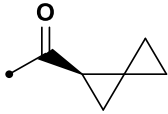
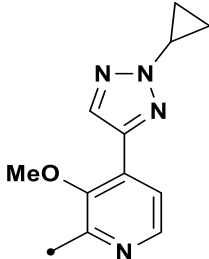
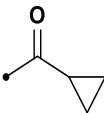
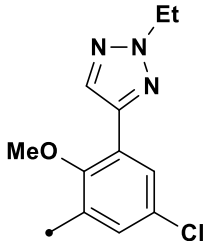
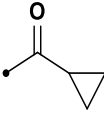
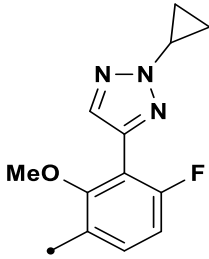
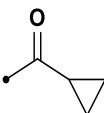
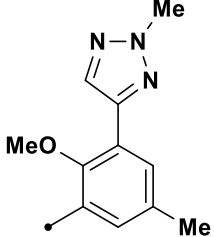
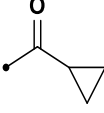
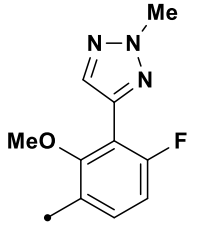
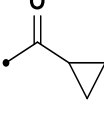
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a la preparación del Ejemplo 9 utilizando los productos intermedios descritos y los reactivos comerciales que permiten algunas modificaciones menores en el solvente, el tiempo de reacción, etc.



10

Tabla 1

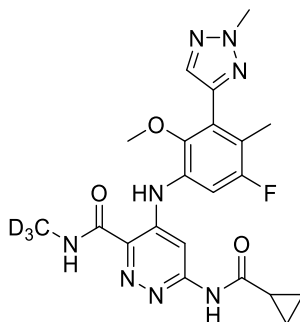
Ejemplo No.	R ¹	R ²	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]
10			457,2	457,9	1,68 [G]
11			451,2	452,3	1,67 [G]
12			469,2	470,2	2,06 [G]

Ejemplo No.	R ¹	R ²	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]
13			451,5	452,2	1,47 [C]
14			452,2	453,1	1,92 [G]
15			473,2	474,1	2,16 [G]
16			469,2	470,2	1,95 [G]
17			439,2	440,2	1,71 [G]
18			443,2	444,1	1,73 [G]

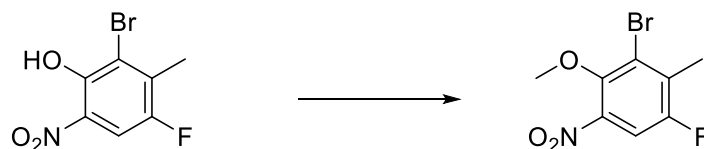
Ejemplo No.	¹ H RMN
2	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,34 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,20 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 2H), 4,82-4,79 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 0,84-0,82 (m, 4H).
3	¹ H RMN (CD ₃ OD): 8,22 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7, 3 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 3H), 7,36 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,55 – 6,25 (m, 1H), 4,98 – 4,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,89 – 1,87 (m, 1H), 1,08 – 1,02 (m, 2H), 1,01 – 0,97 (m, 2H).
4	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,41 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,41 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,18-1,20 (m, 4H).
5	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,06 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 1,20, 7,80 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,20, 8,00 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).
6	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,99 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79-7,58 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,96 (d, J = Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
7	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 11,00 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 9,13 (d, J = Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,67 (s, 6H).
8	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,04 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).
10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,30 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,54 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,51 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,88 - 0,78 (m, 4H)
11	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,30 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,11 (d, J=9,8 Hz, 2H), 7,70 (dd, J=7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,06 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 1,31 - 1,22 (m, 2H), 1,20 - 1,07 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (m, 4H).
12	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,39 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 4,22 (tt, J=7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,34 - 1,25 (m, 2H), 1,19 - 1,08 (m, 2H), 0,85 (br d, J=6,1 Hz, 4H).
13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,13 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (dd, J=7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,43 (dd, J=7,4, 4,3 Hz, 1H), 1,38 (t, J=3,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,31 (m, 1H), 0,94 - 0,79 (m, 3H), 0,77 - 0,67 (m, 1H)
14	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,25 (tt, J=7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,12 (br d,

	J=4,0 Hz, 1H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,24 - 1,09 (m, 2H), 0,95 - 0,82 (m, 4H).
15	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J=2,1 Hz, 1H), 4,53 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,10 (br t, J=5,2 Hz, 1H), 1,52 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,93 - 0,77 (m, 4H).
16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,30 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,9, 5,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,22 (tt, J=7,4, 3,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,17 - 1,09 (m, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 4H).
17	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,28 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,09 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,10 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 0,90 - 0,68 (m, 4H).
18	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,28 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (dd, J=9,0, 5,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 0,90 - 0,76 (m, 4H).

Ejemplo 19



5

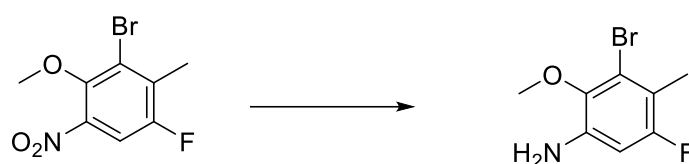


Paso 1:

A una solución de 2-bromo-4-fluoro-3-metil-6-nitrofenol (266 mg, 1,064 mmol) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de potasio (441 mg, 3,19 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se añadió yodometano (0,133 ml, 2,128 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó la conversión completa del producto. Se añadió agua fría (75 ml), la mezcla se agitó y luego se sonicó

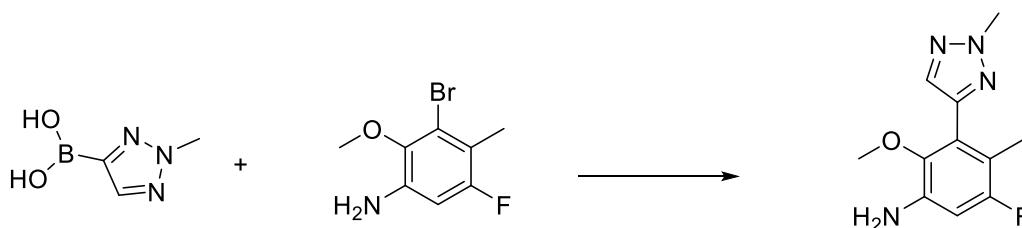
antes de que el sólido fuera recolectado por filtración. Luego este material se disolvió en EtOAc (150 ml). Esta solución se lavó 1x LiCl al 10%, 1x salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 12 g y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó un sólido de color amarillo pálido, 3-bromo-1-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (231 mg, 0,875 mmol, 82 % de rendimiento).

MS (M+1) *m/z*: n/a (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,572 [C] [el producto nitro no se ioniza]



Paso 2:

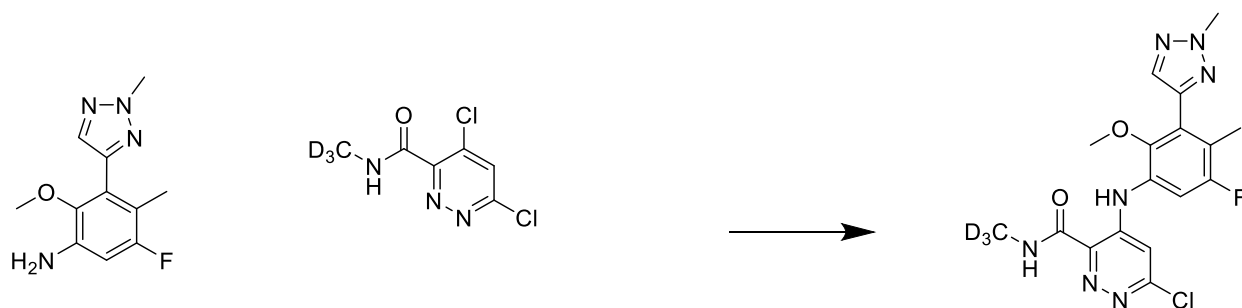
Una mezcla de 3-bromo-1-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (230 mg, 0,871 mmol) y cloruro de estaño (II), dihidrato (786 mg, 3,48 mmol) en acetato de etilo (8,5 ml) se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó 3 veces con NaOH 2,5 N, 1 vez con agua y 1 vez con salmuera. El secado sobre sulfato de sodio anhidro y la concentración proporcionaron 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilanilina (136 mg, 0,581 mmol, 66,7 % de rendimiento) como un aceite de color marrón claro. MS (M+1) *m/z*: 235,9 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,37 [C].



Paso 3:

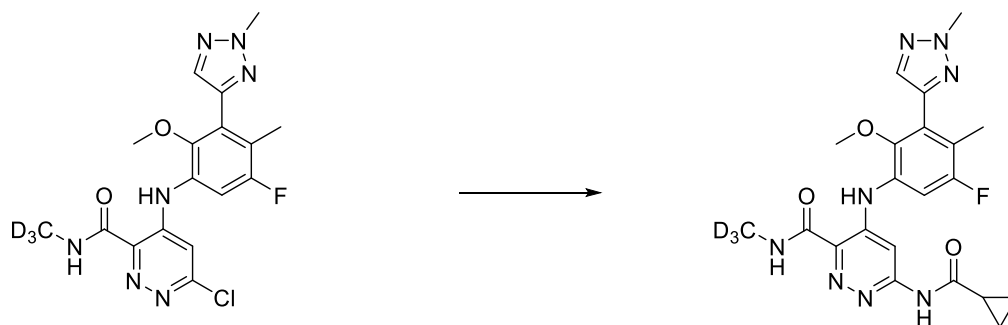
Una mezcla agitada de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (65,1 mg, 0,513 mmol), 3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-metilanilina (60 mg, 0,256 mmol) y aducto

de PdCl₂(dppf)-diclorometano (10,47 mg, 0,013 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K₃PO₄ 2 M (ac) (0,385 ml, 0,769 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se volvió oscura casi de inmediato. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego, esta solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H -1,2,3-triazol-4-il)anilina (44 mg, 0,186 mmol, 72,7 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS (M+1) *m/z*: 237,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención LC 1,08 [C]. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,69 (s, 1H), 6,52 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,84 (br s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,05 (d, *J*=2,3 Hz, 3H).



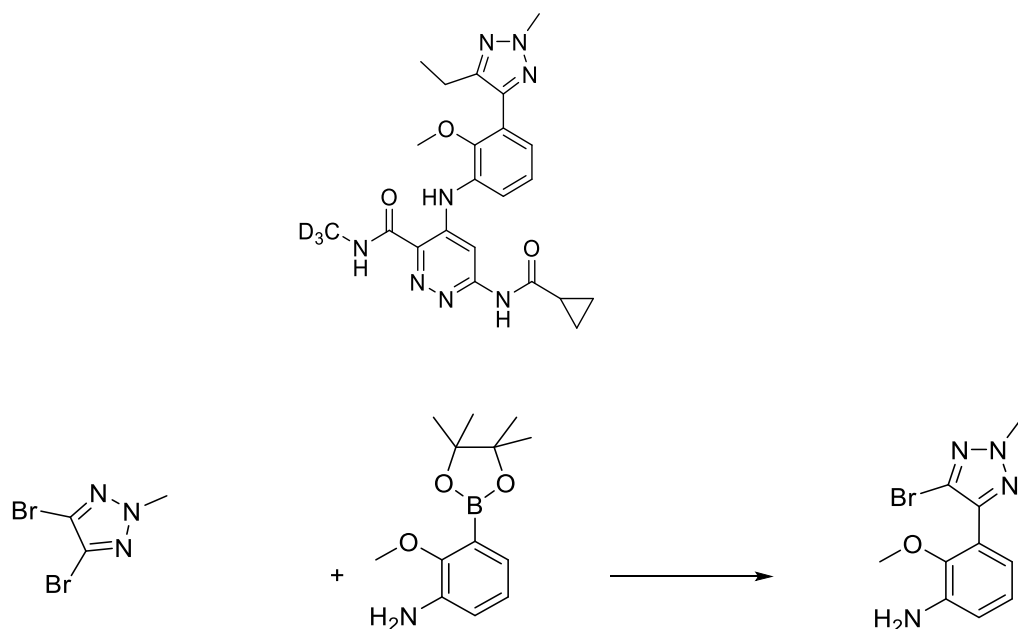
15 Paso 4:

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (38 mg, 0,182 mmol) y 5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H -1,2,3-triazol-4-il)anilina (42,9 mg, 0,182 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 0,454 ml, 0,454 mmol) por goteo usando una jeringa y la reacción se agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron 1x con solución saturada de cloruro de amonio y 1x con salmuera. A continuación, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material se usó directamente tal cual en el siguiente paso. 6-cloro-4-((5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (56 mg, 0,137 mmol, 75 % rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 409,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,35 [C]

**Paso 5:**

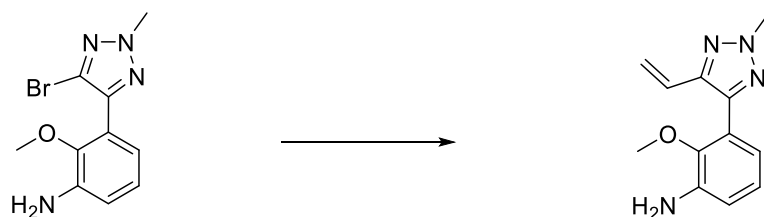
Una mezcla de 6-cloro-4-((5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (37 mg, 0,091 mmol), xantfos (10,47 mg, 0,018 mmol) y ciclopropanocarboxamida (38,5 mg, 0,453 mmol) en dioxano (1,5 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la misma durante 5 minutos. Luego se añadieron Cs₂CO₃ (118 mg, 0,362 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8,29 mg, 9,05 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS y se diluyó a 2 ml con DMF y luego se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (17,8 mg, 0,039 mmol, 43,0 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 458,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,25 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=10,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,09 (br d, *J*=1,8 Hz, 4H), 0,85 (br d, *J*=6,1 Hz, 4H).

Ejemplo 20



5 Paso 1:

Una mezcla agitada de 4,5-dibromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (0,273 g, 1,133 mmol), 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,268 g, 1,077 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (0,046 g, 0,057 mmol) en dioxano (8 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K₃PO₄ 2 M (ac) (1,700 ml, 3,40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 25 minutos. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego, esta solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 3-(5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol- 4-il)-2-metoxianilina (144 mg, 0,509 mmol, 44,9 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS (M+1) *m/z*: 282,8 / 284,8 (M+H)⁺. Tiempo de retención LC 1,05 [C]



20 Paso 2:

Una mezcla de 3-(5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (144 mg, 0,509 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina[S-Phos] (22,97 mg, 0,056 mmol), acetato de paladio (II) (5,71 mg, 0,025 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (196 mg, 1,272 mmol) en dioxano (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. Se añadió K_3PO_4 2 M (ac.) (1,399 ml, 2,80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. LCMS indicó que SM se consumió. La mezcla se concentró y luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, utilizando una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo con 0-50 % EtOAc en hexanos para producir 2-metoxi-3-(2-metil-5-vinil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (111 mg, 0,434 mmol, 85 % de rendimiento) MS (M+1) m/z: 231,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,93 [C]

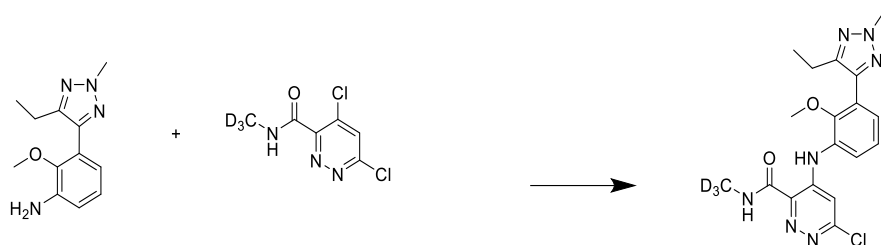


15

Paso 3:

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (5,13 mg, 0,048 mmol) a una solución de 2-metoxi-3-(2-metil-5-vinil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (111 mg, 0,482 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla resultante se desgasificó al vacío y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante la noche, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (115 mg, 0,446 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco ceroso. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,80 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,91 (br s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J=7,6 Hz, 3H).

25

**Paso 4:**

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (113 mg, 0,542 mmol) y 3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (105 mg, 0,452 mmol) (re-purificada) en THF (4 ml) se añadió por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio, 1M en THF (1,582 ml, 1,582 mmol) (<5 min), usando una jeringa, y la reacción se agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo, y luego la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. Luego, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir un residuo que se cromatógráfico en una columna ISCO de 12 g eluida con 0-100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 6-cloro-4-((3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (122 mg, 0,301 mmol, 66,7 % rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

MS (M+1) *m/z*: 405,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,43 [C]

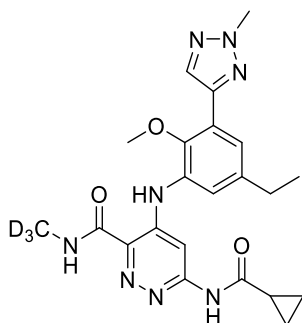
**Paso 5:**

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,099 mmol), xantfos (11,43 mg, 0,020 mmol) y ciclopropanocarboxamida (42,0 mg, 0,494 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió

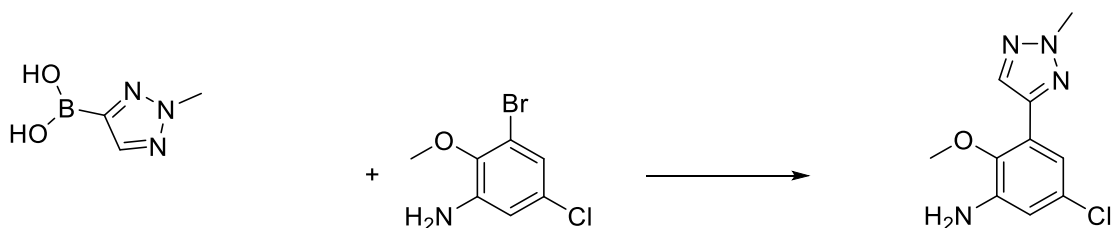
carbonato de cesio (129 mg, 0,395 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,05 mg, 9,88 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó mediante LC-MS y se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-

5 triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil- d_3)piridazina-3-carboxamida (17,8 mg, 0,039 mmol, 39,7 % de rendimiento). MS ($\text{M}+1$) m/z : 454,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Tiempo de retención de CL 1,23 [C]. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,31 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,60 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,12 (t, $J=7,6$ Hz, 3H),
10 0,88 - 0,80 (m, 4H).

Ejemplo 21



15



Paso 1:

Una mezcla agitada de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (209 mg, 1,649 mmol), 3-bromo-5-cloro-2-metoxianilina (300 mg, 1,269 mmol) y aducto de
20 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (51,8 mg, 0,063 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K_3PO_4 2 M (ac) (1,903 ml, 3,81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. LC-MS mostró un consumo incompleto del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego,

esta solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 5-cloro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (101 mg, 0,423 mmol, 33,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) m/z : 239,0 (M+H)⁺.

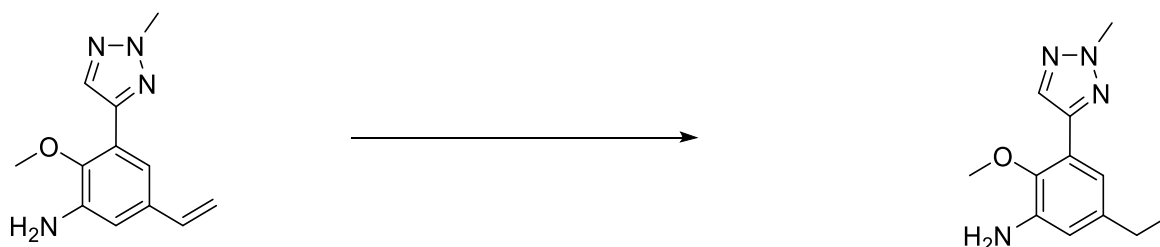
5 Tiempo de retención de CL 1,20 [C].



Paso 2:

10 Una mezcla de 5-cloro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (101 mg, 0,423 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina[S-Phos] (19,11 mg, 0,047 mmol), acetato de paladio (II) (4,75 mg, 0,021 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (163 mg, 1,058 mmol) en dioxano (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. 2M K₃PO₄ (ac.) (1,164 ml, 2,327 mmol) y la mezcla de reacción se
15 calentó a 100 °C durante la noche. LC-MS indicó que se consumió SM. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos para proporcionar 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5- vinilanilina (100 mg, 0,391 mmol, 92 % de rendimiento). MS (M+1) m/z : 231,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,04 [C].

20

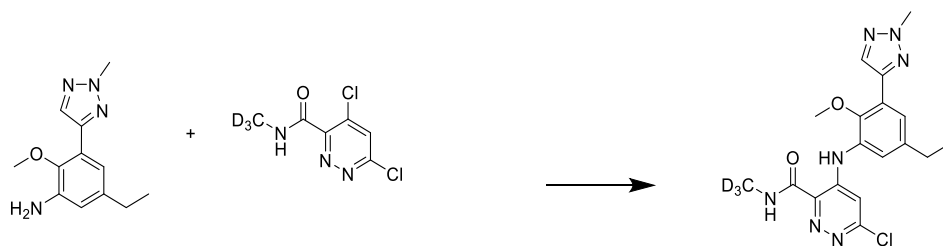


Paso 3:

Se añadió Pd sobre carbón, 10 % (4,62 mg, 0,043 mmol) a una solución de 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-vinilanilina (100 mg, 0,434 mmol) en etanol (5
25 ml). La mezcla resultante se desgasificó al vacío y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. LCMS indicó la conversión completa

del producto. La filtración y la concentración produjeron 5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (100 mg, 0,387 mmol, 89 % de rendimiento), un aceite incoloro.

MS (M+1) m/z : 233,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,06 [C].



5 Paso 4:

A una mezcla de 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (108 mg, 0,517 mmol) y 5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (100 mg, 0,431 mmol) en THF (4 ml) se añadió litio bis(trimetilsilil)amida, 1M en THF (1,507 ml, 1,507 mmol) por goteo (<5 min) usando una jeringa y la reacción se agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo, y luego la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. Luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un residuo que se cromatografió en un cartucho de gel de sílice de 12 g eluido con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 6-cloro-4-((5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (94 mg, 0,232 mmol, 53,9 % rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. MS (M+1) m/z : 405,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,54 [C].

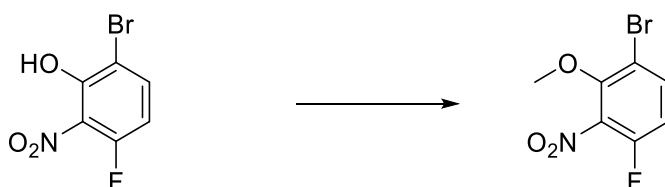
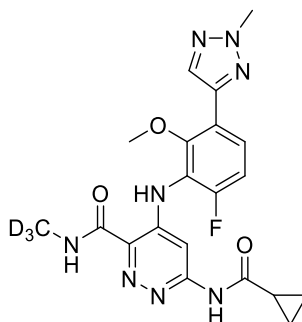


Paso 5:

Una mezcla de 6-cloro-4-((5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,099 mmol), xantfos

(11,43 mg, 0,020 mmol) y ciclopropanocarboxamida (42,0 mg, 0,494 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de cesio (129 mg, 0,395 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,05 mg, 9,88 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS y se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (9,7 mg, 0,021 mmol, 21,65 % de rendimiento). MS ($M+1$) m/z : 454,3 ($M+H$)⁺. Tiempo de retención de CL 1,25 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,62 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,22 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,88 - 0,77 (m, 4H).

Ejemplo 22



Paso 1:

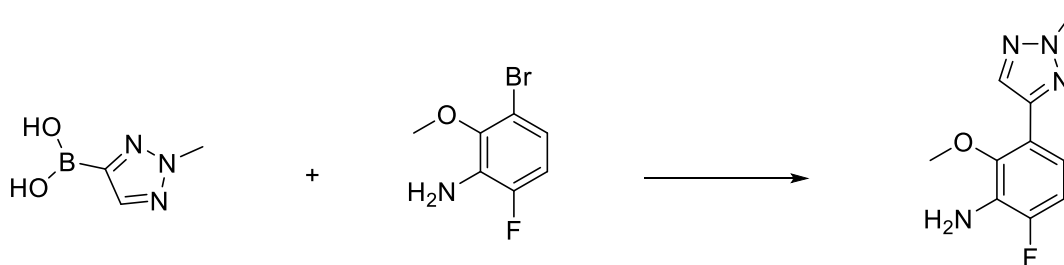
A una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-nitrofenol (262 mg, 1,110 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se añadió yodometano (0,193 ml, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó la conversión completa del producto. Se añadió agua fría (75 ml), la mezcla se agitó y luego se sonicó antes de que el sólido se recolectara por filtración. Luego el material se disolvió en EtOAc (150

ml), se transfirió a un embudo de decantación y se lavó 1 vez con LiCl al 10 % y 1 vez con salmuera. El secado sobre sulfato de sodio anhidro y la concentración proporcionaron un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenceno (278 mg, 1,001 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS (M+1) m/z : n/a (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,54 [C].



10 Paso 2:

Una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenceno (278 mg, 1,112 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (1004 mg, 4,45 mmol) en EtOAc (10 ml)) se agitó a reflujo durante 1 hora. Luego la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaOH 2,5 N 3 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). el secado sobre sulfato de sodio anhidro y la concentración proporcionaron 3-bromo-6-fluoro-2-metoxianilina (149 mg, 0,677 mmol, 60,9 % de rendimiento) como un aceite de color granate. MS (M+1) m/z : 219,9 / 221,9 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,276 [C].

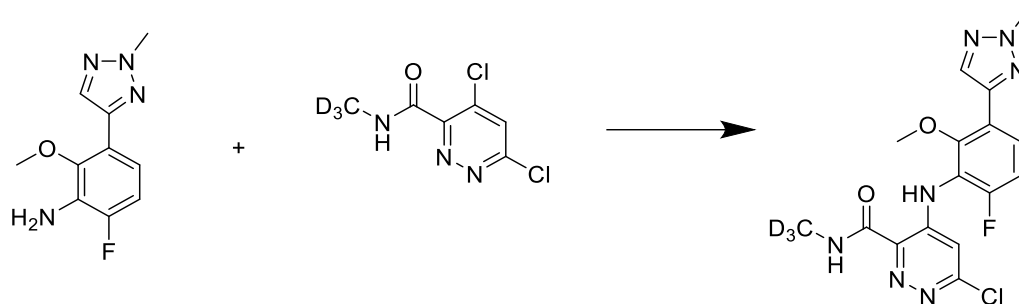


Paso 3:

Una mezcla agitada de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (59,6 mg, 0,470 mmol), 3-bromo-6- fluoro -2-metoxianilina (94 mg, 0,427 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (17,44 mg, 0,021 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K₃PO₄ 2 M (ac) (0,641 ml, 1,282 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (75 ml).

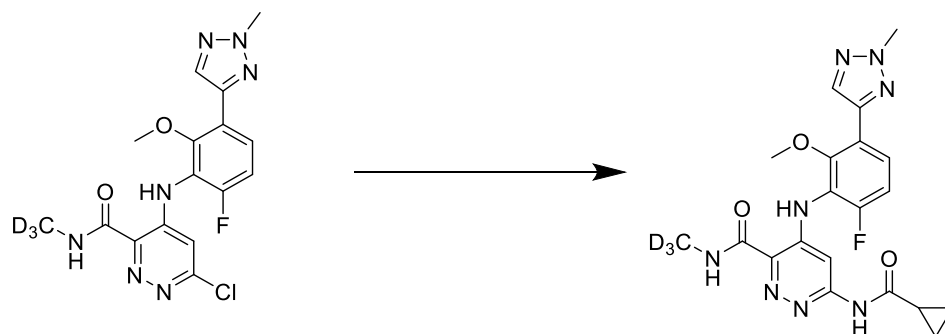
Luego, esta solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 6-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (52 mg, 0,234 mmol, 54,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS

5 (M+1) m/z : 223,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,02 [C].



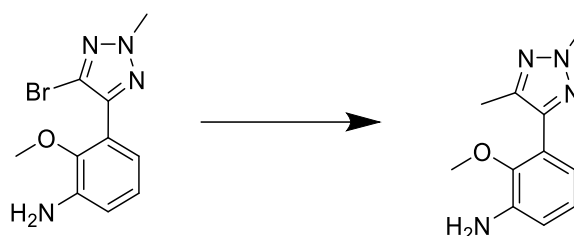
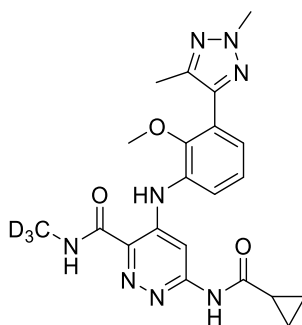
Paso 4:

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (51,4 mg, 0,246 mmol) y 6-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (52 mg, 0,234 mmol) en THF (2 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, 1M en THF (0,585 ml, 0,585 mmol) por goteo (<5 min) usando una jeringa. La reacción se agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo, y luego la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se cromatografió en una columna de gel de sílice, se eluyó con 0-100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 6-cloro-4-((6-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (67 mg, 0,170 mmol, 72,5 % rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) m/z : 395,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,29 [C].

**Paso 5:**

Una mezcla de 6-cloro-4-((6- fluoro -2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-
 5 il)fenil)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,101 mmol), xantfos
 (11,72 mg, 0,020 mmol) y ciclopropanocarboxamida (43,1 mg, 0,507 mmol) en dioxano
 (1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió
 carbonato de cesio (132 mg, 0,405 mmol) y Pd₂(dba)₃ (9,28 mg, 10,13 μmol), se selló el
 recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por
 10 LC-MS y se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para
 producir 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((6- fluoro -2-metoxi-3-(2-metil-2H -1,2,3-
 triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (6,6 mg, 0,015 mmol,
 14,69 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 444,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL
 1,195 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 - 11,25 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,17
 15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 7,30 (t, *J*=9,3
 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 0,84 - 0,71 (m, 4H).

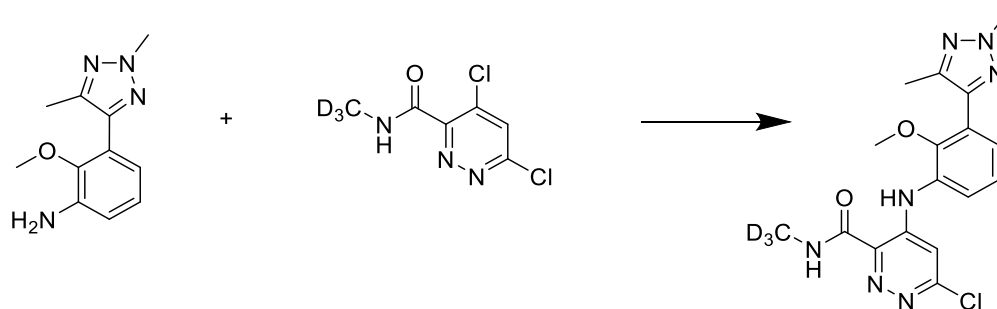
Ejemplo 23



5

Paso 1:

Una mezcla de 3-(5-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (180 mg, 0,636 mmol), triciclohexilfosfina (19,61 mg, 0,070 mmol), acetato de paladio (II) (7,14 mg, 0,032 mmol) y 2,4,4,5,5-pentametil-1,3,2-dioxaborolano (253 mg, 1,780 mmol) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. 2M K₃PO₄ (ac.) (1,748 ml, 3,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. LCMS indicó que el SM se consumió. La concentración y purificación por cromatografía ultrarrápida, en una columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexanos proporcionó 3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (124 mg, 0,511 mmol, 80 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 219,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,91 [C]. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,99 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,81 (t, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 3H), 3,93 (br s, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 3H), 2,32 (s, 3H).



Paso 2:

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (130 mg, 0,620 mmol) y 3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (123 mg, 0,564 mmol) en THF (3 ml) se añadió litio bis(trimetilsilil)amida (1,578 ml, 1,578 mmol) por goteo (<5 min) usando una jeringa y la reacción se agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo, y luego la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir un residuo que se cromatografió en una columna de gel de sílice, se eluyó con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 6-cloro-4-((3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida como un sólido de color amarillo pálido. (109 mg, 0,251 mmol, rendimiento del 44,5 %) MS (M+1) *m/z*: 391,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,24 [C].

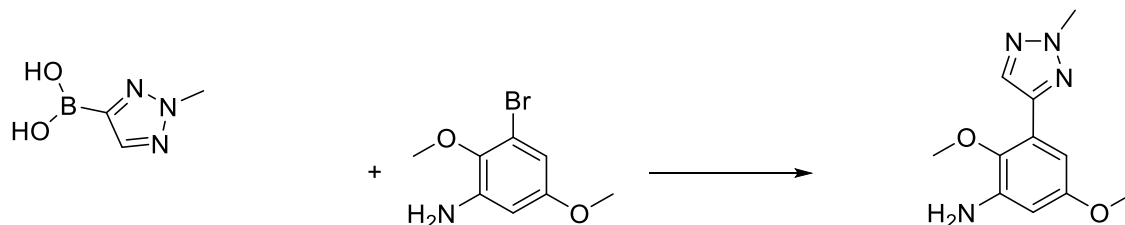
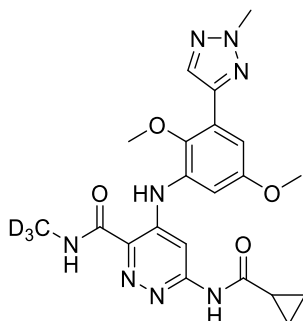
**Paso 3:**

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,102 mmol), xantfos (11,84 mg, 0,020 mmol) y ciclopropanocarboxamida (43,5 mg, 0,512 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de cesio (133 mg, 0,409 mmol) y Pd₂(dba)₃ (9,37 mg, 10,23 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se produjo mediante LC-MS y se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 6-(ciclopropano-carboxamido)-4-((3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (34,9 mg,

0,079 mmol, 78 % de rendimiento). MS (M+1) m/z : 440,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,17 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (br d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 0,88 - 0,79 (m, 4H).

5

Ejemplo 24



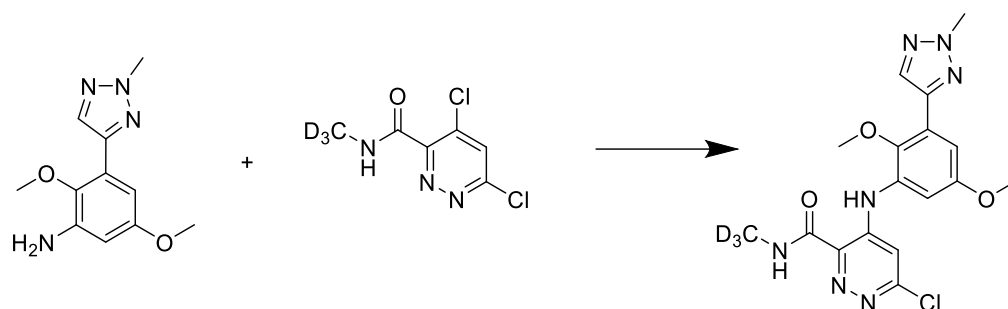
10

Paso 1:

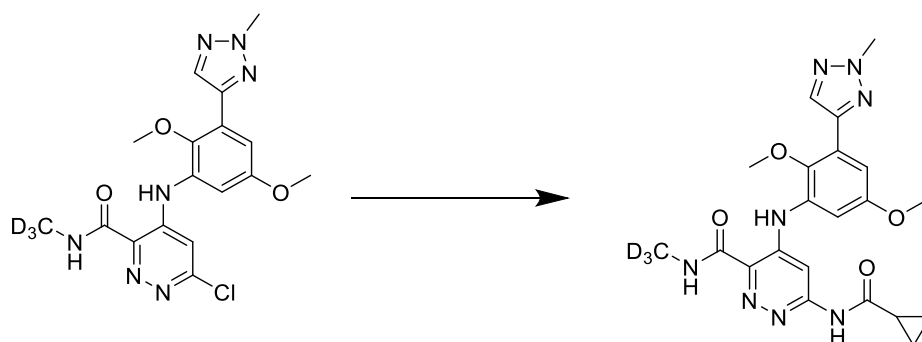
Una mezcla agitada de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (48,1 mg, 0,379 mmol), 3-bromo -2,5-metoxianilina (80 mg, 0,345 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (14,08 mg, 0,017 mmol) en dioxano (2,5 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K₃PO₄ 2 M (ac) (0,517 ml, 1,034 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego, esta solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 2,5- dimetoxi -3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (63 mg, 0,269 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

20

MS (M+1) m/z : 235,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,99 [C].

**Paso 2:**

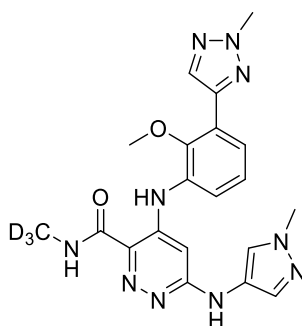
- 5 A una solución de 2,5-dimetoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (63 mg, 0,269 mmol) y 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (59,0 mg, 0,282 mmol) en THF (1,3 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio, 1 M en THF (0,807 ml, 0,807 mmol). Después de 15 min, LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y luego se extrajo 2x con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó 1x con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración proporcionó 6-cloro-4-((2,5-dimetoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (101 mg, 0,223 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido de color canela. MS (M+1) *m/z*: 407,2
- 15 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,296 [C].

**Paso 3:**

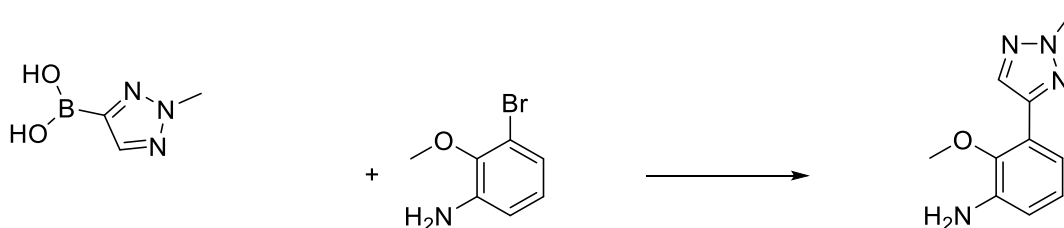
- 20 Una mezcla de 6-cloro-4-((2,5- dimetoxi -3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,098 mmol), xantfos (11,38 mg, 0,020 mmol) y ciclopropanocarboxamida (41,8 mg, 0,492 mmol) en dioxano

(1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de cesio (128 mg, 0,393 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,00 mg, 9,83 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS y se diluyó a 2 ml con DMF, luego se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir 6-(ciclopropano-carboxamido)-4-((2,5-dimetoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil- d_3)piridazina-3-carboxamida (16,1 mg, 0,035 mmol, rendimiento 35,4 %) MS (M+1) m/z: 456,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,13 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,18 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 0,84 (br s, 4H).

Ejemplo 25



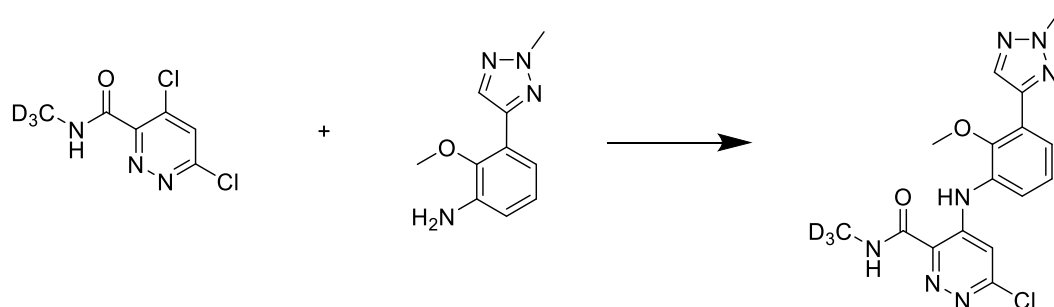
15



Paso 1:

Una mezcla agitada de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (182 mg, 1,437 mmol), 3-bromo-2-metoxianilina (264 mg, 1,307 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (53,4 mg, 0,065 mmol) en dioxano (2,5 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K_3PO_4 2 M (ac) (1,960 ml, 3,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego, esta solución

se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (211 mg, 1,033 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (M+1) m/z : 205,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,93 [C].



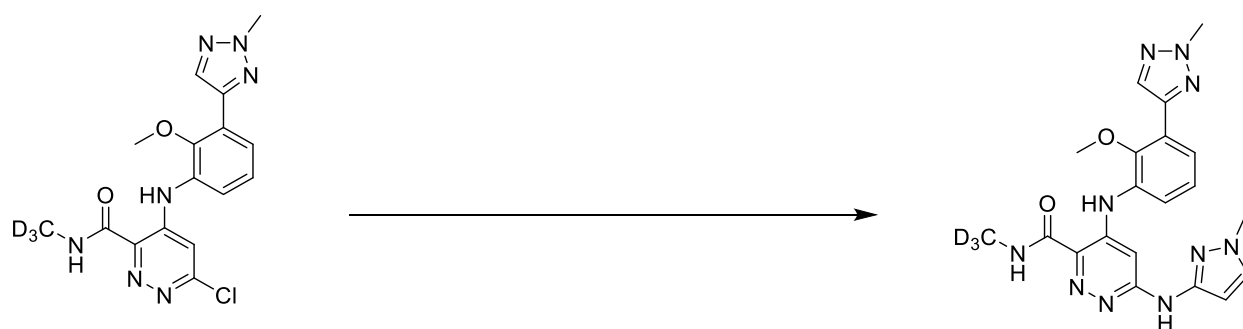
5

Paso 2:

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (238 mg, 1,136 mmol) y 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (211 mg, 1,033 mmol) en THF (7 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, 1M en THF (2,58 ml, 2,58 mmol) por goteo (<5 min), usando una jeringa, y la reacción se agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. El secado sobre sulfato de sodio anhidro y la

concentración produjeron un residuo que se cromatografió en una columna de gel de sílice eluida con 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (420 mg, 1,003 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. MS (M+1) m/z : 377,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,33 [C].

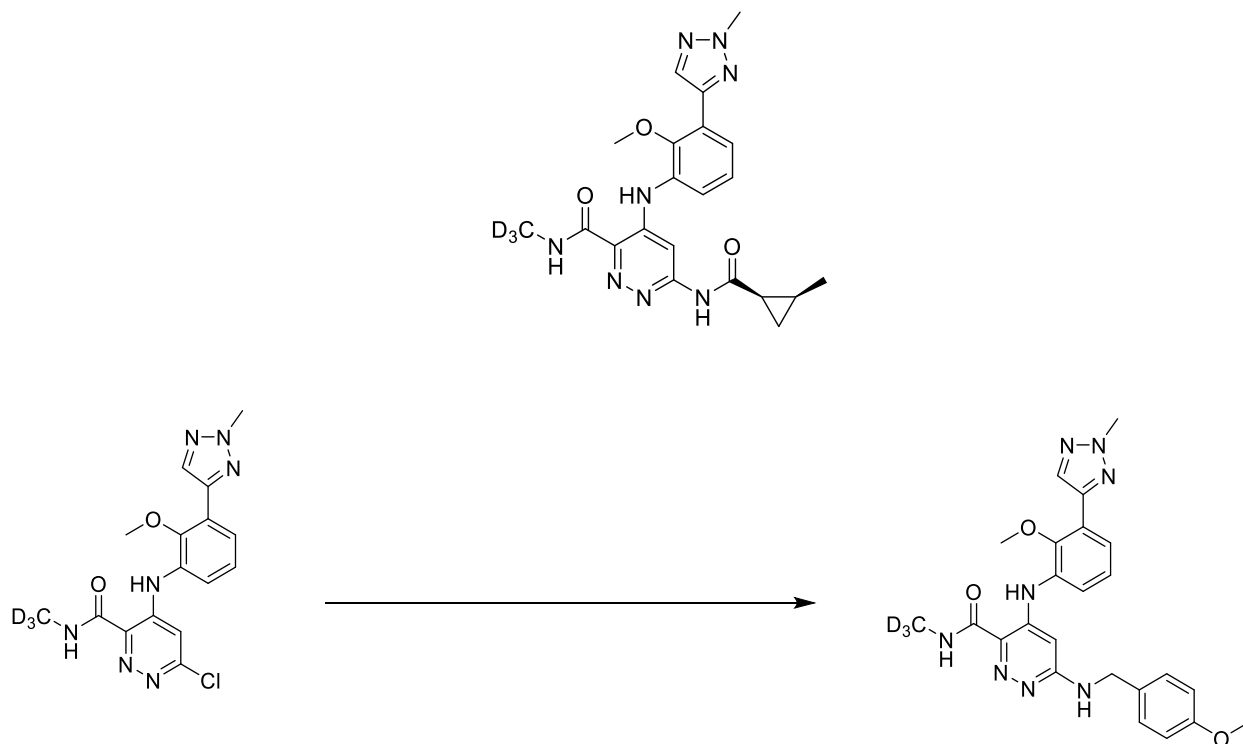
20



Paso 3:

Una mezcla de 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,106 mmol), xantfos (12,28 mg, 0,021 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina, HCl (35,4 mg, 0,265 mmol) en dioxano (1,3 ml) se
 5 desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de cesio (138 mg, 0,425 mmol) y Pd₂(dba)₃ (9,72 mg, 10,62 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 6 horas. LC-MS indicó reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó
 10 mediante HPLC preparativa para producir 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)piridazina-3-carboxamida (7,7 mg, 0,016 mmol, 14,87 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 438,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,05 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 7,35 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,14 (br s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

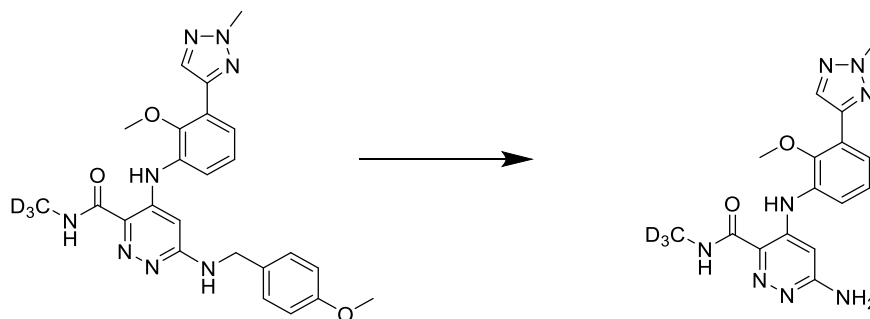
15

Ejemplo 26

20

Paso 1:

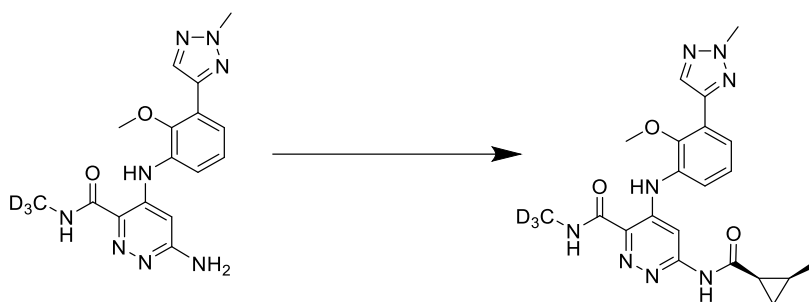
Una mezcla de 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (420 mg, 1,115 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (765 mg, 5,57 mmol) y fluoruro de potasio (194 mg, 3,34 mmol) en NMP (2,5 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. La reacción se completó mediante LC-MS y se diluyó a 150 ml con acetato de etilo, se lavó 1 vez con agua, 2 veces con solución acuosa al 10 % de HCl. LiCl y 1x con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se filtró y se concentró para proporcionar que se cromatografió en una columna ISCO de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-6-((4-metoxibencil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (265 mg, 0,555 mmol, 49,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 478,4 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,10 [C]. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,84 - 10,67 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=6,7, 2,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,88 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,43 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,85 - 3,81 (m, 3H), 3,70 (s, 3H).



Paso 2:

Una mezcla de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-6-((4-metoxibencil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (265 mg, 0,555 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) y ácido trifluoroacético (1,5 ml) se calentó a 60 °C y se agitó durante 120 minutos. La mezcla se concentró hasta un sólido y se coevaporó 3 veces en dicloroetano. El residuo se disolvió en 150 ml de DCM y la solución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó 2 veces con solución de fosfato de potasio 1,5 M y 1 vez con salmuera. El secado sobre sulfato de sodio anhidro y la concentración proporcionó 6-amino-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (169 mg, 0,449 mmol, 81 % de rendimiento) como un

sólido de color canela claro que se usó sin purificación adicional. MS (M+1) m/z : 358,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,92 [C].

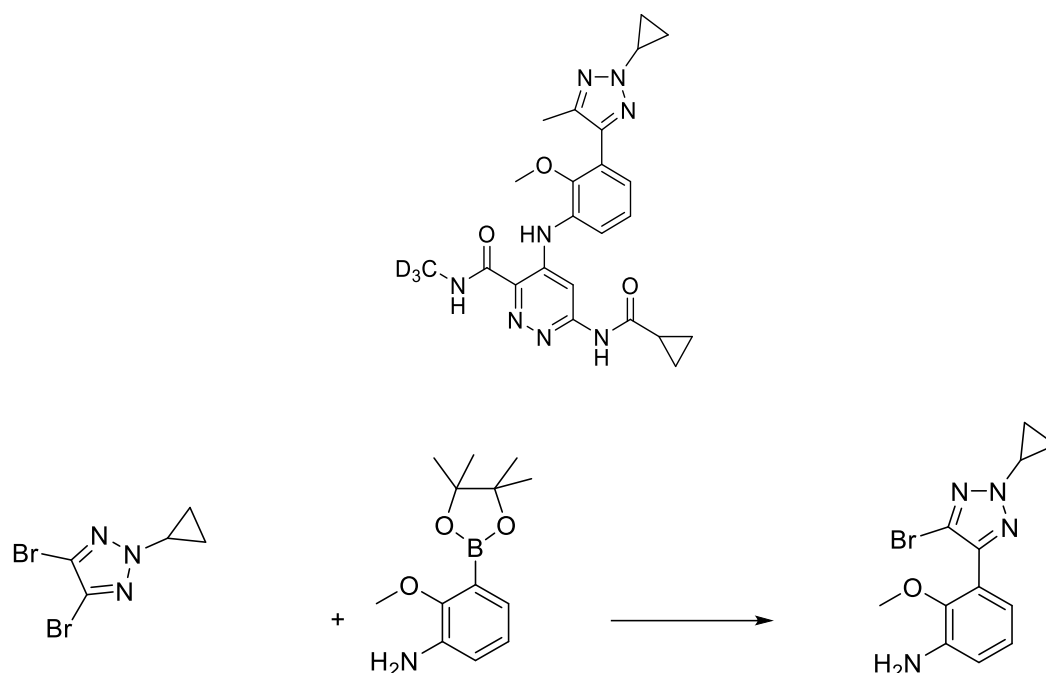


5

Paso 3:

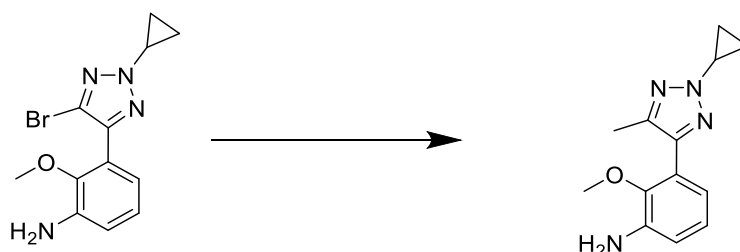
Una solución de 6-amino-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (26 mg, 0,073 mmol), ácido cis-2-metilciclopropano-carboxílico (9,47 mg, 0,095 mmol) y anhídrido 1-propanofosfónico, en
 10 solución de DMF al 50 % (139 mg, 0,218 mmol) y TEA (0,051 ml), 0,364 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 40 °C durante la noche, después de lo cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria para producir 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1R,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxamido)piridazina-
 15 3-carboxamida (3,5 mg, 7,96 μmol, 10,95 % rendimiento) MS (M+1) m/z : 440,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,16[C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (d, J =7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J =7,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J =8,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,35 - 1,27 (m, 1H), 1,07 (d, J =6,4 Hz, 3H), 0,99 (td, J =8,0, 3,8 Hz, 1H), 0,81 - 0,76 (m,
 20 1H).

Ejemplo 27

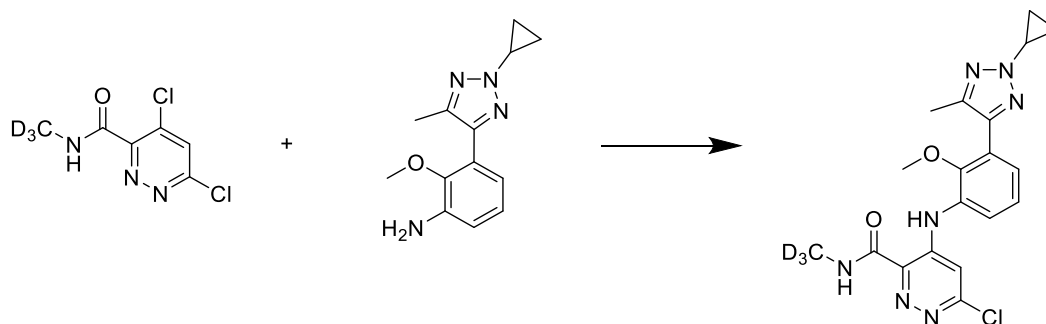


5 **Paso 1:**

Una mezcla agitada de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol, Producto intermedio 8, paso 1 (545 mg, 2,043 mmol), 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (509 mg, 2,043 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (83 mg, 0,102 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K₃PO₄ 2 M (ac) (3,06 ml, 6,13 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 120 minutos. Después de 2 horas, LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego esta solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de EtOAc en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 3-(5-bromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina como un aceite de color amarillo. El material se llevó directamente al siguiente paso. MS (M+1) m/z: 309,0 / 311,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,19 [C]

**Paso 2:**

Una mezcla de 3-(5-bromo-2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (126 mg, 0,408 mmol), triciclohexilfosfano (12,57 mg, 0,045 mmol), acetato de paladio(II) (4,57 mg, 0,020 mmol) y 2,4,4,5,5-pentametil-1,3,2-dioxaborolano (162 mg, 1,141 mmol) en tolueno (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. Se añadió K_3PO_4 2 M (ac.) (1,121 ml, 2,242 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 36 horas. La capa orgánica se concentró sobre celite y se cromatograficó utilizando una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (51 mg, 0,209 mmol, 51,2 % de rendimiento, 2 pasos). MS (M+1) m/z : 245,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,01 [C]

**Paso 3:**

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida (48,0 mg, 0,230 mmol) y 3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxianilina (51 mg, 0,209 mmol) en THF (2,3 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,626 ml, 0,626 mmol) por goteo (<5 min) usando una jeringa y la reacción agitó hasta que se completó por LCMS (~15 min). Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual. Luego, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo, y luego la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro

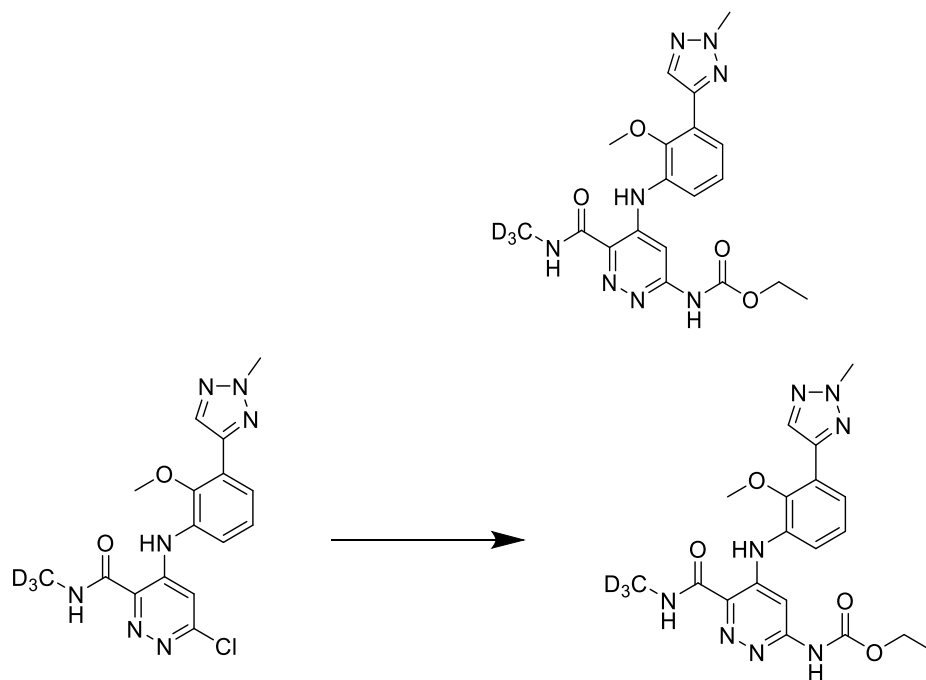
y concentrar, el residuo se cromatografió en una columna ISCO de 12 g, se eluyó con EtOAc al 0-100 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-cloro-4-((3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (27 mg, 0,065 mmol, 31,0 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. MS (M+1) *m/z*: 417,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,510 [C]



Paso 4:

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (27 mg, 0,065 mmol), xantfos (7,49 mg, 0,013 mmol) y ciclopropanocarboxamida (27,6 mg, 0,324 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujeando N₂ durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (84 mg, 0,259 mmol) y Pd₂(dba)₃ (5,93 mg, 6,48 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras produjo 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (6,7 mg, 0,014 mmol, 22,22 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 466,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,19 [C] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,23 - 1,18 (m, 2H), 1,11 - 1,05 (m, 2H), 0,82 (br d, *J*=5,5 Hz, 4H).

Ejemplo 28

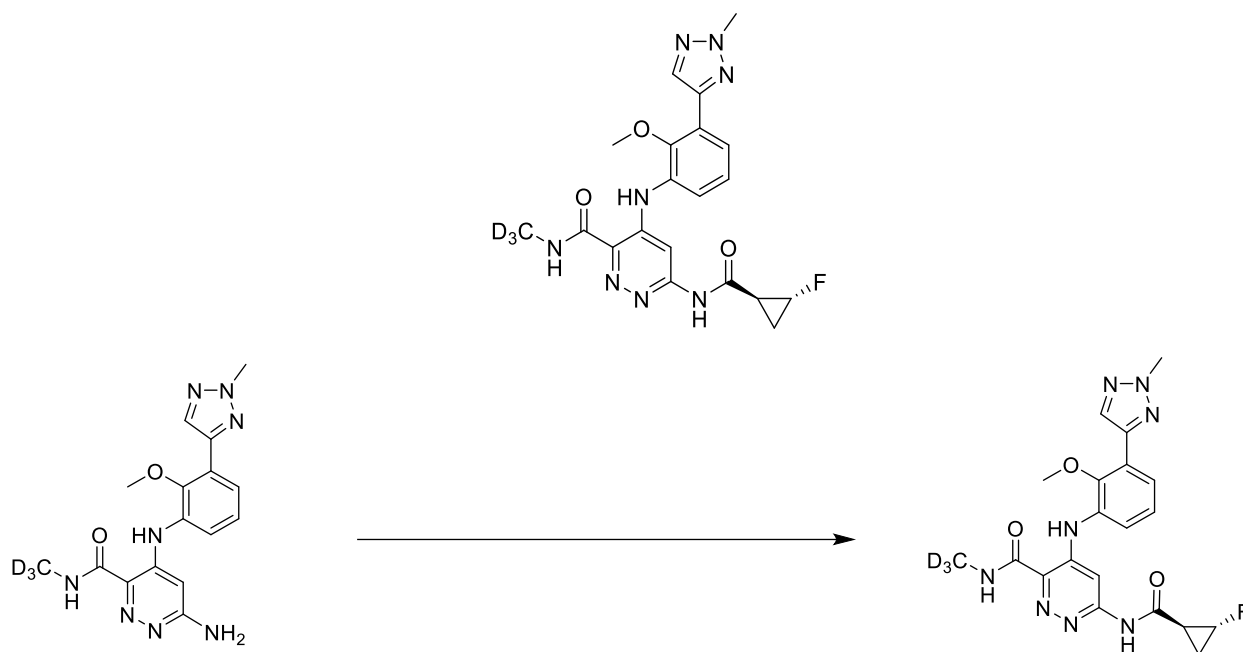


5

Una mezcla de 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (44 mg, 0,117 mmol), xantfos (13,51 mg, 0,023 mmol) y carbamato de etilo (52,0 mg, 0,584 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de cesio (152 mg, 0,467 mmol) y Pd₂(dba)₃ (10,69 mg, 0,012 mmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS. La mezcla se diluyó a 2 ml con DMF, luego se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 5-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-6-((metil-d₃) carbamoil)piridazin-3-il)carbamato de etilo (9,2 mg, 0,021 mmol, 18,35 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 430,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,11 [C] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,13 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,22 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

20

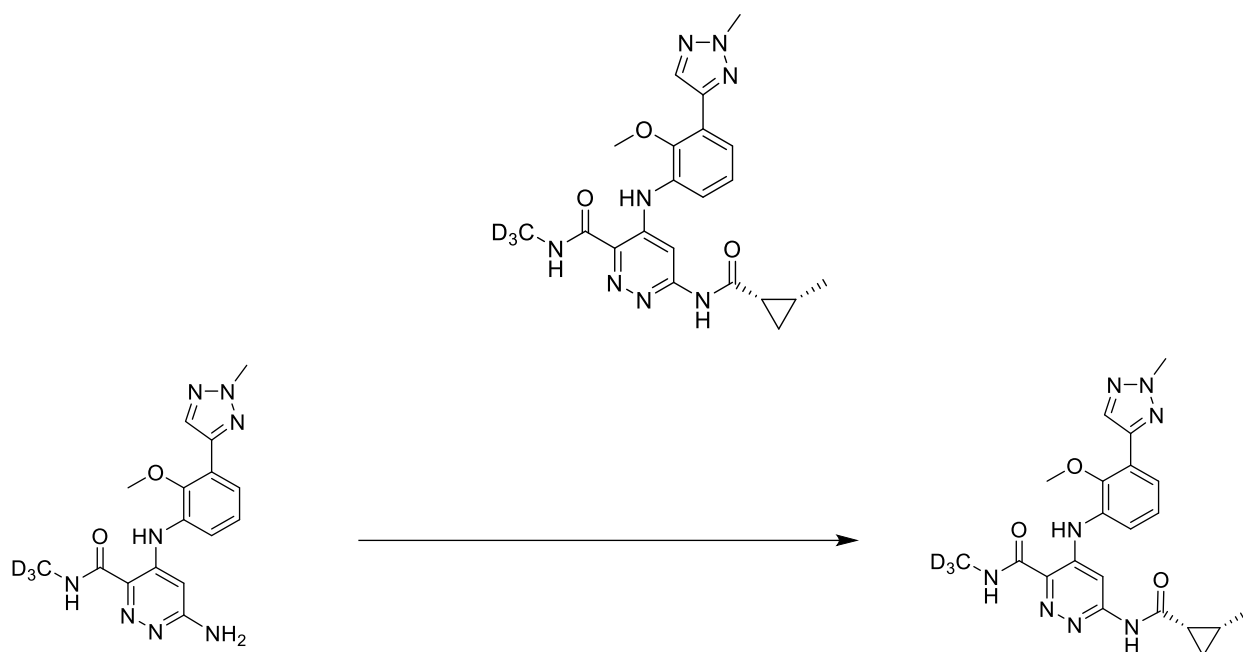
Ejemplo 29



- 5 A una solución de 6-amino-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina -3-carboxamida (20 mg, 0,056 mmol) y anhídrido 1-propanofosfónico, en solución de DMF al 50% (107 mg, 0,168 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,039 ml, 0,280 mmol) se añadió al ácido (1S,2R)-2-fluorociclopropano-1-carboxílico (11,65 mg, 0,112 mmol) y luego se agitó a 60 °C durante 2 horas, después de
- 10 lo cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración proporcionó 6-(((1S,2R)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (7,7 mg, 0,017 mmol, 29,6 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 444,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de
- 15 CL 1,22 [C] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 5,00 - 4,80 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,25 (dq, *J*=13,3, 6,4 Hz, 1H).

20

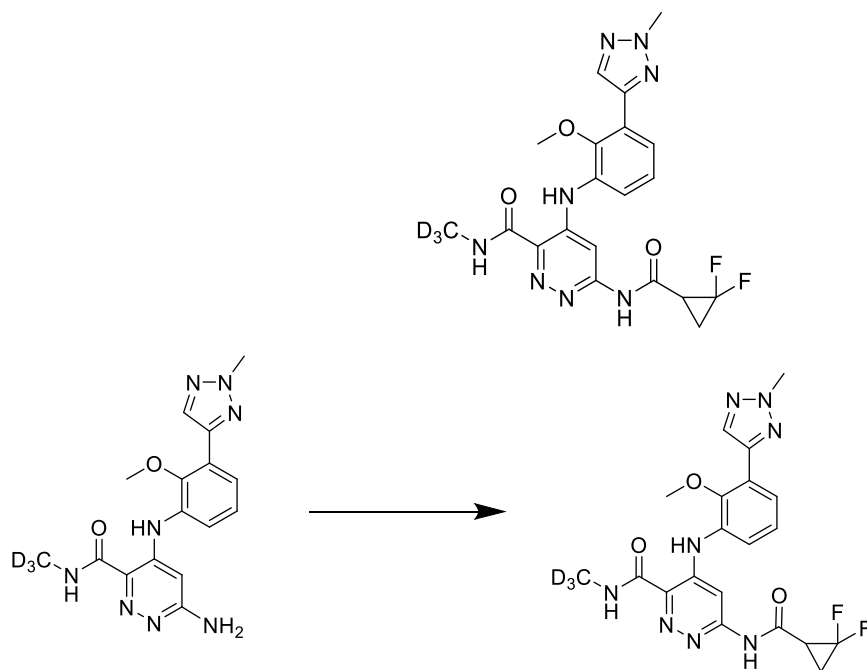
Ejemplo 30



A una solución 6-amino-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-
 5 il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina- 3-carboxamida (30 mg, 0,084 mmol) y anhídrido
 1-propanofosfónico, en solución de DMF al 50% (160 mg, 0,252 mmol) en DMF (1 ml) y
 TEA (0,059 ml, 0,420 mmol) se añadió al ácido (1S,2R)-2-metilciclopropano-1-
 carboxílico (21,01 mg, 0,210 mmol) y luego la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante
 la noche, después de lo cual LC-MS indicó que la reacción se había completado. Diluido
 10 a 2 ml con DMF, luego filtrado y purificado por HPLC preparativa. La concentración de
 las fracciones puras proporcionó 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-
 il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)-6- ((1S,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamido)-piridazina-
 3-carboxamida (12,8 mg, 0,029 mmol, 34,7 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 440,4
 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,20 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (s,
 15 1H), 11,02 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,49
 (br d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,13 - 2,06 (m,
 1H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 0,99 (td, *J*=7,8, 3,7 Hz, 1H), 0,78 (br d,
J=5,5 Hz, 1H).

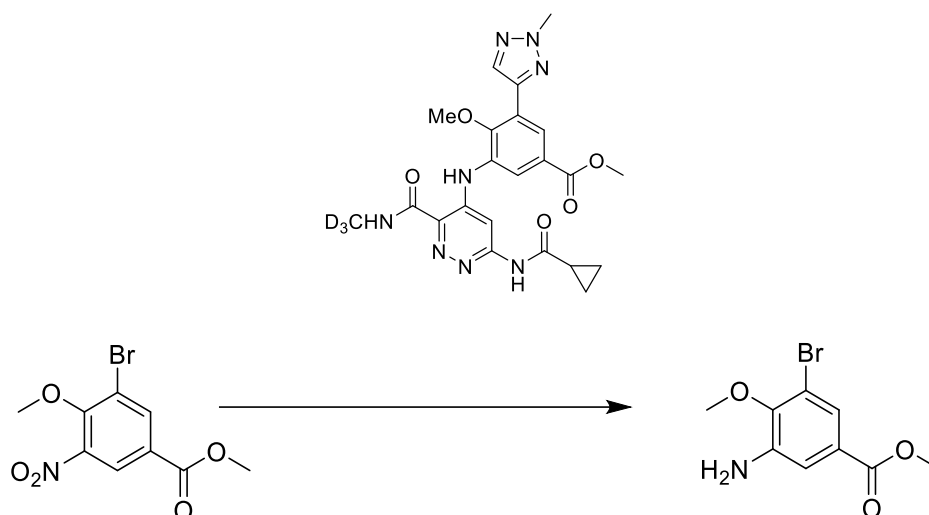
20

Ejemplo 31



A una solución de 6-amino-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina -3-carboxamida (30 mg, 0,084 mmol) y anhídrido 1-propanofosfónico, en solución de DMF al 50 % (160 mg, 0,252 mmol) en DMF (1 ml) y TEA (0,059 ml, 0,420 mmol) se añadió al 2, ácido 2-difluorociclopropano-1-carboxílico (15,37 mg, 0,126 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora, después de lo cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionaron 6-(2,2-difluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (10,3 mg, 0,022 mmol, 26,3% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 462,4 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,28[C] ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H).

Ejemplo 32



5 Paso 1: 3-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato

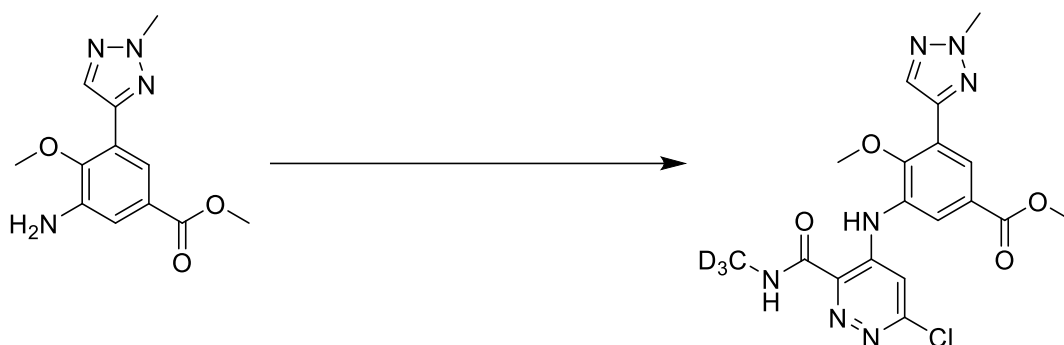
Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1000 mg, 3,45 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño(II) (3112 mg, 13,79 mmol) en 35 ml de EtOAc se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 35 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación, momento en el que se lavó con NaOH 2,5 N (3 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (25 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró para proporcionar 3-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (823 mg, 3,16 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite de color blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 260,4/262,4 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,96 [E]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).



Paso 2: 3-amino-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla mixta del ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (73,2 mg, 0,577 mmol), 3-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (100 mg, 0,384 mmol) y el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (15,70 mg, 0,019 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente

K_3PO_4 2 M (ac) (0,577 ml, 1,153 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y salmuera (20 ml). Después de secar sobre una solución de sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en un cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 3-amino-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo (66 mg, 0,252 mmol, 65,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) m/z : 263,5 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,82 [E].



Paso 3: 3-((6-cloro-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo

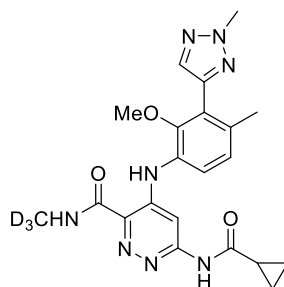
A una solución de 3-amino-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo (66 mg, 0,252 mmol) y 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (52,6 mg, 0,252 mmol) en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió por goteo durante 10 minutos, LiHMDS, 1 M en THF (0,755 ml, 0,755 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de inactivar con 2 ml de solución saturada de cloruro de amonio, se eliminaron los orgánicos. Se añadió agua adicional (~5 ml) y las suspensiones se dejaron reposar durante 30 minutos. La filtración, el enjuague de la torta del filtro con agua y éter etílico y el secado produjeron 3-((6-cloro-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo (95 mg, 0,218 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido de color canela. MS (M+1) m/z : 435,6 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,98 [E].

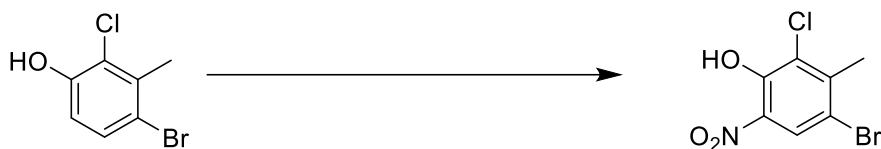
Ejemplo 32:

- Una mezcla de 3-((6-cloro-3-((metil-d3)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo (95 mg, 0,218 mmol), ciclopropanocarboxamida (93 mg, 1,092 mmol), Pd₂(dba)₃, aducto de cloroformo (22,57 mg, 0,022 mmol), xantfos (25,3 mg, 0,044 mmol) y Cs₂CO₃ (285 mg, 0,874 mmol) en
- 5 dioxano (1,5 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se suspendió en agua. El pH se ajustó a ~2 con HCl 1N. La suspensión se filtró y se lavó con agua, seguido de éter etílico. El
- 10 secado proporcionó un residuo de 101 mg, de los cuales 20 mg se disolvieron en DMSO y se purificaron mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: se mantuvo 0 minutos al 11% B, 11-61% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos al 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Columna.Temperatura: 25 C.
- 15 La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-((6-(ciclopropanocarboxamido)-3-((metil-d3)carbamoil)-piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo (6,2 mg, 28,1 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 484,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,56 [I]. ¹H
- 20 RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (br s, 1H), 11,06 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 4,25 (br s, 3H), 3,86 (br s, 3H), 3,73 (br s, 3H), 2,06 (br d, *J*=1,2 Hz, 1H), 0,90 - 0,71 (m, 4H).

Ejemplo 33

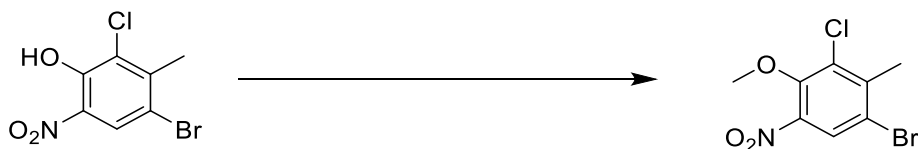
25





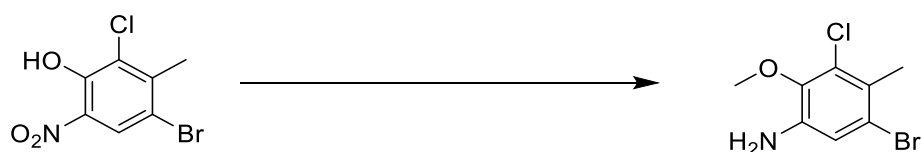
Paso 1: 4-bromo-2-cloro-3-metil-6-nitrofenol

Todo el trabajo se realizó con una careta de protección: A una solución de 4-bromo-2-cloro-3-metilfenol (500 mg, 2,258 mmol) en ácido acético (7 ml) en un baño de hielo, se añadió por goteo durante 5 minutos ácido nítrico al 70 por ciento (0,216 ml, 3,39 mmol) en 1,5 ml de AcOH (preparado en baño de hielo). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (50) ml y solución de fosfato de potasio dibásico 1,5 M (50 ml). La capa básica se acidificó a pH<1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (150 ml). Esta capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron para proporcionar 4-bromo-2-cloro-3-metil-6-nitrofenol (602 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,03 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).



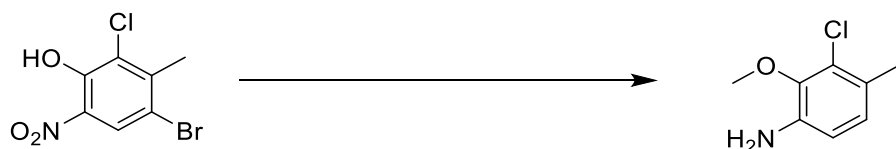
Paso 2: 1-bromo-3-cloro-4-metil-2-metil-5-nitrobenceno

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-3-metil-6-nitrofenol (597 mg, 2,240 mmol), carbonato de potasio (1548 mg, 11,20 mmol) y MeI (0,700 ml, 11,20 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se agitó durante aproximadamente 60 horas. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de LiCl al 10 % (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró para proporcionar un residuo que se cromatografió en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 1-bromo-3-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (510 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).



Paso 3: 5-bromo-3-cloro-2-metoxi-4-metilanilina

5 A una mezcla de 1-bromo-3-cloro-4-metoxi-2-metil-5-nitrobenceno (405 mg, 1,444 mmol) y cloruro de amonio (772 mg, 14,44 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (1,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió zinc (944 mg, 14,44 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla heterogénea resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar 5-bromo-3-cloro-2-metoxi-4-metilanilina (354 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,90 (s, 1H), 3,81 (s, 5H), 2,39 (s, 3H).



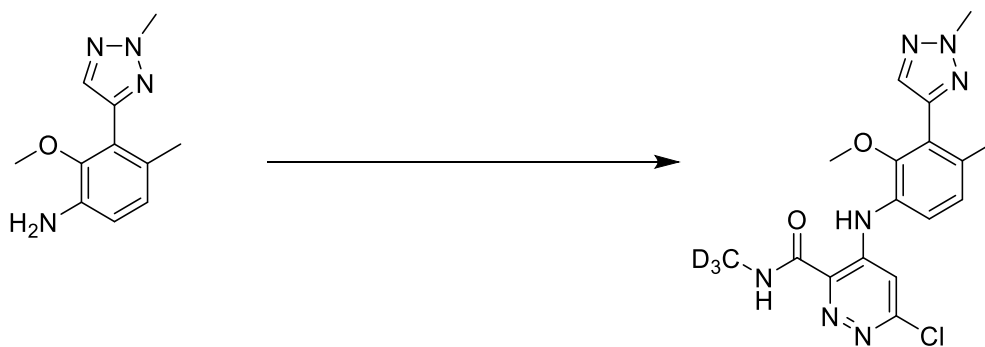
Paso 4: 3-cloro-2-metoxi-4-metilanilina

15 A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-metoxi-4-metilanilina (283 mg, 1,130 mmol) en THF (10 ml) a -78 C se añadió por goteo durante 5 minutos, n-BuLi, 2,5 M (0,994 ml, 2,485 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 C durante 15 minutos. Se añadió una alícuota adicional de n-BuLi, 2,5 M (0,994 ml, 2,485 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta proporcionar una mezcla compleja. El residuo se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hex. Las fracciones más puras se concentraron para proporcionar 3-cloro-2-metoxi-4-metilanilina (45 mg, 0,262 mmol, 23,21 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. El material es muy impuro y debe usarse tal cual. MS (M+1) m/z : 172,0 (174,0 patrón de cloro) (M+H) $^+$. Tiempo de retención de CL 0,76 [E].



Paso 5: 2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina

- 5 Una mezcla desgasificada de 3-cloro-2-metoxi-4-metilanilina (45 mg, 0,262 mmol), ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (66,6 mg, 0,524 mmol), 1,1'-bis(di-
t-butilfosfino)ferroceno (12,44 mg, 0,026 mmol) y fosfato tribásico de potasio, 2 M (0,393 ml, 0,787 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 100 °C durante 90 minutos. En este
momento, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió 1/2 alícuota adicional de ácido
10 borónico, catalizador y base y la reacción se desgasificó y calentó a 100 °C durante 30 minutos adicionales. Después de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta un residuo que se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 4 g, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex. Las fracciones puras se
15 concentraron para proporcionar 2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (14 mg, 0,064 mmol, 24,46 % de rendimiento) como aceite de color amarillo (impuro).
MS (M+1) *m/z*: 219,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,61 [E].



20

Paso 6: 6-cloro-4-((2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida

A una solución de 2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (14 mg, 0,064 mmol) y 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (20,11 mg, 0,096

mmol) en THF (0,75 ml) a temperatura ambiente se añadió por goteo durante 10 minutos, LiHMDS, 1 M en THF (0,289 ml, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de inactivar con 2 ml de solución saturada de cloruro amónico, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y
 5 solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un sólido de color marrón que se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 4 g, eluyendo con un gradiente de 0-100 % EtOAc/Hex. Las fracciones puras se concentraron para producir 6-cloro-4-((2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-
 10 N -(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (20 mg, 0,051 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (M+1) *m/z*: 391,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,00 [E].

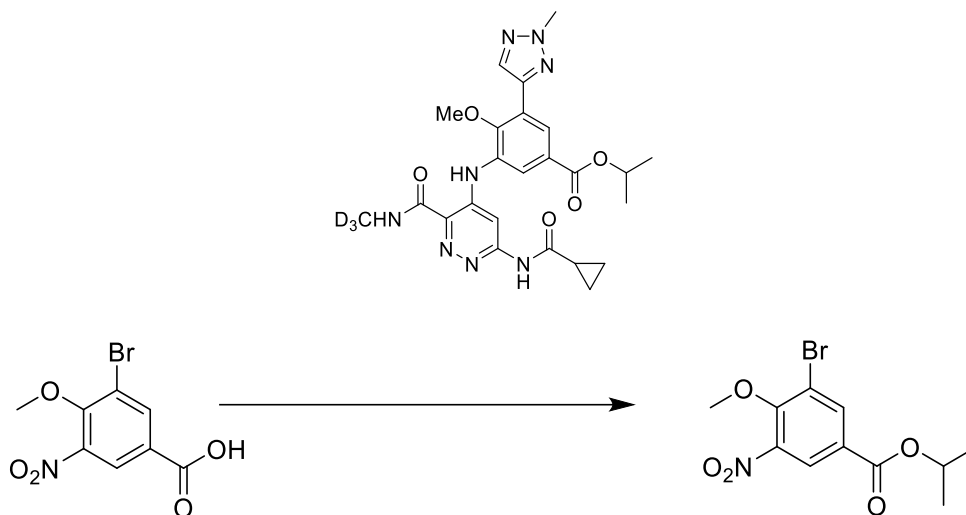
Ejemplo 33: 6-(ciclopropanecarboxamido)-4-((2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida
 15

Una mezcla de 6-cloro-4-((2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil- d₃) piridazina-3-carboxamida (20 mg, 0,051 mmol), ciclopropanecarboxamida (8,71 mg, 0,102 mmol), Pd₂(dba)₃, aducto de cloroformo (5,29 mg, 5,12 µmol), xantfos (5,92 mg, 10,23 µmol) y Cs₂CO₃ (66,7 mg, 0,205 mmol) en
 20 dioxano (0,5 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 5-µm
 25 partículas; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13% B, 13-53% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el
 30 producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 6-(ciclopropanecarboxamido)-4-((2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃) piridazina-3-carboxamida (8,4 mg, 37,4%). MS

(M+1) m/z : 440,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,48 [I]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 0,87 - 0,77 (m, 4H).

5

Ejemplo 34

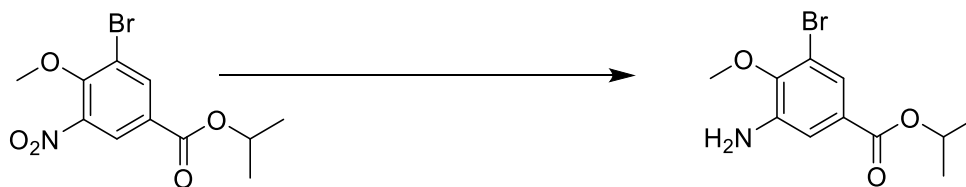


10

Paso 1: 3-bromo-4-metoxi-5-nitrobenzoato de isopropilo

A una solución de ácido 3-bromo-4-metoxi-5-nitrobenzoico (236 mg, 0,855 mmol), 2-propanol (0,198 ml, 2,56 mmol) y trifenilfosfina (336 mg, 1,282 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió por goteo DIAD (0,249 ml, 1,282 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-40 %/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 3-bromo-4-metoxi-5-nitrobenzoato de isopropilo (272 mg, 0,855 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. El producto contiene algún DIAD reducido por RMN. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,43 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,25 (m, $J=10,3$, 6,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,2$ Hz, 6H).

20



Paso 2: 3-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato de isopropilo

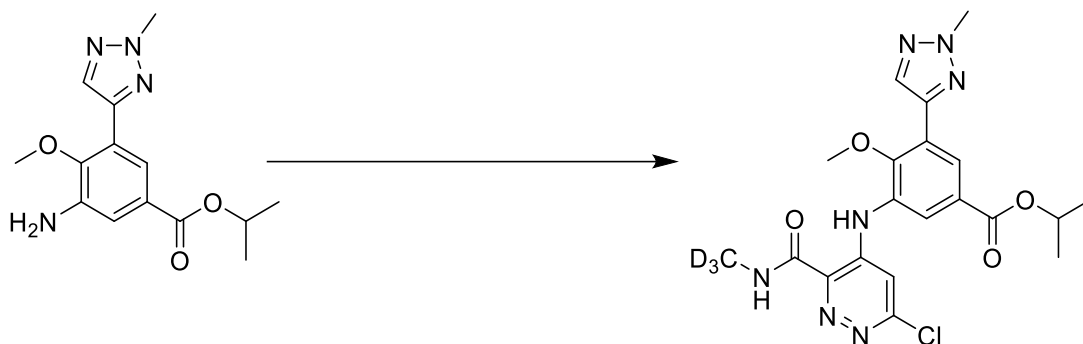
Una mezcla de 3-bromo-4-metoxi-5-nitrobenzoato de isopropilo (272 mg, 0,855 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño(II) (772 mg, 3,42 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 90 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con NaOH 2,5 N (3 x 30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un aceite que se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 3-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato de isopropilo como un aceite de color incoloro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,20 (dt, $J=12,5$, 6,2 Hz, 1H), 4,01 (br s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,2$ Hz, 6H).



Paso 3: 3-amino-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de isopropilo

Una mezcla mixta de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (94 mg, 0,743 mmol), 3-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato de isopropilo (153 mg, 0,531 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (21,68 mg, 0,027 mmol) y K_3PO_4 2M (ac) (0,796 ml, 1,593 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (20 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se

concentró y el residuo se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 3-amino-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de isopropilo (57 mg, 0,196 mmol, 37,0 % de rendimiento) como un sólido
 5 bronceado. MS (M+1) m/z : 291,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,84 [E].



Paso 4: 3-((6-cloro-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-
 10 1,2,3-triazol-4 -il)benzoato de isopropilo

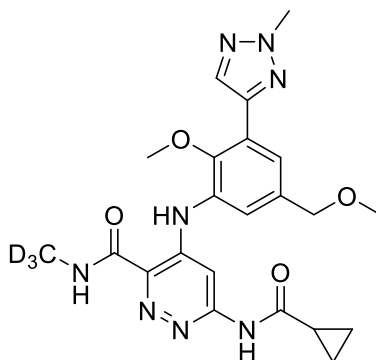
A una solución de 3-amino-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de isopropilo (57 mg, 0,196 mmol) y 4,6-dicloro-N -(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (65,7 mg, 0,314 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió por goteo durante 10 minutos, LiHMDS, 1 M en THF (0,785 ml, 0,785 mmol). La mezcla de
 15 reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de inactivar con 2 ml de solución saturada de cloruro amónico, la mezcla de reacción se particionó entre solución saturada de cloruro amónico (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un residuo que se cromatograficó en un cartucho de gel de
 20 sílice ISCO de 12 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hex. Las fracciones puras se concentraron para producir 3-((6-cloro-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1, 2,3-triazol-4-il)benzoato de isopropilo (71 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS (M+1) m/z : 463,1 (465,1 patrón de cloro) (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,97 [E].

25

Ejemplo 34: 3-((6-(ciclopropanecarboxamido)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato

Una mezcla de 3-((6-cloro-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de isopropilo (40 mg, 0,086 mmol), ciclopropano-carboxamida (36,8 mg, 0,432 mmol), Pd₂(dba)₃, aducto de cloroformo (8,93 mg, 8,64 μmol), xantfos (10,00 mg, 0,017 mmol) y Cs₂CO₃ (113 mg, 0,346 mmol) en dioxano (0,6 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se concentraron para producir 3-((6-(ciclopropanocarboxamido)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de isopropilo (17,5 mg; 39,6%). MS (M+1) *m/z*: 512,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,83 [I]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,15 (quin, *J*=6,2 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,32 (d, *J*=6,2 Hz, 6H), 0,89 - 0,74 (m, 4H).

Ejemplo 35



Paso 1: (3-bromo-4-metoxi-5-nitrofenil)metanol

A una solución de 3-bromo-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (1000 mg, 3,45 mmol) en dioxano (18 ml) y agua (7,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió, en

porciones durante 10 minutos, borohidruro de sodio (913 mg, 24,13 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl 1 N para minimizar el desprendimiento de gas. Cuando cesó la evolución de gas, la mezcla se particionó entre

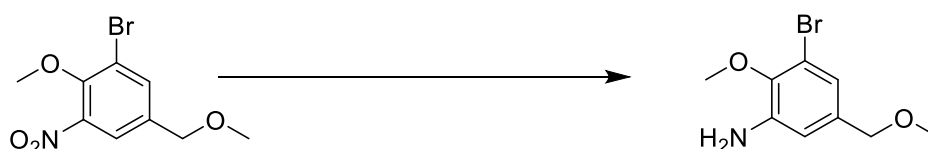
- 5 EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un residuo que se cromatografió en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-100 % EtOAc/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar (3-bromo-4-metoxi-5-nitrofenil)metanol (406 mg, 1,549 mmol, 44,9 % de rendimiento) como un
- 10 sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 4,72 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,90 (t, $J=5,8$ Hz, 1H).



15 Paso 2: 1-Bromo-2-metoxi-5-(metoximetil)-3-nitrobenceno

A una solución de (3-bromo-4-metoxi-5-nitrofenil)metanol (200 mg, 0,763 mmol) en THF a 0 °C se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (61,0 mg, 1,526 mmol) durante 5 minutos, en porciones. La reacción se volvió de color marrón oscuro.

- Después de agitar durante 30 minutos, se añadió MeI (0,095 ml, 1,526 mmol) y se
- 20 continuó agitando, mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 90 minutos. En ese momento, la reacción se inactivó con agua y se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta un residuo que se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 24 g, eluyendo con un gradiente de 0-100 % EtOAc/Hex. La mezcla de
- 25 reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl 1 N para minimizar el desprendimiento de gas. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,77 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).



Paso 3: 3-bromo-2-metoxi-5-(metoximetil)anilina

Una mezcla de 1-bromo-2-metoxi-5-(metoximetil)-3-nitrobenzono (82 mg, 0,297 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño(II) (268 mg, 1,188 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con NaOH 2,5 M (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 4 gm, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-70 %/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 3-bromo-2-metoxi-5-(metoximetil)anilina (36 mg, 49,3 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (M+1) *m/z*: 245,9/247,9 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,83 [E].

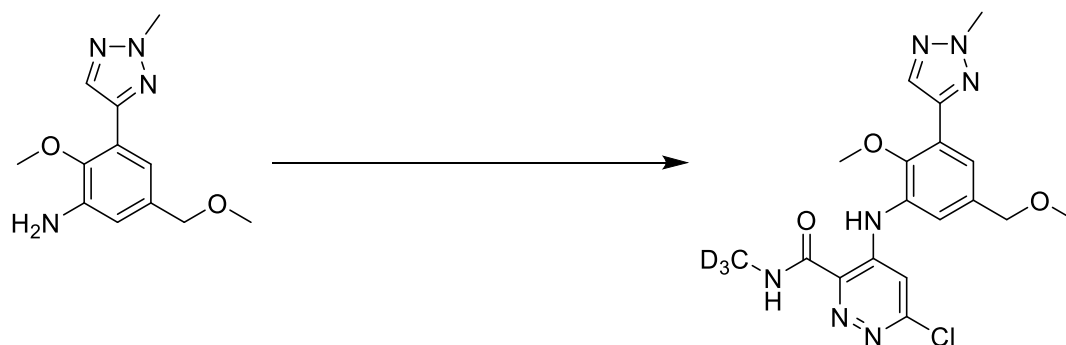
15



Paso 4: 2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina

Una mezcla mixta de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (36,1 mg, 0,284 mmol), 3-bromo-2-metoxi-5-(metoximetil)anilina (35 mg, 0,142 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,81 mg, 7,11 μmol) y K₃PO₄ 2 M (ac) (0,213 ml, 0,427 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 0,75 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (20 ml). Después de secar sobre una solución de sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en un cartucho de gel de sílice ISCO de 4 gm, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100%/Hex. Las fracciones puras se concentraron para producir 2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (22 mg, 62,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (M+1) *m/z*: 249,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,69 [E].

25



Paso 5: 6-cloro-4-((2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida

A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (22 mg, 0,089 mmol) y 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (37,0 mg, 0,177 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió por goteo durante 10 minutos LiHMDS, 1 M en THF (0,354 ml, 0,354 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de inactivar con 2 ml de solución saturada de cloruro amónico, la mezcla de reacción se particionó entre solución saturada de cloruro amónico (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un residuo que se cromatograficó en un cartucho de gel de sílice ISCO de 4 gm, eluyendo con un gradiente de 0-100 % EtOAc/Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar 6-cloro-4-((2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino) -N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (25 mg, 0,059 mmol, 67,0 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS (M+1) *m/z*: 421,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,89 [E].

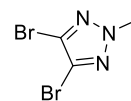
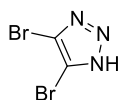
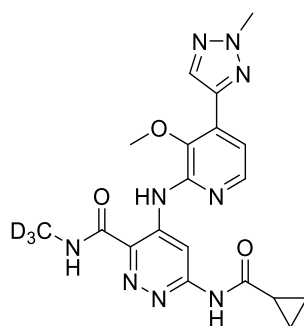
Ejemplo 35: 6-(ciclopropanecarboxamido)-4-((2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida

Una mezcla de 6-cloro-4-((2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (25 mg, 0,059 mmol), ciclopropanecarboxamida (25,3 mg, 0,297 mmol), Pd₂(dba)₃, aducto de cloroformo (6,14 mg, 5,94 μmol), xantfos (6,87 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (77 mg, 0,238 mmol) en dioxano (0,5 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos.

El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de purificación se concentraron para producir 6-(ciclopropano-carboxamido)-4-((2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenilo)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (16,3 mg; 57,7%). MS (M+1) *m/z*: 470,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,46 [I]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 0,87 - 0,73 (m, 4H).

10

Ejemplo 36



15

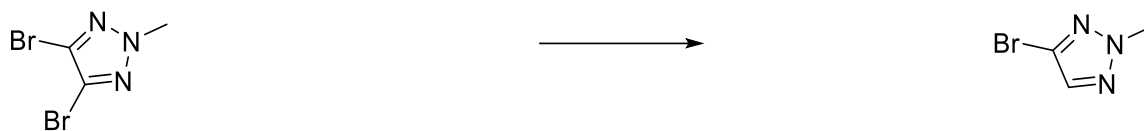
Paso 1: (ver también Producto intermedio 19)

A una solución de 4,5-dibromo-1H-1,2,3-triazol (3,5 g, 15,43 mmol) en DMF (40 ml), a -10 °C (en baño de hielo-agua) se añadió carbonato de potasio (4,69 g, 33,9 milimoles). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió por goteo yodometano (1,929 ml, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente, momento en el que se inactivó con 10 ml de agua. Después de extraer la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml), la capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa al 10 % de HCl. LiCl y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se filtró y se concentró hasta un residuo que se cargó en una columna de gel de sílice de 40 g para la purificación mediante cromatografía

25

ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4,5-dibromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (2,17 g, 58,4% de rendimiento) como un sólido de color cristalino blanco. Tiempo de retención de CL 1,24 [C] [el producto de dibromo deseado no se ioniza].

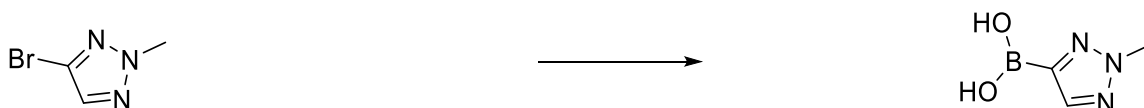
5



Paso 2: (ver también Producto intermedio 19)

A una solución de 4,5-dibromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (2,55 g, 10,59 mmol) en éter (18 ml) enfriada a -20 °C se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio, 2 M en THF (17,47 ml, 34,9 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos en frío a -20 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 2 horas. Después de inactivar con solución saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con éter (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,13 g, 65,9 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS (M+1) *m/z*: 188,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,87 [C].

20

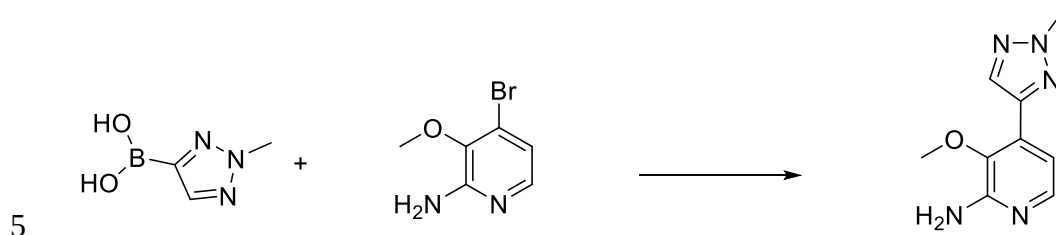


Paso 3: (ver también Producto intermedio 19)

A una solución de 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,59 g, 9,82 mmol) en THF (20 ml) enfriada a 10 °C se añadió lentamente complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio, 1,3 en THF (15,10 ml, 19,63 mmol). La reacción se agitó 2 horas en frío y luego se enfrió a -20 °C. Se añadió borato de trimetilo (3,29 ml, 29,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de inactivar con HCl 1N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir ácido (2-metil-2H-1,2,3-

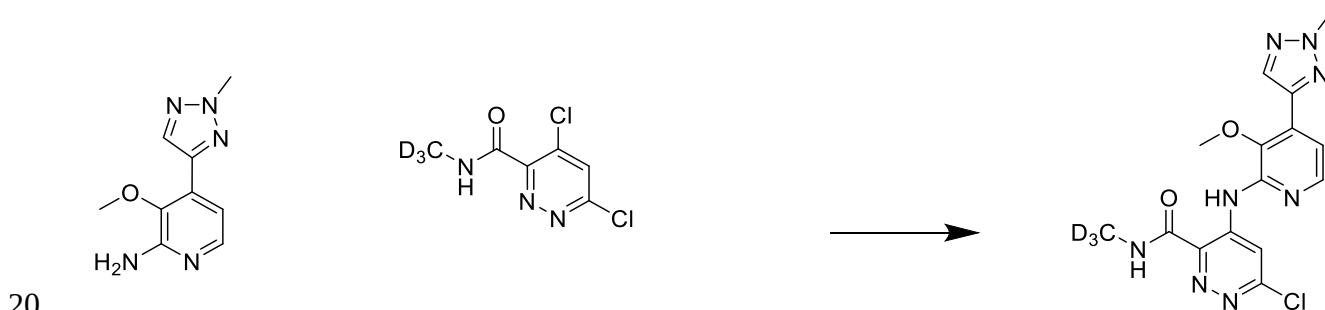
30

triazol-4-il)borónico (899 mg, rendimiento del 72,2 %). como un sólido de color blanco. Tiempo de retención de CL 0,95 [C]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,16 (s, 3H).



Paso 4:

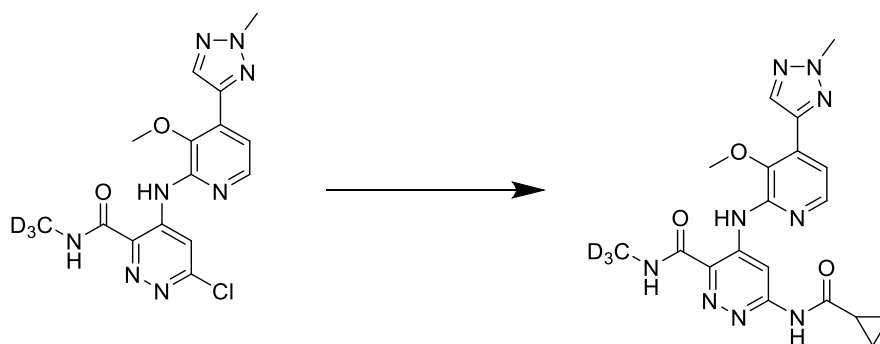
Una mezcla mixta de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (100 mg, 0,788 mmol), 4-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (80 mg, 0,394 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (16,09 mg, 0,020 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando
 10 nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K_3PO_4 2 M (ac) (0,591 ml, 1,182 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se volvió oscura casi de inmediato. LC-MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (75 ml). Luego esta solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se
 15 filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. La concentración de las fracciones puras proporcionó 3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (45 mg, 54,5 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. MS ($M+1$) m/z : 206,1 ($M+H$) $^+$. Tiempo de retención de CL 0,60 [C].



Paso 5:

A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil- d_3)piridazina-3-carboxamida (48,1 mg, 0,230 mmol) y 3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (45 mg, 0,219 mmol) (purificada nuevamente) en THF (2 ml) se añadió litio bis(trimetilsilil)amida

(0,548 ml, 0,548 mmol) por goteo (<5 min) usando una jeringa y la reacción se agitó hasta que se completó por LCMS. Se añadió cloruro de amonio (ac.) saturado para extinguir la base residual, con lo cual se precipitó un sólido de la solución y se separó por filtración. El sólido era el producto deseado. La solución de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa de agua se extrajo 1x con acetato de etilo, y luego la capa orgánica combinada se lavó 1x con cloruro de amonio saturado (ac.) y 1x con salmuera. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. No se encontró ningún producto deseado en el residuo. Sólo el sólido filtrado y secado fue el producto. El secado del sólido proporcionó 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (37 mg, 44,7% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 378,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,445 [C].

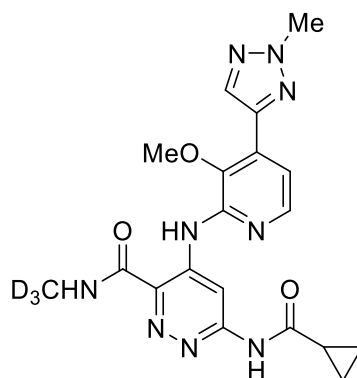


Paso 6:

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (37 mg, 0,098 mmol), xantfos (11,33 mg, 0,020 mmol) y ciclopropanocarboxamida (41,7 mg, 0,490 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (128 mg, 0,392 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8,97 mg, 9,79 μmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS. La mezcla de reacción se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (11,5 mg, 27,3% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 427,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,16 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 11,33 (s,

1H), 9,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 0,97 - 0,83 (m, 4H).

- 5 Síntesis alternativa del Ejemplo 36: 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d_3)piridazina-3-carboxamida



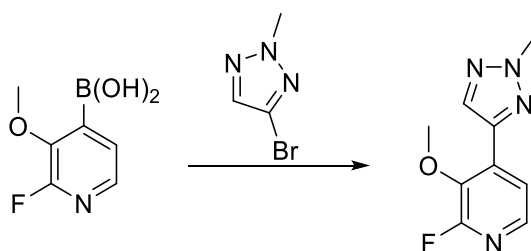
10

Ejemplo 36



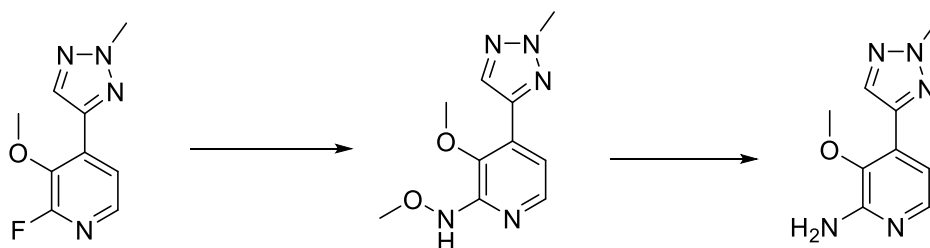
Paso 1: Ácido 2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)borónico:

- 15 A una solución de 2-fluoro-3-metoxipiridina (0,5 g, 3,93 mmol) en THF a -78 °C se añadió TMEDA (1,25 ml, 8,26 mmol) y n -BuLi (1,88 ml, 4,72 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas calentando de -78 °C a -55 °C, momento en el que la mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió borato de triisopropilo (1,370 ml, 5,90 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba de -78 °C a -55 °C,
- 20 momento en el cual se inactivó con agua (2 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se añadió agua adicional (20 ml). La mezcla resultante se lavó con éter (20 ml) y la capa acuosa separada se acidificó a pH con AcOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir ácido 2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)borónico (650 mg;
- 25 97 % de rendimiento). MS ($M+1$) m/z : 172,1 ($M+H$)⁺. Tiempo de retención de CL 0,66 min [H]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,93 (dd, $J=4,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=4,7$, 1,4 Hz, 1H), 6,25 - 5,41 (m, 2H), 4,09 (d, $J=3,3$ Hz, 3H).



Paso 2: 2-Fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina :

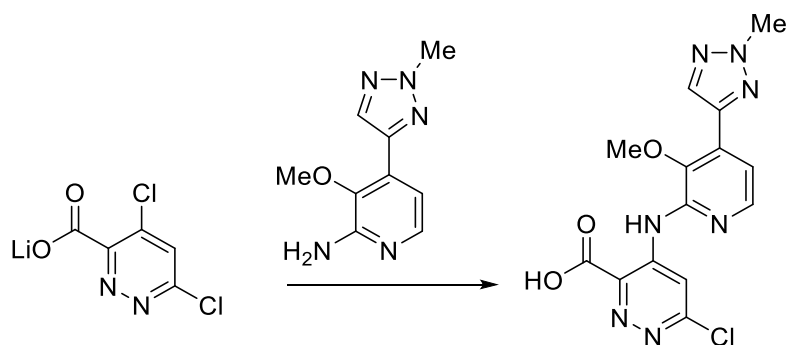
- 5 Una mezcla mixta de 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (Producto intermedio 19 y
mostrado en el primer método) (281 mg, 1,738 mmol), ácido (2-fluoro-3-metoxipiridin-4-
il)borónico (270 mg, 1,580 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (64,5 mg, 0,079
mmol) en dioxano (6,9 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla
durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K_3PO_4 2 M (ac) (2,4 ml, 4,74 mmol) y la
10 mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se volvió oscura casi de
inmediato. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una capa de
celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (2 x) y la capa orgánica combinada se lavó
con 20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para
producir un residuo que se purificó con columna isco (24 g, AcOEt/Hexano = 0- 50 %,
15 tiempo de gradiente = 15 min, tasa de flujo = 35 ml/min). La concentración de las
fracciones puras y el secado produjeron 2-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-
il)piridina (245 mg; 74,5% de rendimiento). MS (M+1) m/z : 209,1 (M+H)⁺. Tiempo de
retención de CL 0,81 min [H]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,15 (s, 1H),
7,91 (dd, $J=5,2$, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,02 (d, $J=2,6$ Hz, 3H).
20



Paso 3: 3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina:

- Una mezcla mixta de 2-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina
25 (50 mg, 0,240 mmol), O-metilhidroxilamina, HCl (80 mg, 0,961 mmol) en n-BuOH

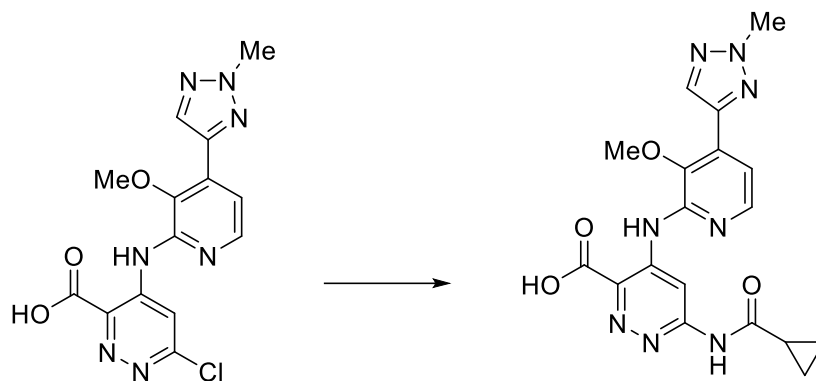
(1044 μ l) se agitó a 100 °C durante 4 horas en N₂. Después de enfriar, el sólido, que era MeONH₂, HCl, se separó por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 1 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se extrajeron con HCl 1 N (2 x 2 ml), la capa ácida se lavó con EtOAc (2 x 1 ml) y se alcalinizó con Na₂CO₃. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta un residuo que se usó tal cual. A una mezcla de residuos en etanol (1,5 ml) y AcOH (0,2 ml) se añadió zinc (62,8 mg, 0,961 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LC-MS indicó que la reacción se completó y la mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se absorbió en EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ semisaturado (10 ml) y salmuera (5 ml). El secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado proporcionó 3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (45 mg; 80% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 206,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,69 min [H]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).



Paso 4: Ácido 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxílico:

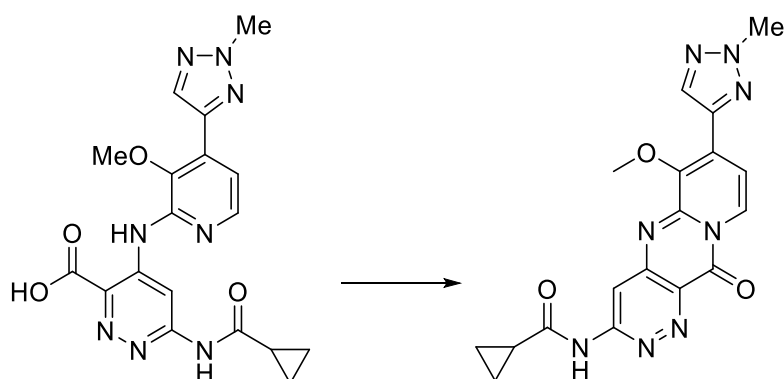
A una solución de 3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (7 g, 34,1 mmol) y 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato de litio, sal de litio, H₂O (referirse a la patente: US 10,899,745) (12,22 g, 54,6 mmol) en 2-Me-THF (227 ml) (frasco nuevo) a temperatura ambiente se añadió LiHMDS 1 M en THF (153 ml, 153 mmol) por goteo durante 30 minutos. La temperatura interna se elevó a 34 °C y la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 45 °C (la temperatura interna se elevó gradualmente a 43°C) durante 2 horas, luego se calentó a 50 °C con agitación durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con agua (50 ml) a 10-15 °C y luego se concentró al vacío

para eliminar la mayoría de los disolventes. Al residuo se añadió 800 ml de agua y ácido cítrico (16,38 g, 85 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 10 °C. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (3x), (filtración lenta), se secó al aire durante la noche y luego a 50 °C al vacío durante 6 horas para producir ácido 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxílico (10,7 g; 87% de rendimiento). MS (M+1) m/z: 362,0 (364,0, patrón de cloro) (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,89 min [H].



Paso 5: Ácido 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxílico:

En un matraz de 4 bocas de 2000 ml se suspendieron ácido 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxílico (31 g, 86 mmol) y ciclopropanocarboxamida (21,88 g, 257 mmol) en 2-Me-THF (714 ml). Se añadió DBU (19,38 ml, 129 mmol) y trifluoroacetato de sodio al 98 % (17,48 g, 129 mmol) y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 min. Luego se añadió (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-t-butilfosfina (2,091 g, 3,77 mmol) y dímero de cloruro de alilpaladio, min. 98 % (0,627 g, 1,714 mmol), la mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 5 min más y luego se calentó a 80-82 °C (temperatura interna) con agitación mecánica bajo N₂ durante 18 horas. LC-MS indicó que el material inicial se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de ácido cítrico (52,7 g, 274 mmol) en 300 ml de ACN y 600 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se dejó reposar durante 1 hora. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con ACN (2x), agua (3x) y ACN (2x). El secado al vacío a 45°C durante la noche produjo ácido 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxílico (31,3 g; 89% de rendimiento). MS (M+1) m/z: 411,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,76 min [H].



Paso 6: N-(6-metoxi-7-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-11-oxo-11H-

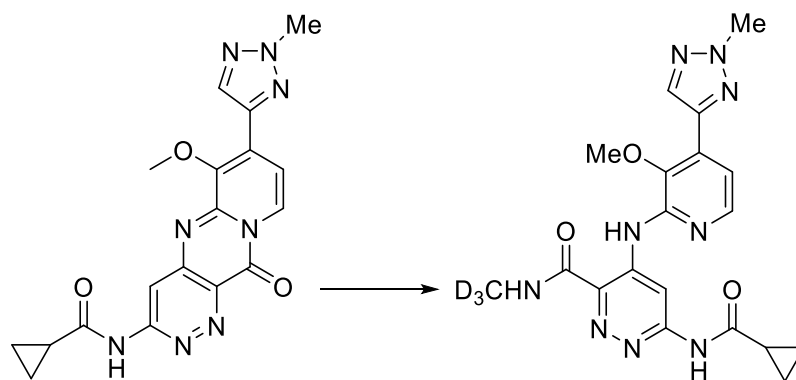
5 pirido[1',2':1,2]pirimido[5,4-c]piridazin-3-il)ciclopropanocarboxamida:

Una mezcla de 1-metilimidazol (1,259 ml, 15,79 mmol) y ácido 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridazina-3-carboxílico (10,8 g, 26,3 mmol) en NMP/ACN (202 ml) (146/56 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

10 humedecido con no menos de 14% en peso de agua al 97 % (2,252 g, 13,16 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (7,06 g, 36,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 65 °C durante 1,5 horas (la temperatura interior subió a 74,5 °C en un punto y se mantuvo por encima de 70 °C). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos,

15 después de lo cual se enfrió con un baño de agua helada hasta que la temperatura interna fue de 6 °C. Después de reposar durante 30 minutos, la suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo hasta que no apareció más color en el lavado. El secado a 45 °C durante aproximadamente 60 horas produjo N-(6-metoxi-7-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-11-oxo-11H-pirido[1',2':1,2]pirimido[5,4-c]piridazin-3-

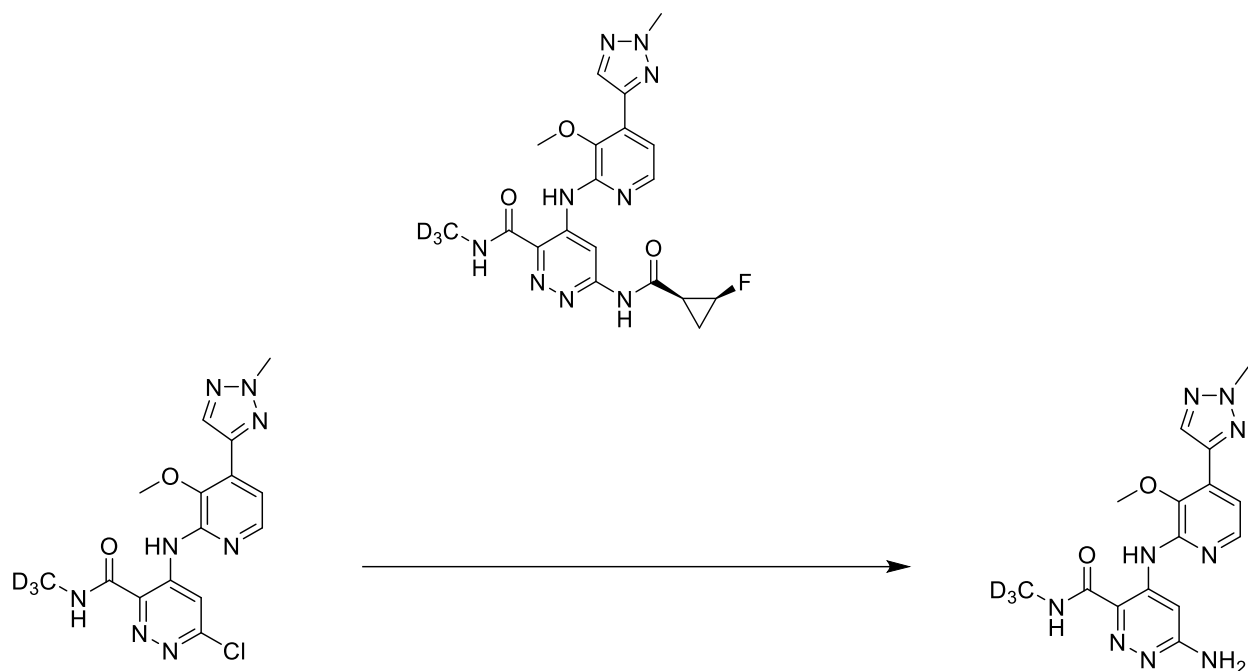
20 il)ciclopropanocarboxamida (8,78 g; 85% de rendimiento). MS (M+1) m/z: 393,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,82 min [H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,1 Hz, 4H).



Paso 7: 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida:

- 5 Una mezcla de N-(6-metoxi-7-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-11-oxo-11H-pirido[1',2':1,2] pirimido[5,4-c]piridazin-3-il)ciclopropanocarboxamida (8,77 g, 22,35 mmol), DMSO anhidro (160 ml), DIEA (17,57 ml, 101 mmol) y metan-d₃-amina, HCl (6,31 g, 89 mmol) se agitó a 100 °C (baño de aceite) en un recipiente bajo presión durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró dos veces a
- 10 través de papel de filtro de vidrio y el recipiente se lavó con DMSO (2 x 5 ml y 3 ml). El filtrado claro se calentó a 60°C y se añadió agua lentamente con agitación. Se añadió un total de 21 ml de agua. La mezcla se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con DMSO (2 x 6 ml) y ACN (3 x 15 ml). Después de secar, el producto crudo se mezcló con
- 15 75 ml de DMSO anhidro y se agitó a 95 °C durante 1 hora en N₂. Después de enfriar a 60 °C, se añadió lentamente 10 ml de agua con agitación. Después de la adición de agua, la mezcla se agitó y se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con DMSO (5 ml) y acetonitrilo (3 x 20 ml). El secado al vacío a 45 °C durante aproximadamente 60 horas proporcionó N-(6-metoxi-7-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-11-
- 20 oxo-11H-pirido[1',2':1,2]pirimido[5,4-c]piridazin-3-il)ciclopropanocarboxamida (7,8 g; 82%). Ver otra síntesis anterior para datos analíticos.

Ejemplo 37



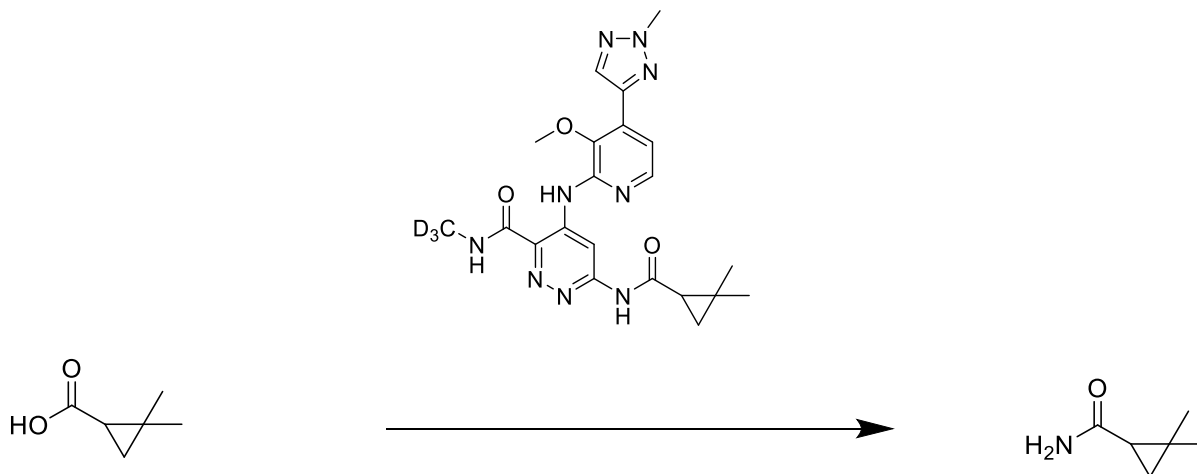
5 Paso 1:

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d₃) piridazina-3-carboxamida (60 mg, 0,159 mmol), xantfos (18,38 mg, 0,032 mmol) y carbamato de terc-butilo (74,4 mg, 0,635 mmol) en dioxano (1,3 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de cesio (207 mg, 0,635 mmol) y Pd₂(dba)₃ (14,54 mg, 0,016 mmol), se selló el recipiente y se agitó la reacción a 130 °C durante 2 horas. La reacción se completó por LC-MS. La mezcla de reacción se purificó directamente utilizando un cartucho pequeño y una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-15 % en DCM. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-amino-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N- (metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (23 mg, 0,064 mmol, 40,4 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 359,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,99 [C].



Paso 2:

Una solución de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxílico (8,02 mg, 0,077 mmol) y anhídrido 1-propanofosfónico, en solución de DMF al 50 % (123 mg, 0,193 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió TEA (0,045 ml, 0,321 mmol) a 6-amino-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il) amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (23 mg, 0,064 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (4,6 mg, 15,47 % de rendimiento) MS (M+1) *m/z*: 445,1 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,078 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 5,11 - 4,90 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 1,81 - 1,67 (m, 1H), 1,37 - 1,16 (m, 1H).

Ejemplo 38**Paso 1:**

A una solución del ácido 2,2-dimetilciclopropano-1-carboxílico (65 mg, 0,569 mmol) y cloruro de oxalilo (0,065 ml, 0,740 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadieron 3 gotas de DMF. Se ha observado evolución de gas. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Los volátiles se eliminaron *al vacío*. El cloruro de ácido crudo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió lentamente a una solución de amoníaco 0,5 M en dioxano (7,12 ml, 2,85 mmol) y diisopropiletilamina (0,298 ml, 1,708 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la

5 mezcla de reacción se concentró hasta un sólido. El secado durante la noche proporcionó 2,2-dimetilciclopropano-1-carboxamida impura (55 mg, 85% de rendimiento) como un sólido de color blanco. Se utiliza tal cual en el siguiente paso.



10 Paso 2:

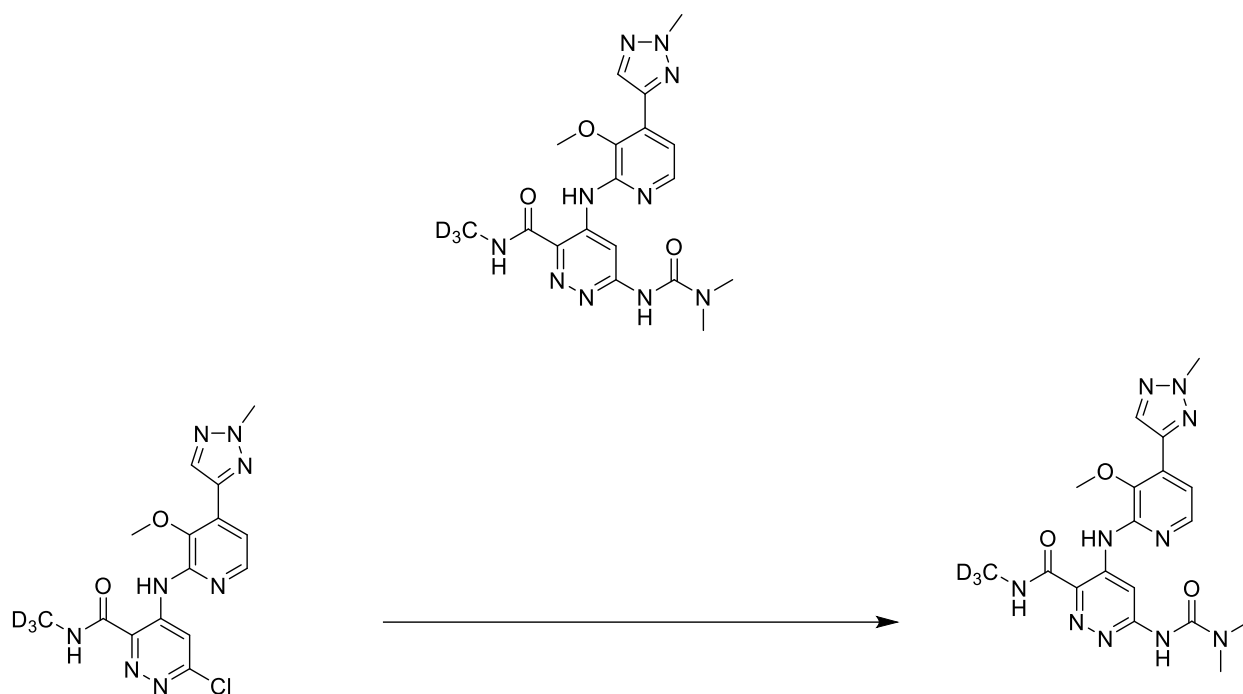
Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (20 mg, 0,053 mmol), 2,2-dimetilciclopropano-1-carboxamida (23,96 mg, 0,212 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,47 mg, 5,29 μmol), xantfos (6,13 mg, 10,59 μmol) y carbonato de cesio (69,0 mg, 0,212 mmol) en dioxano

15 (1,0 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-(2,2-dimetilciclopropano-1-carboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-

20 1,2,3-triazol-4-il)piridina -2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (4,2 mg, 17,46 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 455,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,29 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 3H), 2,00 (br t, *J*=6,4 Hz, 1H), 1,17 (br d, *J*=10,7 Hz, 6H), 1,07 (br t,

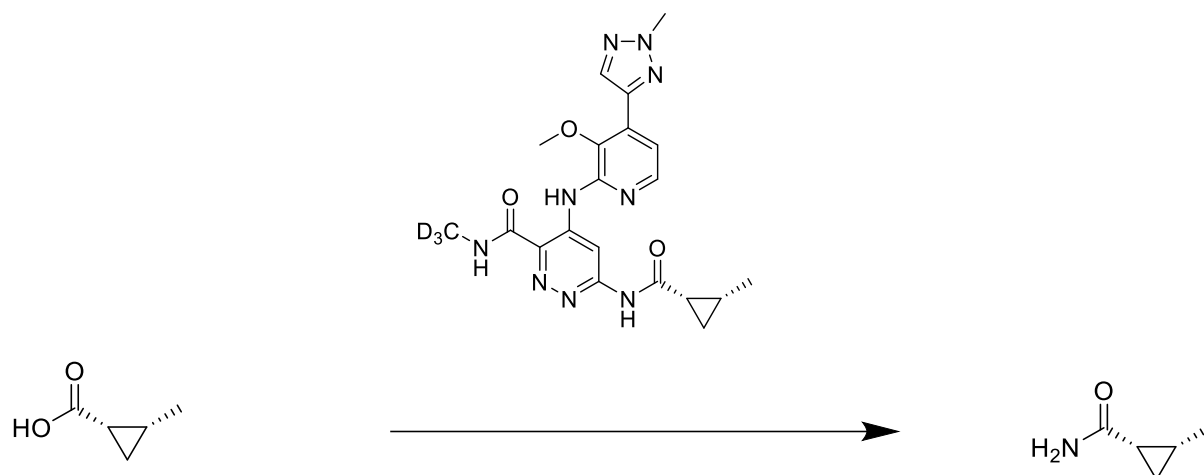
25 *J*=3,8 Hz, 1H), 0,87 (br dd, *J*=7,5, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 39



Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (20 mg, 0,053 mmol), 1,1-dimetilurea (23,32 mg, 0,265 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,47 mg, 5,29 μmol), xantfos (6,13 mg, 10,59 μmol) y carbonato de cesio (69,0 mg, 0,212 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-(3,3-dimetilureido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-ilo)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (4 mg, 16,98 % de rendimiento) MS (M+1) *m/z*: 430,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,07 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,30 (br d, *J*=0,8 Hz, 1H), 8,15 (br d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,00 (s, 6H).

Ejemplo 40



5 Paso 1:

A una solución de ácido (1S,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (82 mg, 0,819 mmol) en THF (2 ml) se añadió primero TEA (0,171 ml, 1,229 mmol) y cloroformiato de etilo (0,087 ml, 0,901 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se formó una precipitación blanca. Este precipitado se filtró y posteriormente se suspendió en 5 ml de THF. A la suspensión se añadió amoníaco en THF, 0,4 M (10,24 ml, 4,10 mmol) y se agitó durante la noche a 25 °C. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco que se usó tal cual.

Este método se utilizó para preparar las carboxamidas utilizadas en la preparación de cada uno de los análogos enumerados a continuación.

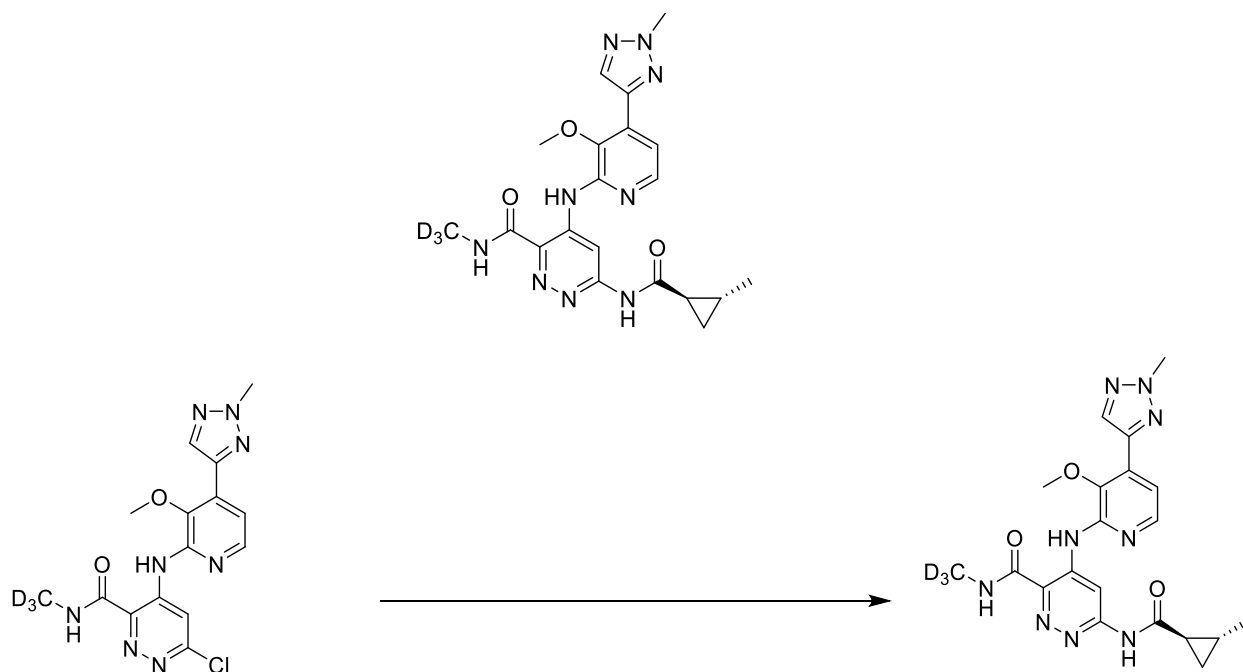


Paso 2:

Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d3)piridazina-3-carboxamida (20 mg, 0,053 mmol), (1S,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (20,99 mg, 0,212 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,47 mg, 5,29 μmol), xantfos (6,13 mg, 10,59 μmol) y carbonato de cesio (69,0 mg, 0,212 mmol) en

dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de la fracción pura produjo 4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1S,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida (3,1 mg, 13,29 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 441,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,21 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (br d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J*=4,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,15 (br d, *J*=6,1 Hz, 1H), 1,39 - 1,29 (m, 1H), 1,15 (br d, *J*=5,8 Hz, 3H), 1,07 - 0,83 (m, 1H).

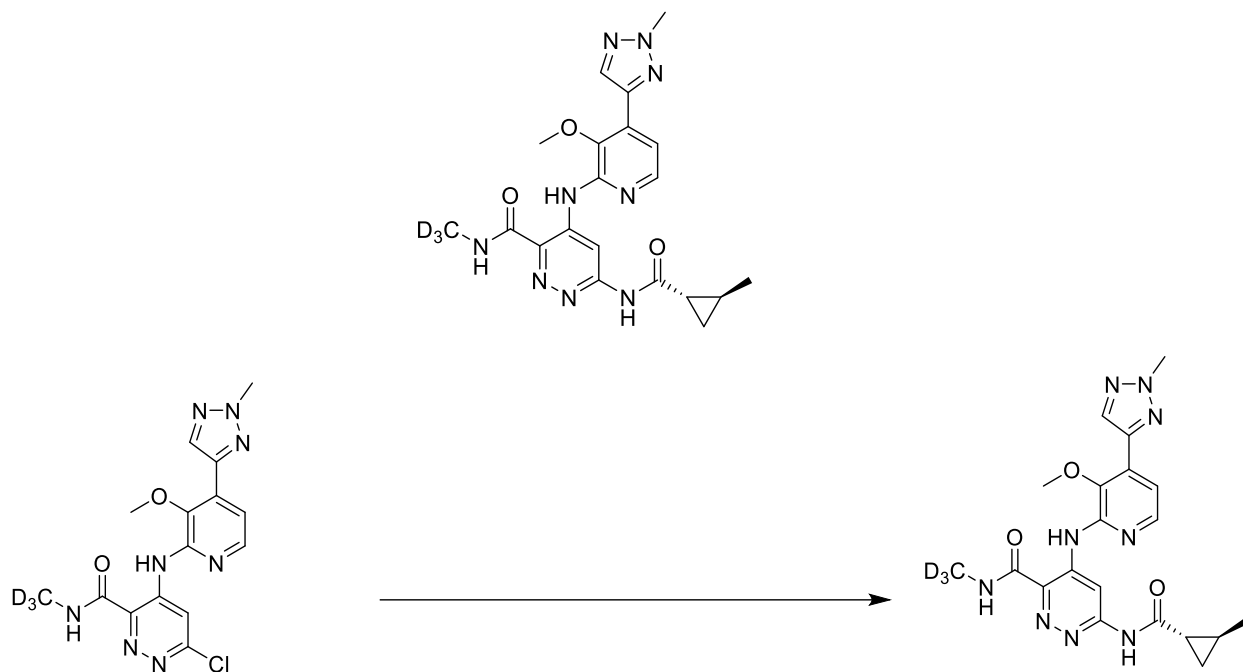
Ejemplo 41



Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (20 mg, 0,053 mmol), (1R,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (20,99 mg, 0,212 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,47 mg, 5,29 μmol), xantfos (6,13 mg, 10,59 μmol) y carbonato de cesio (69,0 mg, 0,212 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5

minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1R,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida (4,6 mg, 18,86 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 441,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,25 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (br d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J*=4,9 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 3H), 1,84 (br dd, *J*=8,1, 4,4 Hz, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 1,11 (br d, *J*=5,8 Hz, 3H), 0,74 (br s, 1H).

Ejemplo 42



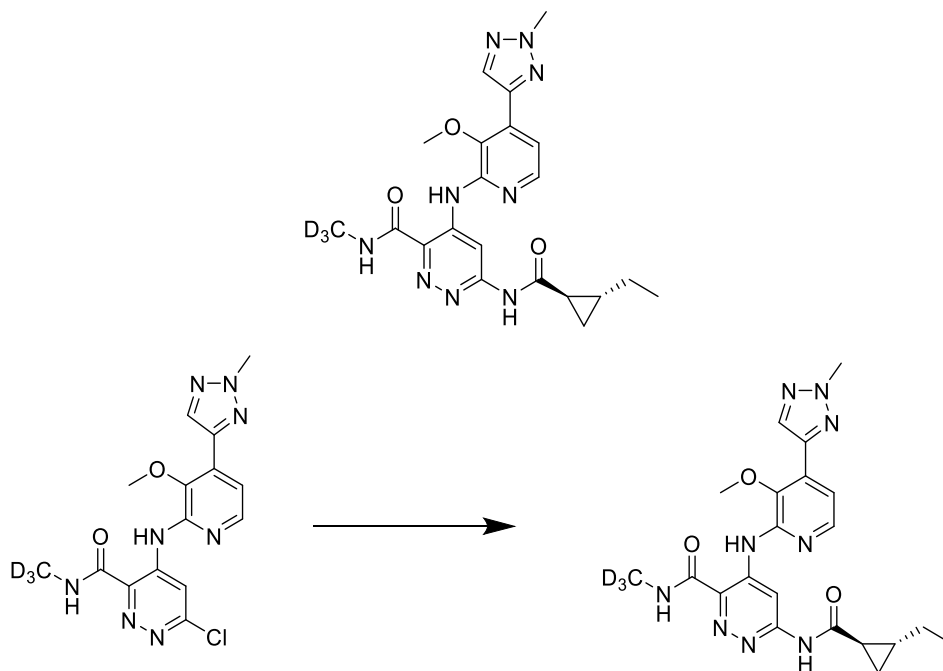
Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (50 mg, 0,132 mmol), (1S,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (52,5 mg, 0,529 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,67 mg, 0,013 mmol), xantfos (15,32 mg, 0,026 mmol) y carbonato de cesio (172 mg, 0,529 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 30 minutos. La

mezcla de reacción se diluyó con DMSO. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1S,2S)-2-metilciclopropano-1-

5 carboxamido)piridazina-3-carboxamida (6,7 mg, 10,92 % de rendimiento) MS (M+1) *m/z*: 441,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,22 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,88 (dt, *J*=7,9, 4,2 Hz, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,12 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,10 (br s, 1H), 0,73 (br dd, *J*=6,1, 4,3 Hz, 1H).

10

Ejemplo 43



15

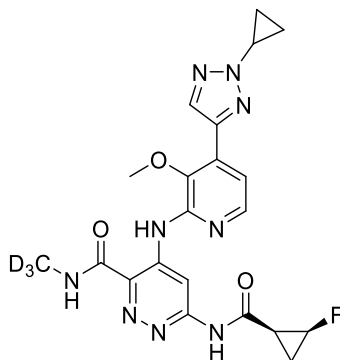
Una mezcla de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil- d₃)piridazina-3-carboxamida (50 mg, 0,132 mmol), (1R,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamida (59,9 mg, 0,529 mmol), Pd₂(dba)₃ (13,67 mg, 0,013 mmol), xantfos (15,32 mg, 0,026 mmol) y carbonato de cesio (172 mg, 0,529 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO. La mezcla se filtró a través de un filtro de

20

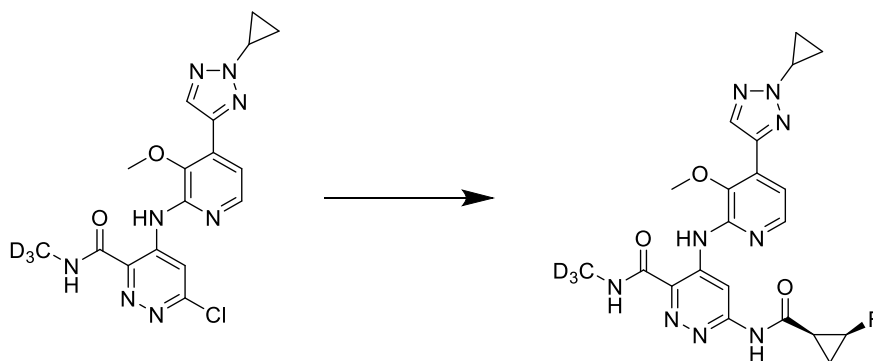
naïlon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-((1R,2R)-2-etilciclopropano-1-carboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (14,2 mg, 14,2 mg, 23,61 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 455,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,33 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,93 (dt, *J*=7,8, 3,7 Hz, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 1H), 0,97 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,80 - 0,73 (m, 1H).

10

Ejemplo 44



15

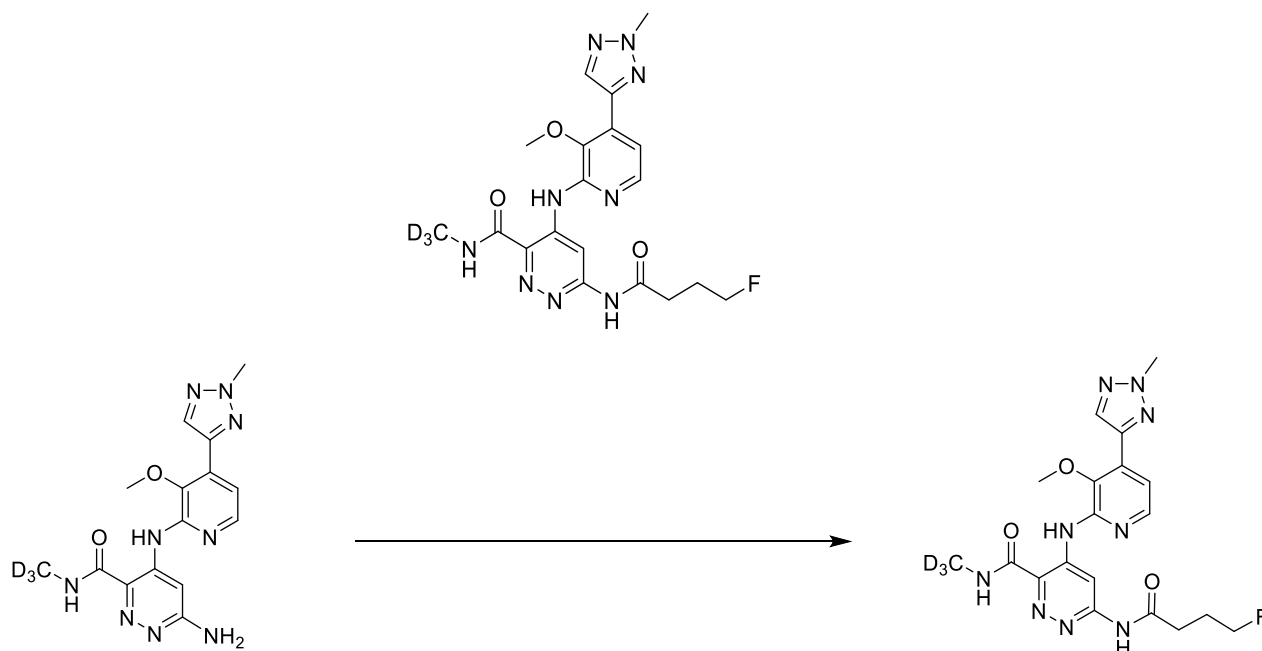


20

Una mezcla de 6-cloro-4-((4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,099 mmol), (1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida (40,8 mg, 0,396 mmol), Pd₂(dba)₃ (10,23 mg, 9,90 μmol), xantfos (11,46 mg, 0,020 mmol) y carbonato de cesio (129 mg, 0,396 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la mezcla durante 5

minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4-((4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)-6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (8,2 mg, 0,016 mmol, 16,01 % de rendimiento) MS (M+1) m/z: 471,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,31 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,10 - 4,89 (m, 1H), 4,26 (dt, J=7,4, 3,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 2H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (dd, J=7,4, 2,2 Hz, 2H).

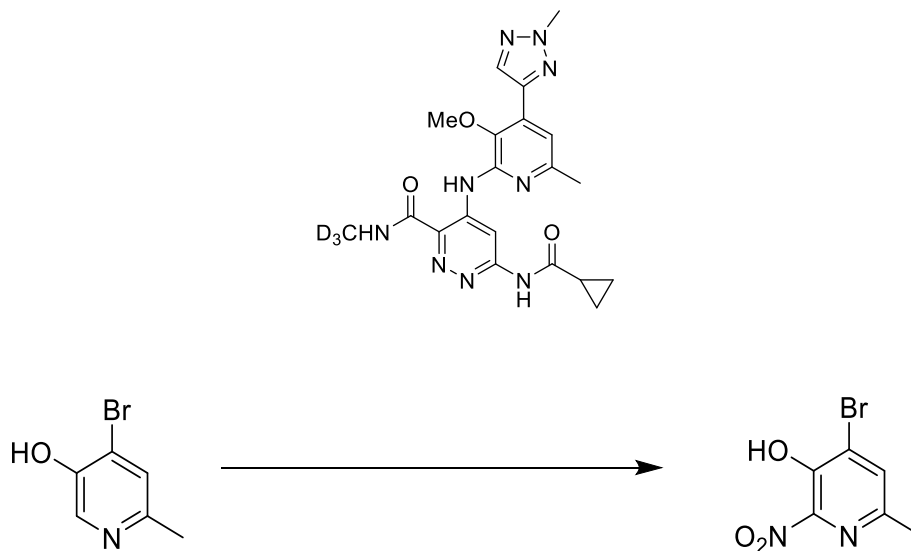
Ejemplo 45



Una solución del ácido 4-fluorobutanoico (8,88 mg, 0,084 mmol) y anhídrido 1-propanofosfónico, en solución de DMF al 50 % (80 mg, 0,126 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó durante 20 minutos y luego se añadió a una mezcla de 6-amino-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (15 mg, 0,042 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,209 mmol) en 0,5 ml de DMF. La mezcla

resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción fue incompleta. Se preparó una solución de 10 mg de ácido 4-fluorobutanoico y 200 µl de anhídrido 1-propanofosfónico al 50 % en DMF, se agitó durante 20 minutos, luego se añadió a la solución de reacción y se continuó agitando a 50 °C durante otra noche. Después de agitar una segunda noche, LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó a 2 ml con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (2,9 mg, 6,50 µmol, 15,52 % de rendimiento) MS (M+1) *m/z*: 447,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención LC 1,08 [C]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,55 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,45 (br t, *J*=5,9 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 46



Paso 1: 4-bromo-6-metil-2-nitropiridin-3-ol

Se añadió por goteo ácido sulfúrico concentrado (1 ml) a 4-bromo-6-metilpiridin-3-ol sólido (0,267 g, 1,420 mmol) en un matraz a -10 °C [en un baño de sal y hielo].

Posteriormente, se añadió por goteo ácido nítrico fumante (0,063 ml, 1,420 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras la reacción se calentaba lentamente

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre ~50 g de hielo. Una vez derretido el hielo, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 4-bromo-6-metil-2-nitropiridin-3-ol (165 mg, 0,708 mmol, 49,9 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,63 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 2,57 (s, 3H).



10 Paso 2: 4-bromo-3-metoxi-6-metil-2-nitropiridina

Se agitó una mezcla de 4-bromo-6-metil-2-nitropiridin-3-ol (160 mg, 0,687 mmol), carbonato de potasio (474 mg, 3,43 mmol) y MeI (0,215 ml, 3,43 mmol) en DMF. a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con LiCl al 10 % (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 4-bromo-3-metoxi-6-metil-2-nitropiridina (133 mg, 0,538 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. MS (M+1) m/z: 247,0 (249,0) (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,02 [E].



Paso 3: 4-bromo-3-metoxi-6-metilpiridin-2-amina

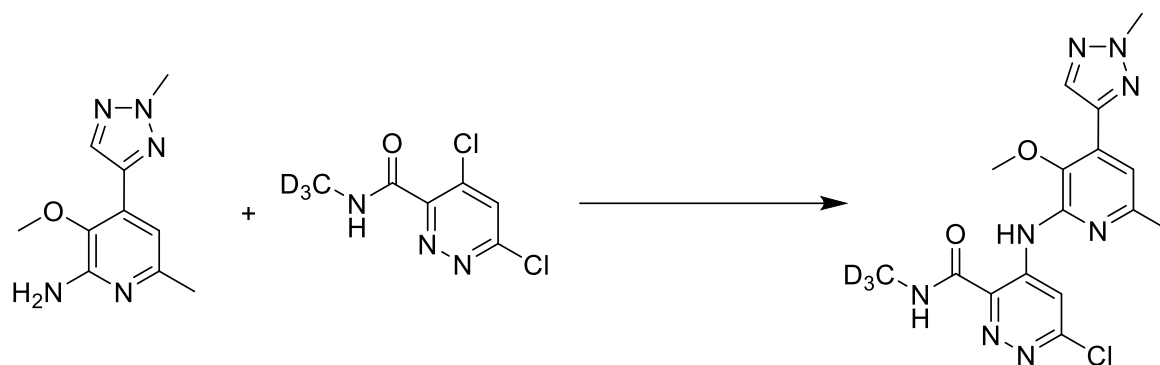
A una solución de 4-bromo-3-metoxi-6-metil-2-nitropiridina (133 mg, 0,538 mmol) en etanol (0,6 ml), ácido acético (0,3 ml) y agua (0,6 ml) se agitó a 0 °C. se añadió polvo de hierro (210 mg, 3,77 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó un total de 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc y agua. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se añadieron 50 ml de fosfato dibásico de potasio 1,5 M.

Después de agitar, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 4-bromo-3-metoxi-6-metilpiridin-2-amina (101 mg, 0,465 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido de color crema. MS (M+1) *m/z*: 217,0 (219,0) (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,64 [E].



Paso 4: 3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina

Una mezcla mixta de ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (Producto intermedio 19) (89 mg, 0,698 mmol), 4-bromo-3-metoxi-6-metilpiridin-2 -amina (101 mg, 0,465 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,00 mg, 0,023 mmol) en dioxano (3,5 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente K₃PO₄ 2 M (ac) (0,698 ml, 1,396 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 0,75 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y salmuera (20 ml). Después de secar sobre una solución de sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en un cartucho de gel de sílice ISCO de 12 gm, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100%/Hex. Las fracciones puras se concentraron para producir 3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,342 mmol, 73,5 % rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. MS (M+1) *m/z*: 220,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,68 [E].



Paso 5: 6-cloro-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida

- 5 A una solución de 3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,342 mmol) y 4,6- dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (143 mg, 0,684 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió por goteo durante 10 minutos KHMDs, 1 M en THF (1,539 ml, 1,539 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de inactivar con 2 ml de
- 10 solución saturada de cloruro de amonio, los orgánicos se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con agua. La filtración, el lavado de la torta del filtro con éter etílico y el secado produjeron 6-cloro-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina -2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (40 mg, 0,102 mmol, 29,8 % de rendimiento) como un sólido de color canela. MS (M+1) *m/z*: 392,2
- 15 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,13 [E].

Ejemplo 46: 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N- (metil-d₃)piridazina-3-carboxamida

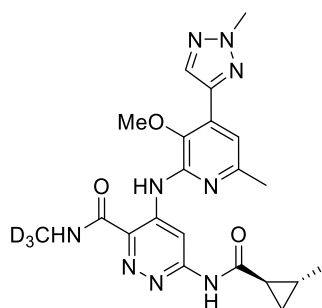
- Una mezcla de 6-cloro-4-((2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (25 mg, 0,059 mmol),
- 20 ciclopropanocarboxamida (25,3 mg, 0,297 mmol), Pd₂(dba)₃, aducto de cloroformo (6,14 mg, 5,94 μmol), xantfos (6,87 mg, 0,012 mmol) y Cs₂CO₃ (77 mg, 0,238 mmol) en dioxano (0,5 ml) se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla de
- 25 reacción se diluyó con DMSO y se filtró. El filtrado se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm,

partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 0,1% ácido trifluoroacético; Gradiente: un tiempo de 0 minutos a 15% B, 15-55% B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos al 100% B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para producir 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (18,3 mg; 40,7% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 441,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,77 [G]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,53 (br s, 3H), 2,22 - 1,96 (m, 1H), 1,19 - 0,84 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando los mismos métodos que el Ejemplo

15 46.

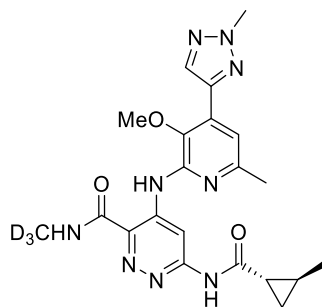
Ejemplo 47



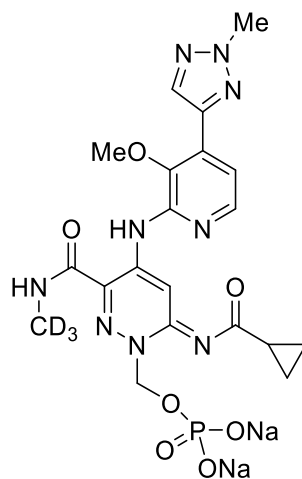
20

Ejemplo 47: 4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1R,2R)-2-metilciclopropano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida. MS (M+1) *m/z*: 455,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,69 [I]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,90 (dt, *J*=8,0, 4,2 Hz, 1H), 1,38 - 1,25 (m, 1H), 1,19 - 1,04 (m, 4H), 0,72 (ddd, *J*=7,8, 6,2, 3,7 Hz, 1H).

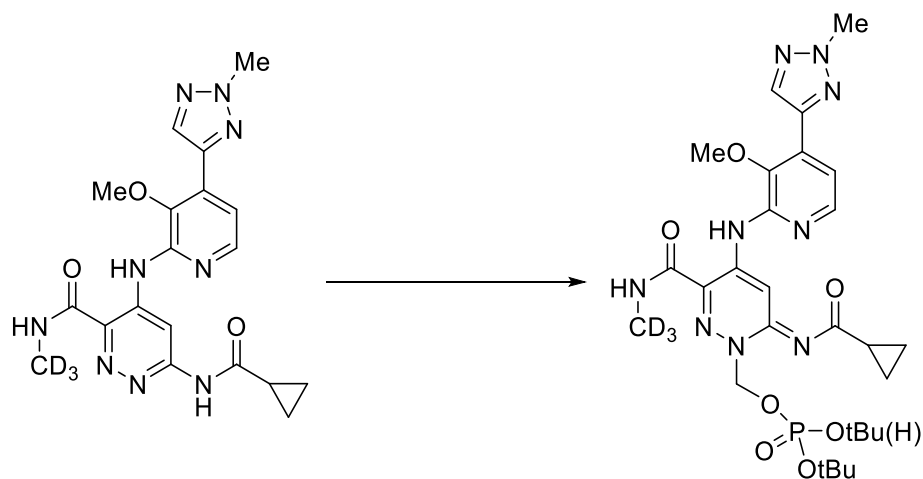
25

Ejemplo 48

- 5 Ejemplo 48: 4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)-6-((1S,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxamido)piridazina-3-carboxamida. MS (M+1) *m/z*: 455,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,69 [I]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H),
- 10 1,40 - 1,25 (m, 1H), 1,18 - 1,05 (m, 4H), 0,77 - 0,68 (m, 1H).

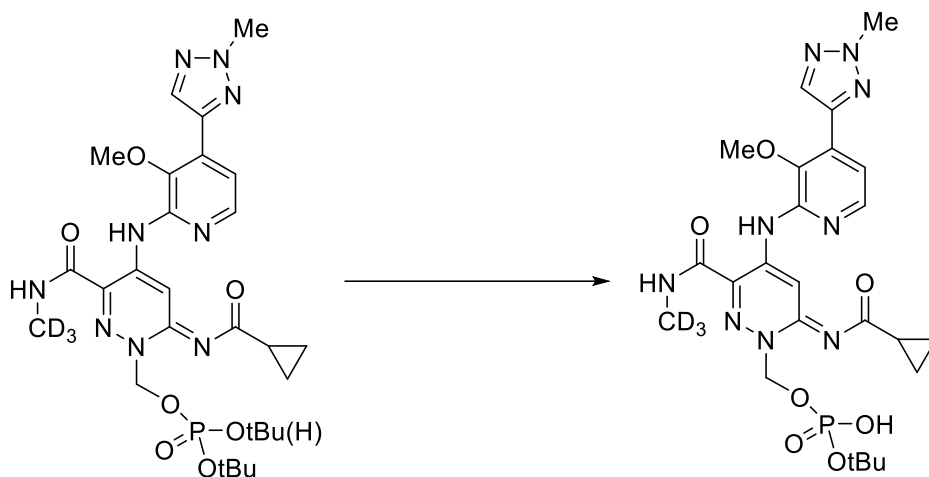
Ejemplo 49

15



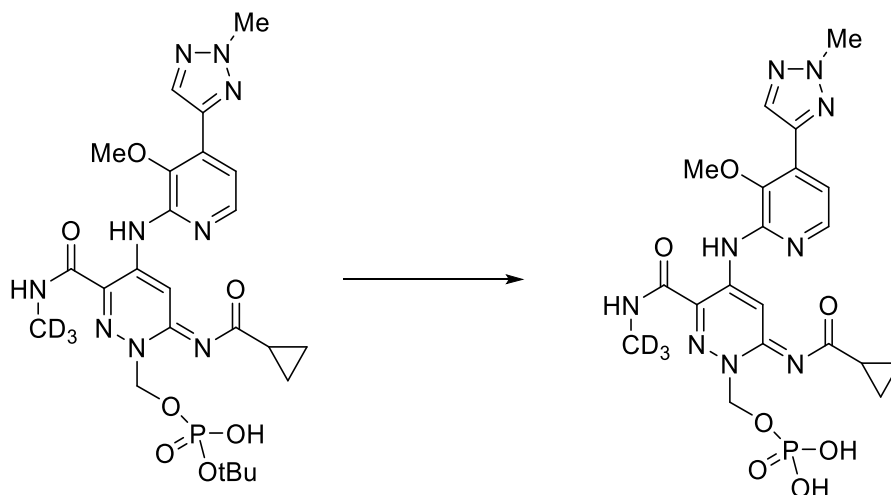
Paso 1: (((6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina -2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metil)fosfato de (E)-di-
5 terc-butilo:

A una suspensión de 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N- (metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (550 mg, 1,290 mmol) en DMF (7 ml) se añadió Cs₂CO₃ (2521 mg, 7,74 mmol) en una porción. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos, se
10 añadió fosfato de di-terc-butilo (clorometilo) (1668 mg, 6,45 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para
15 proporcionar el producto crudo que se usó como una mezcla en el siguiente paso.



Paso 2: ((6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metil)hidrógeno fosfato de (E)-terc-butilo:

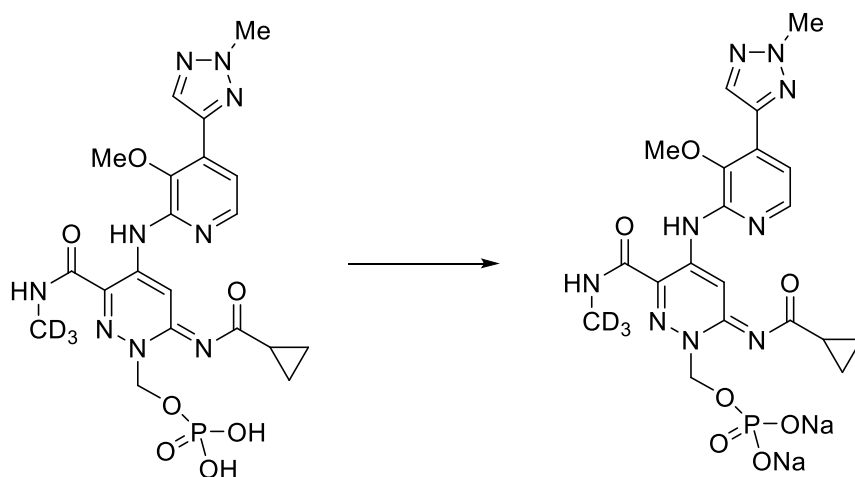
- 5 Una solución de ((6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metil)-fosfato de (E)-di-terc-butilo (2,1 g, 3,24 mmol) en 32 ml de acetona y 8 ml de AcOH se agitó a 30°C durante 16 horas y luego a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua helada (100 ml) a la que se añadió NaHCO₃ hasta que el pH se
10 ajustó entre 5 y 6. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (4 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl parcialmente saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir un residuo que se purificó usando una columna isco (40 g, carga sólida, MeOH/DCM = 0-10 %, tiempo de gradiente = 20 min, tasa de flujo = 40 ml/ min). La
15 concentración de las fracciones puras proporcionó hidrógeno fosfato de (E)-terc-butyl((6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metilo) (1,15 g; 50,2% de rendimiento en 2 etapas). MS (M+1) *m/z*: 593,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,79 min [H].



20

Paso 3: Dihidrógeno fosfato de (E)-(6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metilo:

Una solución de hidrógeno fosfato de (E)-terc-butil-((6-
 ((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-2-
 il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metilo) (0,88 g, 1,485 mmol) en 5,6
 ml de AcOH y 5,6 ml de agua. se agitó a 45 °C durante 5 horas. LCMS mostró que la
 5 reacción se completo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dejó
 reposar durante 1 hora y se filtró. El sólido se lavó con agua (3x) y se secó al vacío para
 proporcionar dihidrógeno fosfato de (E)-(6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-
 4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-
 1(6H)-il)metilo (680 mg; 85 % de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 537,1 (M+H)⁺. Tiempo
 10 de retención de CL 0,71 min [H].



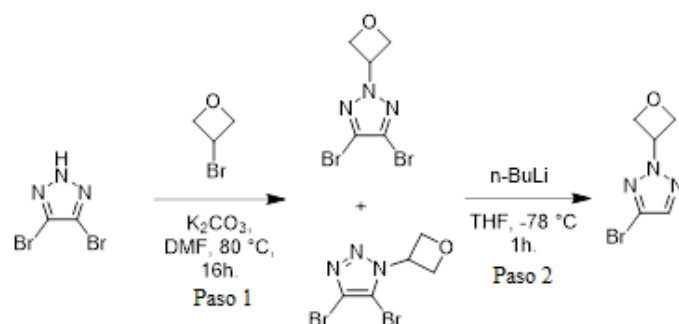
Ejemplo 48: Dihidrógeno fosfato de (E)-(6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-
 4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-
 1(6H)-il)metilo, sal disódica:

15 A una solución de dihidrógeno fosfato de (E)-(6-((ciclopropanocarbonil)imino)-
 4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2 -il)amino)-3-((metil-
 d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metilo (680 mg, 1,268 mmol) en agua desionizada (7 ml)
 y acetonitrilo (2 ml) se añadió por goteo NaOH (1 N, 2535 µl, 2,54 mmol) con agitación a
 temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, la solución transparente
 20 (clara) ligeramente amarilla se filtró a través de un filtro Acrodisc (0,45 µm) con una
 jeringa. La solución así obtenida se liofilizó durante la noche para producir dihidrógeno
 fosfato de (E)-(6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-
 4- il)piridin-2-il)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6H)-il)metilo, sal disódica
 (735 mg; 100 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS (M+1) *m/z*: 537,1

(M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 0,71 min [H]. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ 9,26 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,89 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,07 - 1,74 (m, 1H), 1,16 - 0,91 (m, 4H).

5

Producto intermedio-22:



Paso-1:

A la solución de 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (0,5 g, 2,204 mmol) en DMF (3 ml) se añadió K₂CO₃ (1,217 g, 8,82 mmol) y 3-bromooxetano (0,302 g, 2,204 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas en el tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el crudo que se limpió mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 0 a 10 % de EtOAc en éter de petróleo para obtener el 4,5-dibromo-2-(oxetan-3-il)-2H-1,2,3-triazol deseado (0,40 g, 1,414 mmol, 64,1 % de rendimiento) como un aceite.

15

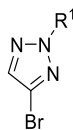
GCMS-EI [M] m/z: 282,9 (M)⁺; Tiempo de retención de GC 7,57 min.

Paso-2:

A la solución de 4,5-dibromo-2-(oxetan-3-il)-2H-1,2,3-triazol (0,35 g, 1,237 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se añadió n -BuLi (0,773 ml, 1,237 mmol) por goteo y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener 4-bromo-2-(oxetan-3-il)-2H-1,2,3-triazol crudo (0,235 g, 1,152 mmol, rendimiento del 93 %) que se usó como tal sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,66 (s, 1H), 5,80-5,71 (m, 1H), 5,21-5,01 (m, 4H).

25

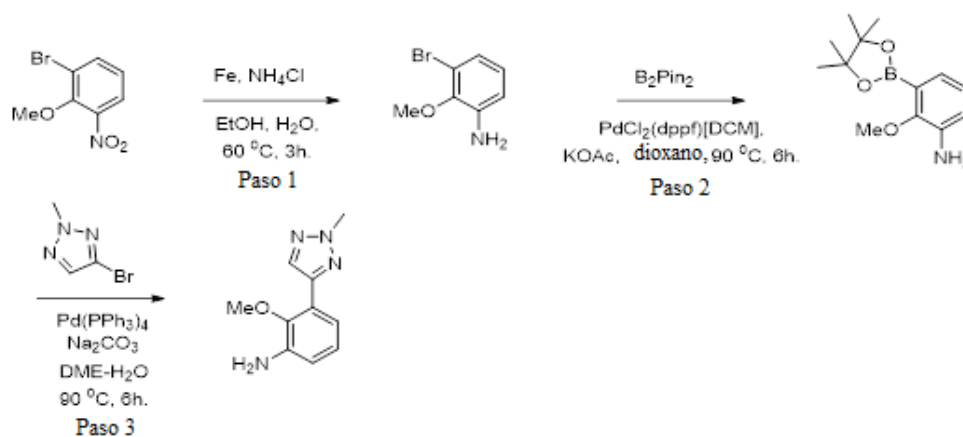
Los siguientes productos intermedios (**22a-22b**) se prepararon de manera similar a la preparación del Producto intermedio **22**.



5

Producto intermedio (22a-22b)	R ¹	MW	<i>m/z</i> [M] ⁺	Rt (Min) [Método]
22a		200,9	200,9	3,7 [D]
22b		163,9	164,0	1,94 [D]

Producto intermedio 23



10 Paso 1:

A una solución de 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (2,0 g, 8,62 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se añadió polvo de hierro (3,37 g, 60,3 mmol) y cloruro de amonio (2,3 g, 43,3 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas, se diluyó con etanol (50 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El residuo crudo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-2-metoxianilina (1,8 g, 8,55 mmol, 99 % de rendimiento) como un líquido de color marrón. MS (M+1) *m/z*: 202,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,84 min [Método A].

15

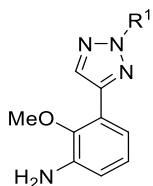
Paso 2:

A una solución agitada de 3-bromo-2-metoxianilina (1,80 g, 8,91 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) en un tubo sellado se añadió bis(pinacolato)diborona (3,39 g, 13,36 mmol) y KOAc (2,62 g, 26,7 milimoles). La reacción se purgó con N₂ gaseoso durante 5 min y luego se añadió PdCl₂(dppf).[DCM] (0,73 g, 0,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). El extracto orgánico recolectado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25 % en éter de petróleo) para producir 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,8 g, 6,88 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. MS (M+1) *m/z*: 250,4 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 2,11 min [Método A].

Paso 3:

A una solución agitada de 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,31 g, 9,26 mmol) y 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (1,50 g, 9,26 mmol) en DME (15 ml) y agua (5 ml) se añadió Na₂CO₃ (2,45 mg, 23,15 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 5 min y se añadió Pd(Ph₃P)₄ (1,07 g, 0,93 mmol) bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con metanol (50 ml). A continuación, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se particionó entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica recolectada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50 % en éter de petróleo) para obtener la 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina deseada (1,70 g , 7,67 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido cristalino de color marrón. MS (M+1) *m/z*: 205,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,20 min [Método A].

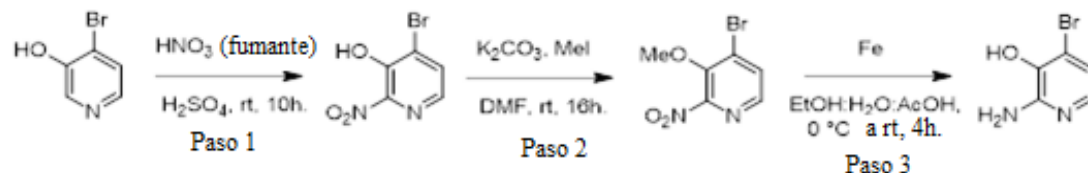
Los siguientes productos intermedios (**23a-23c**) se prepararon de manera similar a la preparación del Producto intermedio **23**.



Producto intermedio (23a-23c)	R ¹	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (Min) [Método]
23a		246,2	247,1	1,22 [A]
23b		244,3	245,2	2,10 [A]
23c		207,2	207,8	1,22 [B]

5

Producto intermedio-24:



Paso-1

A un matraz de fondo redondo con tres bocas de 250 ml enfriado a -10 °C se añadió 4-bromopiridin-3-ol (1,70 g, 9,77 mmol). Se añadió por goteo ácido sulfúrico concentrado (5 ml) durante 10 min a -10 °C con agitación lenta en atmósfera de N₂. La mezcla se continuó agitando a la misma temperatura durante 10 min, el 4-bromopiridin-3-ol se disolvió completamente para formar una solución transparente. Se añadió por goteo ácido nítrico (fumante, 437 µl, 9,77 mmol) durante 10 min a -10 °C. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara gradualmente la temperatura ambiente (~1,5 h) y se agitó durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo picado (~150 g). Después de inactivar por completo, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica resultante se lavó con una solución de salmuera saturada (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para

proporcionar 4-bromo-2-nitropiridin-3-ol (1,01 g en crudo), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. GCMS (M) m/z : 218,0 $[M]^+$. Tiempo de retención de GC 7,36 min. ^1H -RMN (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

5

Paso-2

Se cargó un matraz de fondo redondo con tres bocas de 250 ml con una barra de agitación con 4-bromo-2-nitropiridin-3-ol (6 g, 27,4 mmol) y DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para formar una solución transparente (~5 min). A esta solución se añadió en porciones K_2CO_3 (7,57 g, 54,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (3,43 ml, 54,8 mmol) por goteo durante 5 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (60 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua helada (2 x 100 ml) y solución de salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando 0-25 % EtOAc en éter de petróleo para proporcionar 4-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina como un sólido blanquecino (4,61 g, 71 % de rendimiento). MS ($M+1$) m/z : 234,9 $[M+H]^+$. Tiempo de retención de CL 0,66 min [Método B]. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

20

Paso-3

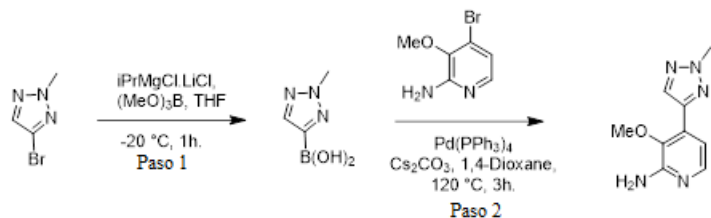
Un matraz de fondo redondo con tres bocas de 250 ml con una barra de agitación se cargó con 4-bromo-3-metoxi-2-nitropiridina (4,70 g, 21,5 mmol), AcOH (20 ml), EtOH (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente para formar una solución transparente (~5 min). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió polvo de hierro (12,0 g, 151 mmol) en porciones durante 10 min a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4

30

anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (malla 230-400) utilizando EtOAc al 0% a 60% en éter de petróleo para proporcionar 4-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (3,5 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) m/z : 205,0 [M+H]⁺. Tiempo de retención de CL 0,66 min [Método B].

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H).

Producto intermedio-24



Paso-1

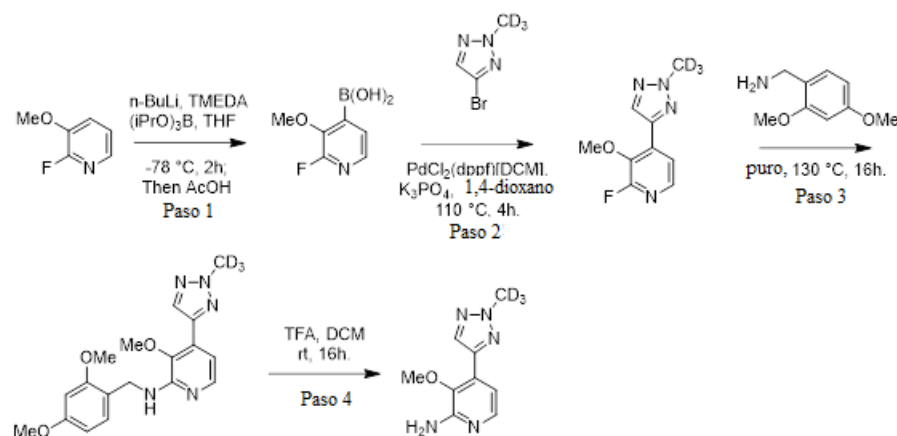
A una solución agitada de 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (5,0 g, 30,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio - complejo de cloruro de litio (3,17 g, 30,9 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a esta temperatura y luego se enfrió más a -20 °C. A esta solución se añadió luego borato de trimetilo (0,64 ml, 5,7 mmol) lentamente. La reacción se agitó a -20 °C durante 1 hora y luego la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH ~ 5. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml) y luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se lavó con 20 ml de n-pentano para obtener el ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico deseado (2,6 g, 66,3 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS (M+1) m/z : 128,0 [M+H]⁺. Tiempo de retención de CL 0,66 min [Método B]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,12 (s, 3H).

Paso-2

A la solución de 4-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (0,3 g, 1,478 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,963 g, 2,96 mmol), ácido (2-metil-

2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (0,281 g, 2,216 mmol) y se purgó con gas N₂ durante 5 min, seguido de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,085 g, 0,074 mmol) luego se sometió a calentamiento a 120 °C durante 3 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se
 5 filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (25 ml). El filtrado se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando EtOAc del 0 al 30 % en éter de petróleo para obtener el producto deseado 3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-
 10 triazol-4-il)piridina -2-amina (0,22 g, 72,6 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. MS (M+1) *m/z*: 206,2 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 0,36 min [Método A].

Producto intermedio 25



15

Paso 1

A una solución agitada de 2-fluoro-3-metoxipiridina (5,0 g, 39,3 mmol) y TMEDA (11,87 ml, 79 mmol) en THF (50 ml) se añadió n-butilitio (29,5 ml, 47,2 mmol) a -78° C. Luego, se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió borato de triisopropilo (13,70 ml, 59,0 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó durante 2
 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), luego se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó con AcOH (Ph~4) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml),
 25 se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto deseado ácido (2-fluoro-3-

metoxipiridin-4-il)borónico (6 g, 33,7 mmol, 86 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 172,2 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 0,63 min [Método J].

5 Paso 2

A una solución agitada de ácido (2-fluoro-3-metoxipiridin-4-il)borónico (0,35 g, 2,048 mmol) y 4-bromo-2-(metil-d₃)-2H-1,2,3-triazol (0,399 g, 2,416 mmol) en 1,4-dioxano: agua (8 ml: 2 ml) en un recipiente sellado de 40 ml se añadió K₃PO₄ (1,304 g, 6,14 mmol) y PdCl₂(dppf).[DCM] (0,167 g, 0,205 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 4 horas. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con agua (100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo resultante se aclaró mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna c18, método de formiato de amonio) para proporcionar 2-fluoro-3-metoxi-4-(2-(metil-d₃)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (0,25 g, 1,095 mmol, 53,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 212,0 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 1,50 min [Método J].

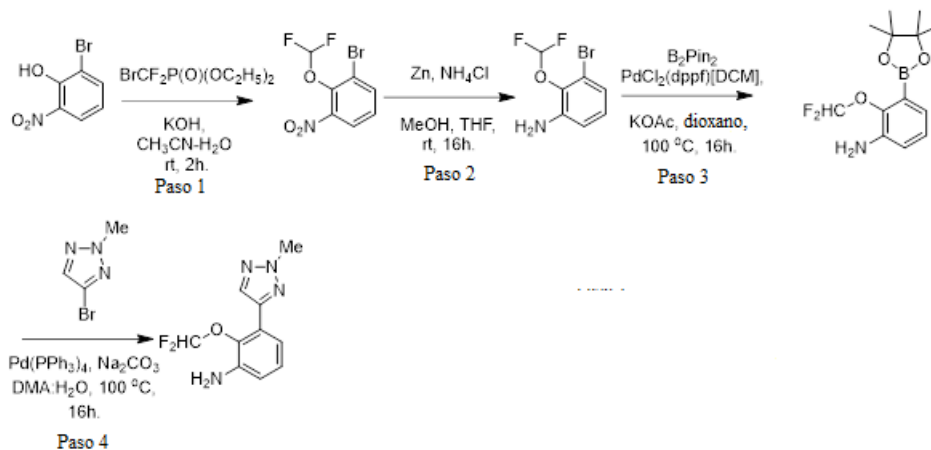
20 Paso 3

A 2-fluoro-3-metoxi-4-(2-(metil-d₃)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (0,2 g, 0,947 mmol) en un vial de liberación de presión de 8 ml se añadió (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,583 g, 9,47 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 130 °C durante 16 horas. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) seguido de salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo crudo. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc al 30-40 % en éter de petróleo para proporcionar N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metoxi-4-(2-(metil-d₃)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (220 mg, 0,528 mmol, 55,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 359,2 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 1,41 min [Método J].

Paso 4

A una solución agitada de N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metoxi-4-(2-(metil-d3)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (0,22 g, 0,614 mmol) en 20 ml de DCM se añadió TFA (0,142 ml, 1,841 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el crudo resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) seguido de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para obtener crudo. La mezcla cruda obtenida se lavó con n-pentano (25 ml) para producir 3-metoxi-4-(2-(metil-d3)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,437 mmol, 71,1 % de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. MS (M+1) *m/z*: 209,2 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 1,44 min [Método B].

Producto intermedio-26



Paso 1

A una solución agitada de 2-bromo-6-nitrofenol (1 g, 4,59 mmol) y KOH (3,86 g, 68,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y agua (5 ml) se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (1,47 g, 5,50 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se particionó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando EtOAc al 25 % en éter de petróleo como eluyente para obtener el 1-bromo-2-(difluorometoxi)-3-nitrobenceno deseado (1,1 g, 3,86 mmol, 84 % rendimiento) como un

sólido de color marrón. MS (M+1) *m/z*: 269,0 [M+1]⁺; Tiempo de retención de CL: 2,58 min [Método A].

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 71,6 Hz, 1H).

5

Paso 2

A una solución agitada de 1-bromo-2-(difluorometoxi)-3-nitrobenceno (1,0 g, 3,73 mmol) en metanol (10 ml) y THF (5 ml) se añadió cloruro de amonio (1,397 g, 26,1 mmol) y zinc polvo (3,66 g, 56,0 mmol) a temperatura ambiente. Luego, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recolectado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con hexano y se secó para obtener 3-bromo-2-(difluorometoxi)anilina (900 mg, 3,14 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido de color canela. MS (M+1) *m/z*: 239,9 [M+1]⁺; Tiempo de retención de CL: 2,35 min [Método A].

15

Paso 3

A una solución agitada de 3-bromo-2-(difluorometoxi)anilina (0,8 g, 3,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,71 g, 6,72 mmol) y KOAc (0,82 g, 8,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó bajo N₂ durante 5 min. Se añadió PdCl₂(dppf).[DCM] (549 mg, 0,672 mmol) a la mezcla de reacción y se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El crudo se concentró bajo presión reducida y se usó como tal sin purificación adicional. MS (M+1) *m/z*: 286,2 [M+1]⁺; Tiempo de retención de CL: 2,83 min [Método A]

25

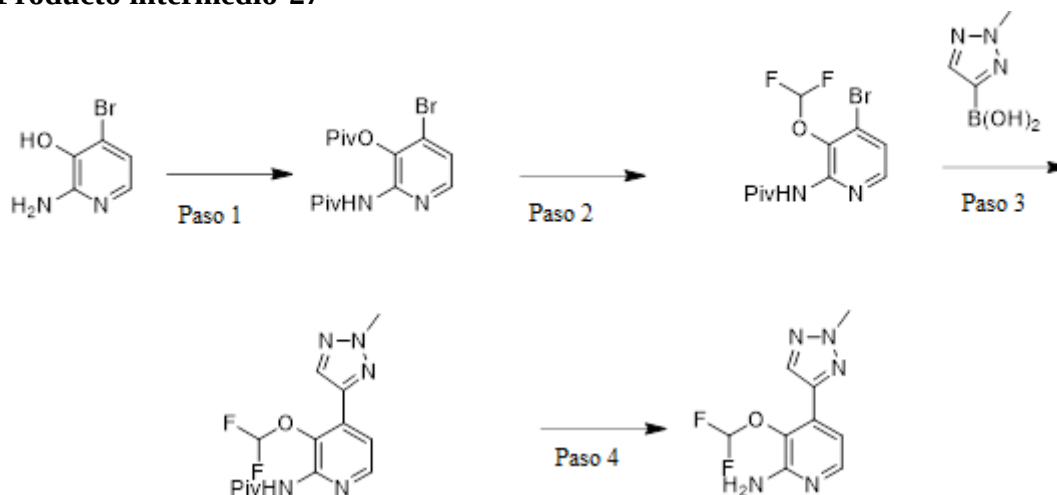
Paso 4

A una solución agitada de 4-bromo-2-metil-2H-1,2,3-triazol (0,70 g, 4,32 mmol) en DMA (10 ml) y agua (1,0 ml) se añadió Na₂CO₃ (1,14 g, 10,80 mmol) y 2-(difluorometoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,85 g, 6,48 mmol) a temperatura ambiente, luego se desgasificó bajo N₂ durante 10 min. Se añadió tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (1,0 g, 0,864 mmol) a la mezcla de reacción desgasificada durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16

30

horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recolectado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc al 40 % en éter de petróleo para obtener 2-(difluorometoxi)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (400 mg, 1,332 mmol, 30,8 % de rendimiento)) como un sólido de color marrón pálido. MS (M+1) *m/z*: 241,1 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 1,45 min [Método B].

Producto intermedio-27



Paso 1

A una solución agitada de 2-amino-4-bromopiridin-3-ol (5 g, 26,5 mmol) en DCM (80 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió trietilamina (22,12 ml, 159 mmol) seguido por cloruro de pivaloilo (6,38 g, 52,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando EtOAc al 25 % en éter de petróleo para obtener pivalato de 4-bromo-2-pivalamidopiridin-3-ilo (2,7 g, 34,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 357,2 [M+1]⁺. Tiempo de retención de CL 2,27 min [Método A].

Paso 2

A una solución agitada de pivalato de 4-bromo-2-pivalamidopiridin-3-ilo (2,7 g, 7,56 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y agua (6 ml) se añadió KOH (6,36 g, 113 mmol)

seguido de dietilo (bromodifluorometil)fosfonato (8,07 g, 30,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión. El producto crudo se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) eluida usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo para obtener N-(4-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)pivalamida (580 mg, 21,37% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (M+1) *m/z*: 323,0; Tiempo de retención de CL: 1,98 min [Método A].

10

Paso 3

A una solución agitada de N-(4-bromo-3-(difluorometoxi)piridin-2-il)pivalamida (640 mg, 1,981 mmol) y ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (302 mg, 2,377 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) agua (2 ml) se añadió K₃PO₄ (862 mg, 4,95 mmol) a temperatura ambiente, luego se desgasificó durante 10 min bajo N₂. Se añadió PdCl₂(dppf).[DCM] (323 mg, 0,396 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se desgasificó durante otros 5 minutos y posteriormente se calentó a 100 °C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado recolectado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc al 40 % en éter de petróleo para obtener N-(3-(difluorometoxi)-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)pivalamida (450 mg, 65,7% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) *m/z*: 326,2; Tiempo de retención de CL 1,71 min [Método A] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

25

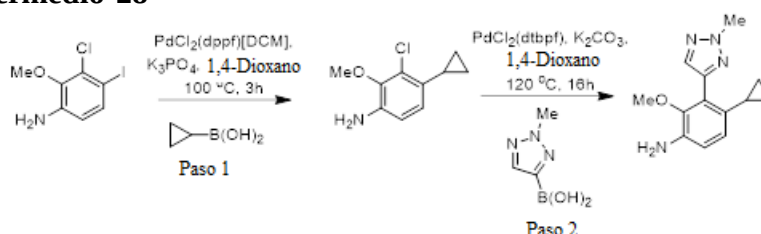
Paso 4

A una solución agitada de N-(3-(difluorometoxi)-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)pivalamida (460 mg, 1,414 mmol) en HCl acuoso 2 N (8 ml, 16,00 mmol) se calentó a 100 °C durante 6 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo concentrado se neutralizó con solución de NaHCO₃

30

al 10 % extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc al 70 % en éter de petróleo para obtener 3-(difluorometoxi)-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (260 mg, 69,4% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (M+1) m/z : 242,0; Tiempo de retención de CL 0,77 min [Método A].

Producto intermedio-28



Paso 1

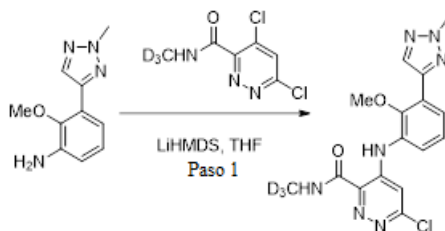
A una solución agitada de 3-cloro-4-yodo-2-metoxianilina (3 g, 10,58 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml), agua (10 ml) en un tubo sellado de 250 ml se añadió ácido ciclopropilborónico (1,091 g, 12,70 mmol) y K_3PO_4 (2,246 g, 10,58 mmol) seguido de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})[\text{DCM}]$ (8,64 g, 10,58 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se lavó con agua (200 ml) seguido de salmuera (200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó baja presión reducida y el residuo crudo resultante se aclaró mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna c18) usando acetonitrilo al 60 % en una solución acuosa de formiato de amonio al 0,1 % para obtener 3-cloro-4-ciclopropil-2-metoxianilina (400 mg, 1,922 mmol, 18,17 % de rendimiento) como un líquido de color marrón. MS (M+1) m/z : 198,0 [M+H]⁺, Tiempo de retención de CL 2,21 min [Método A].

Paso 2

A una solución agitada de 3-cloro-4-ciclopropil-2-metoxianilina (0,2 g, 1,012 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) en un tubo sellado de 50 ml, se añadió ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (0,257 g, 2,024 mmol) y K_2CO_3 (0,280 g, 2,024

mmol) seguido de PdCl₂(dtbpf) (0,033 g, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 100 ml) seguido de salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 mallas) usando EtOAc al 12 a 20 % en éter de petróleo para obtener 4-ciclopropil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (50 mg, 0,164 mmol, 16,18 % de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. MS (M+1) *m/z*: 245,1 [M+H]⁺, Tiempo de retención de CL 1,43 min [Método B].

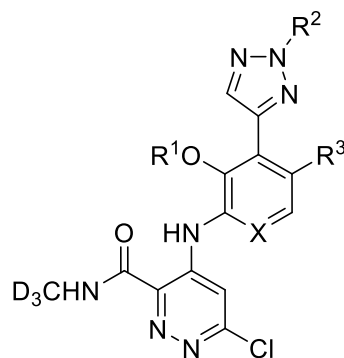
Producto intermedio 29



15 Paso 1

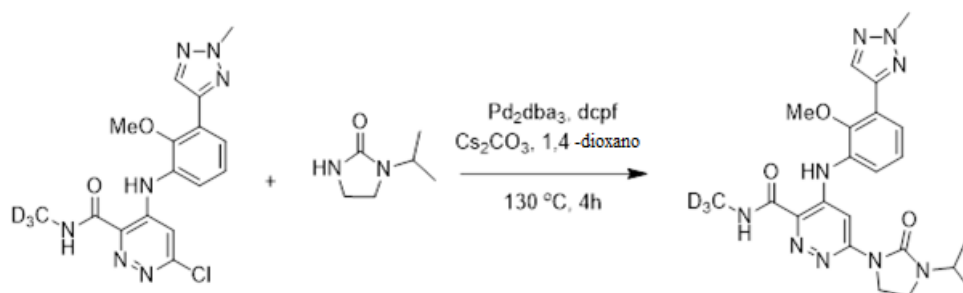
A una solución de 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (0,35 g, 1,67 mmol) y 2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)anilina (0,41 g, 2,01 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió por goteo LiHMDS (6,70 ml, 6,70 mmol, solución 1 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (0,37 g, 0,97 mmol, 58,2 % de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. MS (M+1) *m/z*: 377,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 2,16 min [Método A].

Los siguientes Producto intermedios (**29a-29e**) se prepararon de manera similar a la preparación del Producto intermedio **29**.



Producto intermedio (29a-29e)	X	R ¹	R ²	R ³	m/z [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]
29a	CH	Me	CD ₃	H	379,7	2,05 [B]
29b	CH	Me		H	417,1	2,62 [B]
29c	CH	Me		H	419,2	2,25 [A]
29d	CH	CHF ₂	Me	H	414,0	2,39 [A]
29e	CH	Me	Me		417,0	2,31 [B]
29f	N	Me	CD ₃	H	381,2	1,49 [J]
29g	N	CHF ₂	Me	H	414,0	2,39 [A]

Ejemplo-50



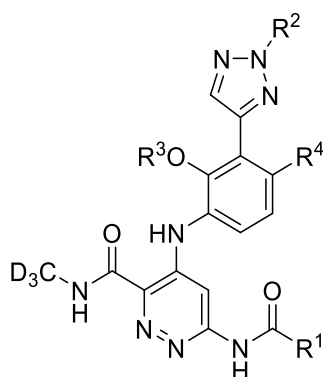
5

A una solución agitada 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina -3-carboxamida (150 mg, 0,398 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo sellado de 50 ml se añadió 1-isopropilimidazolidin-2-ona (61,2 mg, 0,478 mmol), Cs₂CO₃ (130 mg, 0,398 mmol). Luego la mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 10 min, luego se añadió 1,1-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno

(23,01 mg, 0,040 mmol), Pd₂(dba)₃ (18,23 mg, 0,020 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación. a 130 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo resultante se purificó

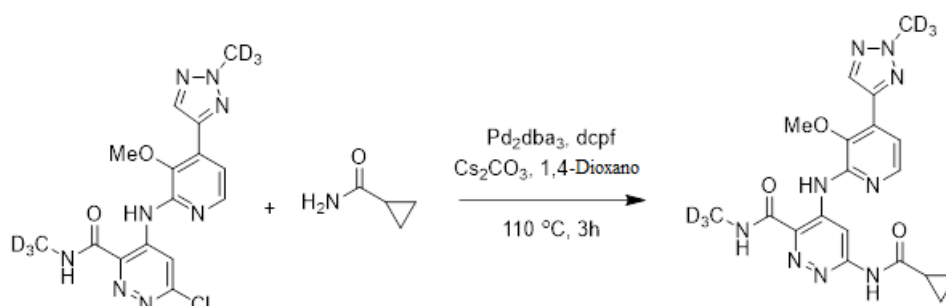
- 5 mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna c18) utilizando acetonitrilo al 70 % en solución acuosa de acetato de amonio al 0,1 % para obtener 6-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il) -4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (100 mg , 52,1% de rendimiento) como un sólido de color blanco. MS (M+1) *m/z*: 469,2 [M+H]⁺, Tiempo de retención de CL 2,194 min
- 10 [Método A]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10,93 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,60, 7,80 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,20, 7,80 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,13-4,02 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H).

- 15 Los siguientes ejemplos (51-56) se prepararon de manera similar a la preparación del Ejemplo 50.



Ejemplo (51-56)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]	Condiciones de reacción
51		Me	Me	H	440,4	441,2	1,80 [A]	Dcpf, 120 °C, 2h.
52		CD ₃	Me	H	416,9	429,2	1,89 [B]	Xantfos, 130 °C, 3h.
53			Me	H	468,2	468,2	2,20 [A]	Xantfos, 110 °C, 1h

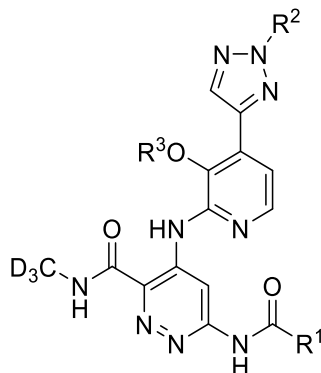
Ejemplo (51-56)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]	Condiciones de reacción
54			Me	H	466,2	466,2	2,29 [B]	Xantfos, 110 °C, 1h
55		Me	Me		465,5	466,1	1,91 [B]	Dcpf, 130 °C, 3h.
56		Me	CHF ₂	H	462,1	462,1	2,05 [B]	Dcpf, MW, 100 °C, 2h.

Ejemplo-57

- 5 A una solución agitada de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-(metil-d₃)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino) -N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (0,15 g, 0,150 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en un vial de liberación de presión de 20 ml se añadió
- ciclopropanocarboxamida (0,013 g, 0,150 mmol) y Pd₂(dba)₃ (6,85 mg, 7,48 μmol), 1,1'-bis(diciclohexilfosfino)-ferroceno (4,33 mg, 7,48 μmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,098 g,
- 10 0,299 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) seguido de salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo
- 15 crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18) usando 45-50 % de agua (0,1 % de formiato de amonio) en acetonitrilo para proporcionar 6-(ciclopropano-carboxamido)-4-((3-metoxi-4-(2-(metil-d₃)-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (21 mg, 0,046 mmol, 30,7 % de
- 20 retención de CL 2,18 min [Método A]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,43 (s, 1H),

11,35 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 5,20$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,20$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos (**58-60**) se prepararon de manera similar a la preparación del Ejemplo 57.

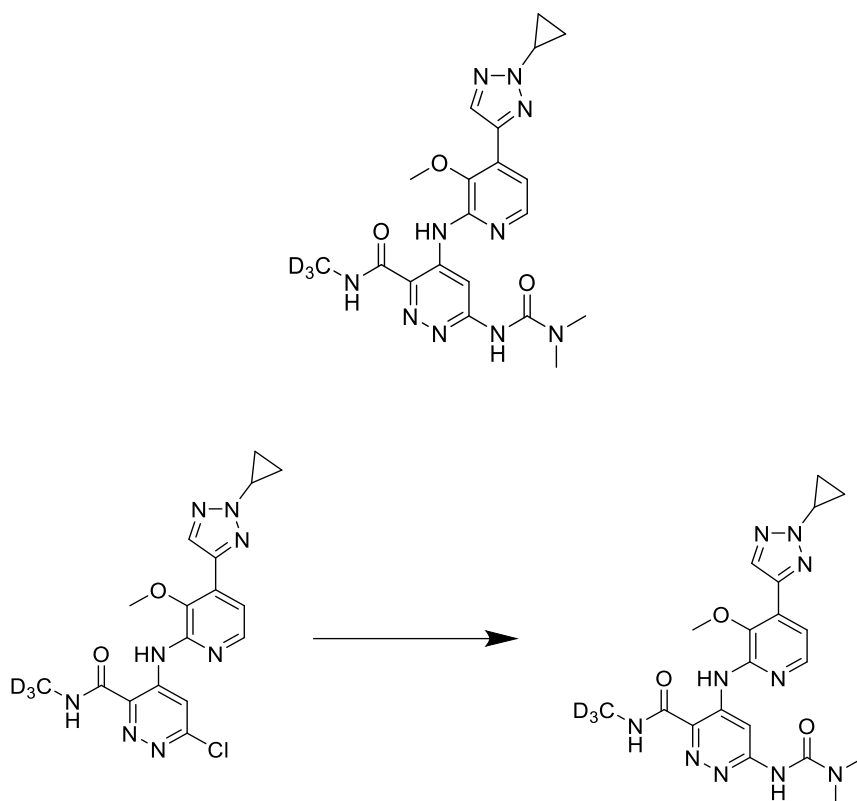


Ejemplo (58-60)	R ¹	R ²	R ³	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]	Condiciones de reacción
58		Me	Me	443,4	444,2	2,01 [A]	Xantfos, 110 °C, 3 h.
59		Me	Me	457,5	458,2	2,08 [A]	Xantfos, 110 °C, 1h
60		Me	CHF ₂	463,2	463,2	2,31 [A]	Dcpf, MW, 120 °C, 2h.

Ejemplo No.	¹ H RMN
51	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-D ₆): 10,96 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,60$, 7,80 Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,20$, 7,80 Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,00 (bs, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H).
52	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,35 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 14,80$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 7,80$ Hz, 1,20, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,20$, 8,00 Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 4H).
53	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,33 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 1H),

	7,32 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,03 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).
54	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,35 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,73 (dd, $J = 7,80, 1,60$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,00, 1,20$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 0,82 (m, 4H).
55	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,30 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,42 (s, 3H) 2,09-2,07 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 0,85-0,81 (m, 6H), 0,79-0,77 (m, 2H).
56	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 73,2$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,04-2,11 (m, 1H), 0,76-0,87 (m, 4H).
58	^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 9,77 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 5,20$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 5,60$ Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (q, $J = 7,20$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H).
59	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,37 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 5,60$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 5,60$ Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,12 (d, $J = 6,80$ Hz, 6H).
60	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,47 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 72,8$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 0,85-0,92 (m, 4H).

Ejemplo 61



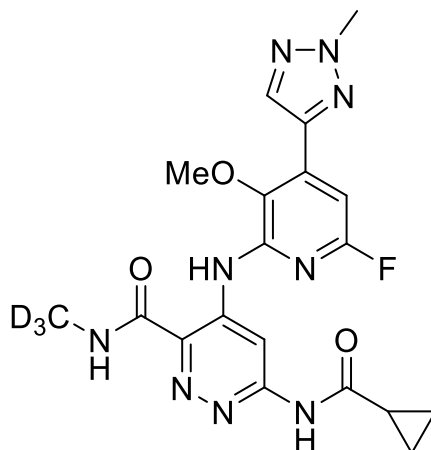
5

Una mezcla de 6-cloro-4-((4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (44 mg, 0,109 mmol), 1,1-dimetilurea (38,4 mg, 0,436 mmol), Pd₂(dba)₃ (11,26 mg, 10,90 μmol), 1,1'-bis(disciclohexilfosfino)ferroceno (12,61 mg, 0,022 mmol) y carbonato de cesio (142 mg, 0,426 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 30 minutos. No se detectó ninguna reacción por LCMS. Se añadió metanosulfonato(2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (X-phos, gen 4) (12 mg, 0,014 mmol), la mezcla de reacción se volvió a desgasificar y luego se calentó a 125 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO. La mezcla se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones puras proporcionó 4-((4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il)amino)-6-(3,3-dimetilureido)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (7,7 mg, 14,17% de rendimiento). MS (M+1) *m/z*: 456,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,40 [I]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ

20

12,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,25 (tt, $J=7,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,19 - 1,11 (m, 2H).

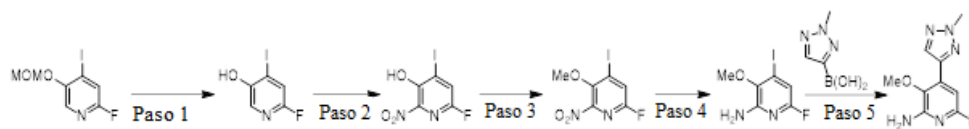
5

Ejemplo 62

6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida.

10

6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina

**Síntesis de 6-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (Paso 1).**

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió HCl (1,5 M en H₂O, 15 ml) a una solución de 2-fluoro-4-yodo-5-metoximetoxi-piridina (5 g, 17,67 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7 con la adición lenta de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se
20 lavó con una solución de salmuera saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,15 g crudo) como un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (EI) m/z 240 [M+1]⁺.

Síntesis de 6-fluoro-4-yodo-2-nitropiridin-3-ol (Paso 2).

A una solución agitada de 6-fluoro-4-yodopiridin-3-ol (500 mg, 2,09 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió tetrafluoroborato de nitronio (1,10 g, 8,37 mmol) a 0 °C.

- 5 Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada, se añadió agua helada (50 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo (700 mg). GC-MS (EI) m/z 283 [M⁺].

10

6-fluoro-4-yodo-3-metoxi-2-nitropiridina (Paso 3).

A una solución agitada de 6-fluoro-4-yodo-2-nitropiridin-3-ol (2,8 g, 9,86 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (4,09 g, 29,6 mmol) y yoduro de metilo (1,850 ml, 29,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

- 15 La mezcla de reacción se añadió con agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir un producto crudo que se purificó en columna de alúmina neutra usando EtOAc en petróleo como fase móvil (0-30 %) para producir 6-fluoro-4-yodo-3-metoxi-2-nitropiridina (650 mg, 1,963 mmol, 19,91 % de rendimiento) como un
- 20 sólido de color blanco.

6-fluoro-4-yodo-3-metoxipiridin-2-amina (Paso 4).

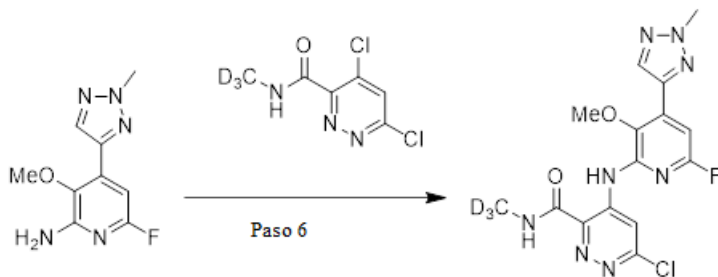
A una solución agitada de 6-fluoro-4-yodo-3-metoxi-2-nitropiridina (650 mg, 2,181 mmol) en EtOH (4 ml), AcOH (4 ml) y H₂O (2 ml) se añadió polvo de hierro (853

25 mg, 15,27 mmol) lentamente a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora temperatura ambiente. Después de la desaparición completa del material de partida (controlado por TLC), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener una masa cruda pegajosa. Esta masa pegajosa se disolvió con EtOAc (150 ml) y agua (50 ml), luego se ajustó el pH a 9 usando NaHCO₃ sólido. La capa orgánica se separó y se lavó con

30 salmuera (40 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (550 mg crudo) que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (EI) m/z = 269 [M+1].

6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (Paso 5).

En un tubo sellado de 50 ml, a una solución de 6-fluoro-4-yodo-3-metoxipiridin-2-amina (550 mg, 2,05 mmol), ácido (2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)borónico (260 mg, 2,05 mmol) (intermedio 19) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (168 mg, 0,21 mmol), K₃PO₄ (1,31 g, 6,16 milimoles). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N₂ durante 5 min. El tubo sellado se tapó y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la capa de Celite se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra (EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo) para obtener el producto deseado 6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (450 mg, 1,855 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS: (EI) m/z = 224 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,18 (s, 1H), 6,48 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

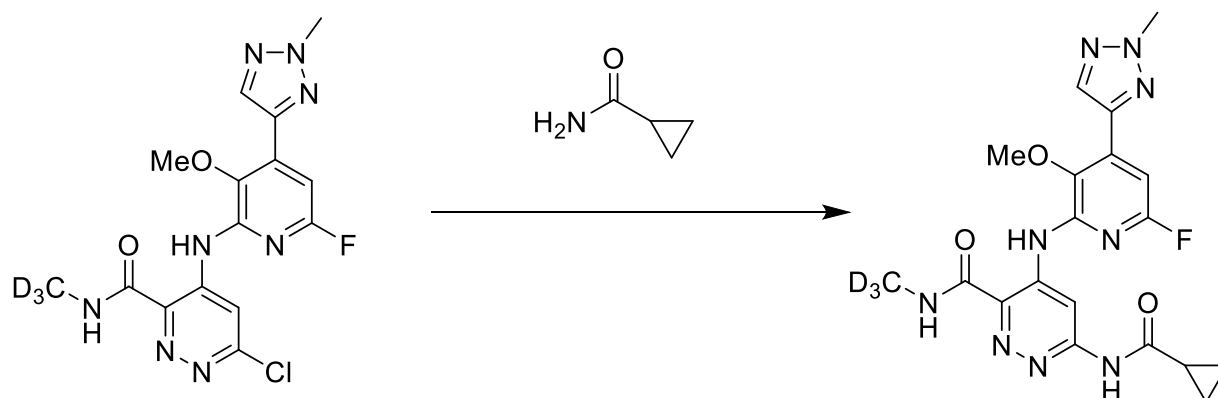
6-cloro-4-((6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pyridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (Paso 6).

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, a una solución agitada de 6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina (200 mg, 0,90 mmol) y 4,6-dicloro-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (281 mg, 1,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiHMDS (600 mg, 3,58 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua helada (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para

proporcionar el producto crudo. Para eliminar las impurezas, la masa de reacción se trituró con EtOAc al 50 % en éter de petróleo tres veces (60 ml cada vez), éter de petróleo (20 ml) y finalmente con Et₂O (20 ml) para producir 250 mg de un sólido de color marrón (72% producto deseado por LCMS).

5

6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida.



10

En un tubo sellado de 50 ml que contiene una solución de 6-cloro-4-((6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (100 mg, 0,253 mmol), ciclopropanocarboxamida (64,55 mg, 0,758 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y DMA (1 ml) se añadió Cs₂CO₃ (247 mg, 0,758 mmol) y 1,1-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno (29,3 mg, 0,051 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó bajo N₂ durante 5 min y se añadió Pd₂(dba)₃ (23,15 mg, 0,025 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite; la almohadilla de Celite se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo.

20

Rendimiento del producto: 19% (después de la purificación por HPLC RP PREP).

LCMS: (EI) m/z = 445,2 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,64 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 4H).

25

Método de purificación RP PREP HPLC:

Columna: Sun fire C18 (19*150mm*5μ)

Fase móvil A: 0,1% TFA en agua

Fase Móvil B: ACN

LCMS: m/z: [M+1]: 445,2, RT: 2,421 min

5 Columna: XBridge C18 (50 X 4,6mm) 5 μm

Fase móvil: A: 0,1% TFA en H₂O

Fase móvil: B: 0,1% TFA en ACN, Tasa de flujo: 1,0 ml/min.

Pureza: 94,55%.

HPLC:

10 Método HPLC 1:

Columna: Kinetex Bifenil (100 X 4,6) mm, 2,6μm

Fase móvil: A: 0,05% TFA en H₂O:ACN (95:5),

Fase móvil: B: ACN: 0,05% TFA en H₂O (95:5)

Flujo: 1,0 ml/min.

15 Pureza: 97,76%.

Método HPLC 2:

Columna: Kinetex EVO C18 (100 X 4,6) mm, 2,6 μm

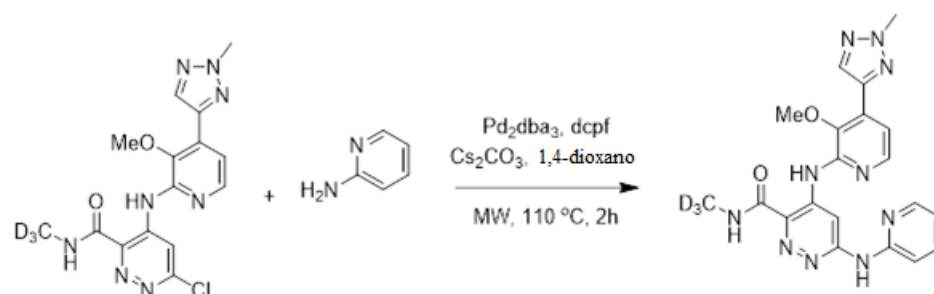
Fase móvil: A:0,05%TFA en agua: ACN

Fase móvil: B:0,05%TFA EN ACN:Agua

20 Flujo: 1,0 ml/min

Pureza: 97,30%.

Ejemplo 63



25

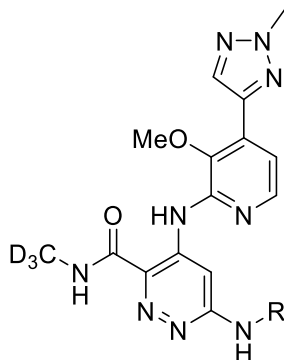
A una solución agitada de 6-cloro-4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida (100 mg, 0,265 mmol) en

1,4-dioxano (15 ml) y se añadió DMA (1,5 ml) y Cs₂CO₃ (216 mg, 0,662 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min bajo N₂. Se añadió a la mezcla de reacción piridin-2-amina (29,9 mg, 0,318 mmol) y Pd₂dba₃ (36,4 mg, 0,040 mmol) y 1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno (22,96 mg, 0,040 mmol) y se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 2 horas en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite bajo presión reducida y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando MeOH al 2-3 % en DCM como eluyente para obtener 4-((3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)-6-(piridin-2-ilamino)piridazina-3-carboxamida (26,98 mg, 0,061 mmol, 23,17 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

MS (M+1) *m/z*: 436,0 [M+H]⁺, Tiempo de retención de CL 1,34 min [Método A].

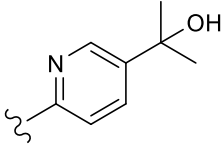
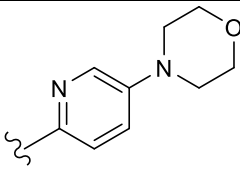
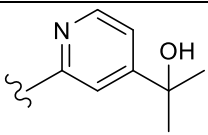
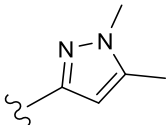
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,35 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H) 4,28 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a la preparación del Ejemplo 63.



20

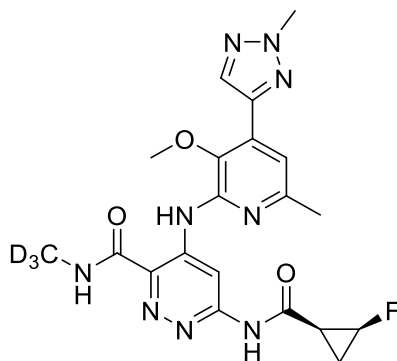
Ejemplo	R	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (min) [Método]
64		464,51	465,2	2,01 [B]

Ejemplo	R	MW	m/z $[M+H]^+$	Rt (min) [Método]
65		493,55	494,2	2,07 [B]
66		520,57	521,2	1,43 [A]
67		493,55	494,3	2,13 [B]
68		452,50	453,3	2,22 [B]

Ejemplo No.	^1H RMN
64	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,45 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
65	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,34 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,2 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).
66	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,32 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 4H), 3,10-3,12 (m, 4H).
67	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,35 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J

	= 5,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).
68	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,32 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,20 Hz, 1H), , 6,11 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 69



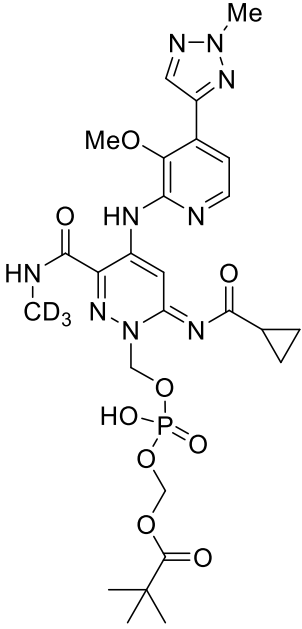
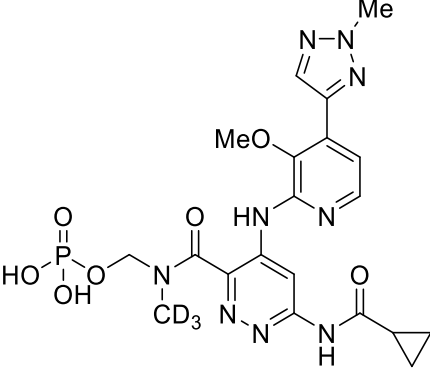
5 El Ejemplo 69 se preparó de la misma manera que el Ejemplo 46, a partir de una amida preparada a partir del ácido carboxílico apropiado comercialmente disponible, de la misma manera que se describe en el Ejemplo 40 para producir 6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano- 1-carboxamido)-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d3)piridazina-3-carboxamida, 12 mg, 18,46% de

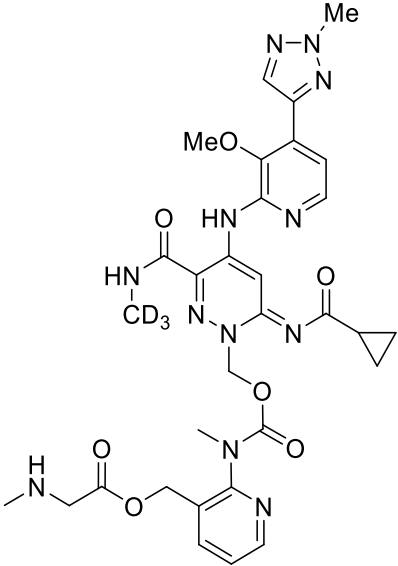
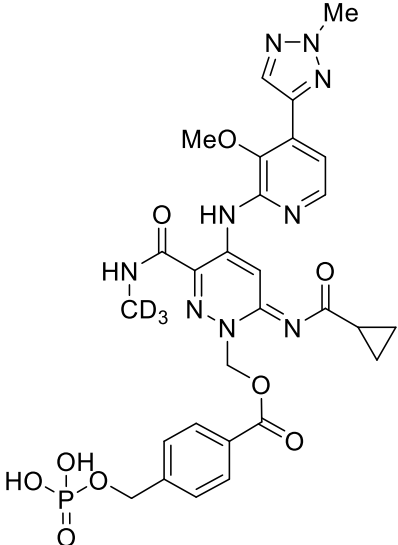
10 rendimiento. MS (M+1) *m/z*: 459,3 (M+H)⁺. Tiempo de retención de CL 1,20 [C]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,29 - 4,65 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 1,83 - 1,61 (m, 1H), 1,34 - 1,15 (m, 1H) un pico de metilo está enterrado bajo el

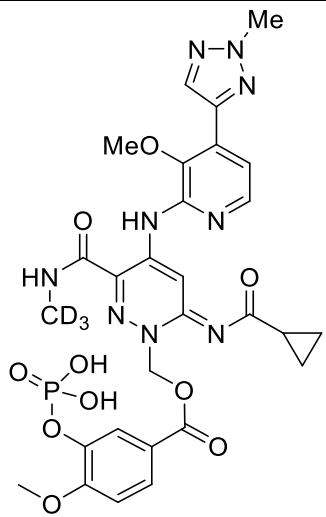
15 solvente.

La siguiente tabla muestra profármacos adicionales (A-I) que pueden prepararse para mejorar potencialmente ciertas propiedades del Ejemplo 36.

Profármaco	Estructura	Peso molecular
C	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2c3cc(C(=O)N(C)C)c(C4=CC(=CC=C4)OC)c5nn(C)cnn5C6=CC=CC=C6C(=O)O7C8CC8C7C6</chem>	540,23
D	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2c3cc(C(=O)N(C)C)c(C4=CC(=CC=C4)OC)c5nn(C)cnn5C6=CC=CC=C6C(=O)O7C8CC8C7C6</chem>	638,24

Profármaco	Estructura	Peso molecular
E	 Chemical structure of Profármaco E: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl group and a methoxy group. The pyridine ring is linked via an amide bond to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further substituted with a deuterioamino group (HN-CD₃), a cyclopropylcarbamoyl group, and a phosphate ester linkage. The phosphate ester is connected to a tert-butyl group via an ester bond.	650,24
F	 Chemical structure of Profármaco F: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl group and a methoxy group. The pyridine ring is linked via an amide bond to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further substituted with a deuterioamino group (HN-CD₃), a cyclopropylcarbamoyl group, and a phosphate ester linkage. The phosphate ester is connected to a hydroxyl group via an ester bond.	536,17

Profármaco	Estructura	Peso molecular
G	 Chemical structure of Profármaco G: A complex molecule featuring a central pyrimidine ring substituted with a methylhydrazine group (HN-CD₃), a methoxy group (MeO), and a 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl group. The pyrimidine ring is linked via a methylene group to an ester group, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methyl group and a methoxy group. The pyrimidine ring is also linked via a methylene group to a cyclopropyl group.	691,30
H	 Chemical structure of Profármaco H: A complex molecule featuring a central pyrimidine ring substituted with a methylhydrazine group (HN-CD₃), a methoxy group (MeO), and a 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl group. The pyrimidine ring is linked via a methylene group to an ester group, which is further connected to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a hydroxyl group (OH) and a methoxy group (MeO). The pyrimidine ring is also linked via a methylene group to a cyclopropyl group.	670,21

Profármaco	Estructura	Peso molecular
I		686,20

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se utilizan para mostrar la actividad de los compuestos de la invención.

5

Ensayo de penetración cerebral in vivo

Se realizó un estudio farmacocinético usando ratones C57BL6 de tipo salvaje (n=3 por experimento) para determinar la exposición cerebral y plasmática de los compuestos de la invención. El compuesto se administró por vía oral en una solución de ETANOL al 5%; PEG 300 al 90%; TPGS al 5% a 5 ml/kg para una concentración final de 10 mg/kg. Los ratones se sacrificaron 1 hora después de la dosis y el plasma y el cerebro se recolectaron y congelaron para su análisis. Los tejidos cerebrales se homogeneizaron en un volumen 1:1 de plasma de ratón C57BL6 en blanco. Las concentraciones del compuesto en plasma y cerebro homogeneizado se determinaron mediante análisis LC-MS.

15

Modelo MOG₁₋₁₂₅ EAE de esclerosis múltiple: en vida y ex vivo

Los ratones hembra C57BL/6J (Jackson Labs n.º 000664) tenían entre 10 y 11 semanas de edad al inicio del estudio. Después de al menos una semana de aclimatación, se indujo la enfermedad mediante inmunización subcutánea (SC) con una emulsión que contenía glicoproteína de oligodendrocitos de mielina recombinante humana 1 - 125

20

(MOG₁₋₁₂₅) en adyuvante completo de Freund (se inyectaron dos sitios dorsales con 0,1 ml de emulsión por sitio). A continuación, se inyectó la toxina de la tos ferina (PTX) por vía intraperitoneal (aproximadamente 4 y 24 horas después de la inyección de la emulsión SC) y cada inyección contenía la misma dosis de PTX. A continuación, se controló el

5 desarrollo de la enfermedad en los ratones utilizando una puntuación clínica estándar de la enfermedad y se aleatorizaron en grupos de tratamiento (N = 12) aproximadamente 11 días después con un tratamiento una vez al día con vehículo o compuesto de prueba que comenzó después del inicio de la enfermedad. La duración del tratamiento fue de 21 días con medición diaria del peso corporal y la puntuación clínica de la enfermedad. Se

10 recogieron muestras de tejido en varios momentos después de la última dosis para la evaluación farmacocinética de los niveles del compuesto en plasma y cerebro. Además, se recolectó la médula espinal en varios momentos después de la última dosis para evaluar los parámetros inflamatorios y relacionados con el objetivo mediante análisis de citometría de flujo, transferencia Western y otras técnicas de laboratorio. Las médulas

15 espinales se analizaron ex vivo de la siguiente manera:

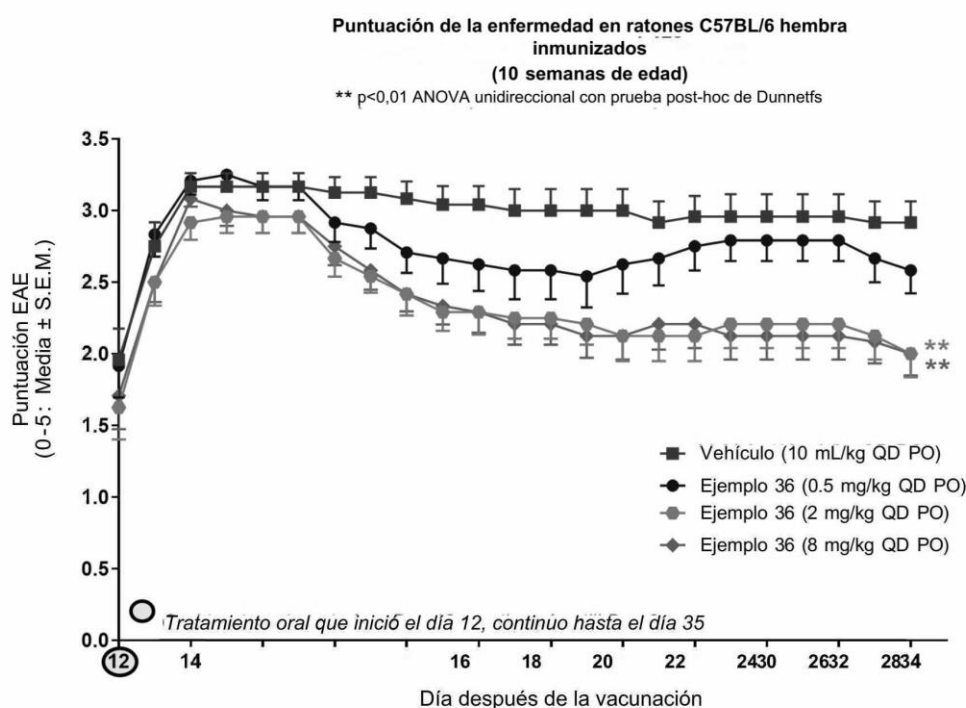
- Western Blot JESS: tejidos ultracongelados se homogeneizaron en RIPA con inhibidores de proteasa/fosfatasa y se centrifugaron para eliminar los residuos. La concentración de proteínas se midió utilizando el ensayo BCA y los lisados se

20 normalizaron a 0,5 mg/ml, se mezclaron con amortiguador de carga y se desnaturalizaron. Estos luego se ejecutaron en el JESS para marcadores de inflamación y activación de vías. Se usaron anticuerpos para pStat1 a una dilución de 1:50 con una proteína de control (normalmente tubulina alfa/beta a una dilución de 1:1500).

- Análisis FACS: se prepararon suspensiones de células individuales utilizando el

25 protocolo ABDK de Miltenyi y se dividieron según el número de paneles. Los paneles FACS que evaluaron los marcadores de superficie y los factores de transcripción emplearon un protocolo estándar (Protocolo B de eBioscience:Protocolo de un solo paso: proteínas intracelulares (nucleares) y paneles que evalúan pStat1 u otras fosfoproteínas también utilizaron un protocolo estándar (protocolo BioLegend's True-

30 Phos). La evaluación de citoquinas por FACS se realizó mediante el cultivo de células durante 18 horas en medio de microglía + brefelin-A + P/S y luego se realizó la tinción usando un protocolo estándar (Biolegend CytoFix/Perm o CytoLast) para la tinción.

Figura 1: Puntuación de enfermedad en el modelo EAE MOG₁₋₁₂₅ para el Ejemplo 36

Fosforilación de STAT inducida por IFN α en sangre entera humana

- 5 Después de una hora de incubación con el compuesto, se estimuló la sangre total humana (extraída con ACD-A como anticoagulante) con 1000 U/ml de IFN α A/D humano recombinante (R&D Systems 11200-2) durante 15 min. La estimulación se detuvo al agregar amortiguador Fix/Lyse (BD 558049). Las células se tiñeron con un anticuerpo CD3 FITC (BD 555916), se lavaron y se permeabilizaron en hielo utilizando
- 10 amortiguador Perm III (BD 558050). Luego, las células se tiñeron con un anticuerpo Alexa-Fluor 647 pSTAT5 (pY694) (BD 612599) durante 60 minutos antes del análisis en iQue Plus. La cantidad de expresión de pSTAT5 se cuantificó mediante la intensidad de fluorescencia media después de seleccionar la población positiva para CD3.

15 Ensayo de permeabilidad bidireccional en células Caco-2

Descripción general

Los compuestos descritos se probaron en el Ensayo de Permeabilidad Bidireccional Caco-2 para evaluar su permeabilidad y potencial de sustrato de salida. Los compuestos (a 3

μM por triplicado) se incubaron con células Caco-2 en el amortiguador de ensayo a pH 7,4 (que contenía albúmina de suero bovino [BSA] al 0,5 %) durante 2 horas a 37 °C y luego se extrajeron para análisis LC-MS para determinar su concentración en las mezclas de reacción y para calcular el coeficiente de permeabilidad, la tasa de eflujo y la
5 recuperación.

Materiales y métodos

Se obtuvieron células Caco-2 (adenocarcinoma de colon caucásico) de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Virginia). Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), amortiguador de ácido
10 N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES), aminoácidos no esenciales, L-glutamina, penicilina-G-estreptomicina y suero bovino fetal inactivado por calor (FBS) fueron adquiridos de GIBCO/Invitrogen (Carlsbad, California). Placas Transwell con 96 pozos (área de superficie: 0,11 cm²) con una membrana de policarbonato con tamaño de poro de 0,4-μm y placas cluster Transwell de baja unión, se adquirieron en Sigma Aldrich
15 (Saint Louis, Missouri). Se adquirieron placas de 96 pozos de baja unión en Corning (Corning, Nueva York). La solución salina equilibrada modificada de Hank (MHBSS) se preparó ajustando la solución salina equilibrada de Hank (HBSS) con HEPES a pH 7,4. HBSS, digoxina y albúmina de suero bovino (BSA) se adquirieron de Sigma (Saint Louis, Missouri). Los bloques de filtración (2 ml, 96 pozos) se adquirieron en Whatman
20 (Freiburg, Alemania). Todos los solventes fueron de grado analítico.

Preparación de células

Catorce (14) a 28 días antes del ensayo, se sembraron células Caco-2 en membranas de filtro de policarbonato en placas Transwell de 96 pozos a una densidad de $1,8 \times 10^5$ células/cm², aproximadamente $2,0 \times 10^4$ células por pozo. Las células se cultivaron en
25 medio de cultivo que consistía en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, 10 mM de HEPES, aminoácidos no esenciales al 1 %, 2 mM de L-glutamina, penicilina-G 100 U/ml y estreptomicina 100 μg/ml. El medio de cultivo se reemplazó cada 3 días y las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de 95 % de humedad relativa y 5 % de CO₂. Se evaluó la formación de uniones estrechas en las células justo antes del ensayo
30 (consulte la sección Control de calidad a continuación).

Preparación de compuestos

Los compuestos se solubilizaron a 10 mM en DMSO al 100 %. Seguido de la confirmación visual de la solubilización completa, se sembraron en placa 10 mM de los compuestos en una placa de 96 pocillos y se diluyeron en serie adicionalmente en DMSO al 100 % para crear una concentración madre de 100× de 0,3 mM. Se probaron cuatro (4) compuestos de control junto con los compuestos descritos, se colocaron en placas a una concentración de 100× de 0,3 mM por cuadruplicado.

10 Evaluación de permeabilidad

Los compuestos descritos se analizaron por triplicado en un único experimento a una concentración final de 3 µM. Los pases de células utilizados en el ensayo han superado los criterios de control de calidad (véase la sección Control de calidad a continuación). El estudio se realizó con monocapas de células Caco-2 cultivadas durante 14 a 28 días, con números de pases celulares entre 20 y 80.

El amortiguador de ensayo (transporte) consistía en MHBSS, ajustado a pH 7,4 y BSA al 0,5%. De la placa de compuestos de 100×, se agregaron 8 µl de solución madre de compuestos de DMSO al 100 % a 800 µl de amortiguador de ensayo, se mezcló bien y se filtró para eliminar cualquier precipitado como paso de preparación final antes de la incubación del ensayo. La concentración objetivo de la prueba final de los compuestos descritos y los compuestos de control fue de 3 µM. El filtrado representó la solución de compuesto madre inicial que se usó como solución donante para el ensayo (en ambas direcciones). La solución receptora era solo el amortiguador de ensayo.

Justo antes de la ejecución del ensayo, cada monocapa de células se lavó 3 veces con amortiguador de ensayo para eliminar todos los rastros de medios de cultivo. Los estudios de permeabilidad se iniciaron al agregar 100 µl de amortiguador de ensayo más/menos compuesto al compartimento apical de Transwell y 200 µl de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento basolateral de la placa de grupo de baja unión de 96 pocillos de Transwell. Para la permeabilidad de apical a basolateral (A→B) (dirección de absorción), se colocaron compuestos que contenían amortiguador o compuestos de

control (1× solución donante) en los compartimentos apicales (pocillos donantes), mientras que el amortiguador solo se colocó en los compartimentos basolaterales correspondientes (pocillos receptores). Para la permeabilidad basolateral a apical (B→A) (dirección de secreción), se colocaron compuestos que contenían amortiguador o compuestos de control (1× solución donante) en los compartimentos basolaterales (pocillos donantes), mientras que el amortiguador solo se colocó en los compartimentos apicales correspondientes (pocillos receptores). Luego, los Transwell se incubaron durante 2 horas a 37 °C en una atmósfera de humedad relativa al 95 % y CO₂ al 5 %. Seguido de la incubación, se extrajeron 75 µl de cada compartimento apical y basolateral y se transfirieron a placas de baja unión de 96 pocillos que se habían cargado previamente con 75 µl/pocillo de acetonitrilo que contenía 250 nM de propranolol, 250 nM de diclofenaco y 500 nM de tolbutamida como estándares internos. Posteriormente, las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS para determinar las concentraciones de los compuestos descritos y los compuestos de control.

Análisis de muestras de ensayo

Las concentraciones de los compuestos descritos y los compuestos de control en las muestras de ensayo se determinaron mediante LC-MS/MS. Los sistemas multiplexados AB Sciex 4500/5500/6500 constaban de 2 conjuntos de bombas binarias Shimadzu 20ADvp con controladores SCL-20Avp para elución en gradiente, un muestreador automático LS1 y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo AB Sciex 4500/5500/6500 operado con un modo de ionización por electropulverización (ESI). Para obtener las condiciones SRM óptimas para el análisis de muestras, la optimización MS/MS para cada compuesto se realizó mediante DiscoveryQuant™ (AB Sciex) con control de saturación con soluciones estándar 5 µM en una mezcla de metanol y agua (1:1, v/v) preparada a partir de soluciones madre compuestas. La optimización se realizó mediante un análisis de inyección de flujo con un volumen de inyección de 40 µl bajo elución isocrática de 75 % de fase móvil B (ácido fórmico al 0,2 % en acetonitrilo) y fase móvil A al 25 % (ácido fórmico al 0,2 % en agua).

Se inyectó una alícuota de 5 µl de muestra y luego se separó en una columna Kinetex XB-C18, 2,6 µm, 2,1 ×30 mm bajo un gradiente de elución utilizando una fase móvil que

constaba de A (ácido fórmico al 0,2 % en agua) y B (ácido fórmico al 0,2 % en acetonitrilo).

Tabla A: Permeabilidad bidireccional en el ensayo de células Caco-2 - Gradiente de fase móvil para análisis de muestras					
Tiempo (s)	Longitud (es)	Flujo [ml/min]	Gradiente:	%A	%B
0	5	0,7	Paso	98	2
5	25	0,7	Rampa	2	98
30	20	0,7	Paso	2	98
50	30	0,7	Paso	98	2

A = ácido fórmico al 0,2% en agua; B = ácido fórmico al 0,2 % en acetonitrilo

5

DiscoveryQuant™ determinó automáticamente la polaridad de ionización óptima (positiva o negativa), los iones precursores y productos, el potencial de desagrupamiento y la energía de colisión para los compuestos descritos y los compuestos de referencia. Las condiciones SRM MS/MS optimizadas se utilizaron para el análisis de muestras. Las proporciones de área de los picos de los compuestos descritos o del compuesto de control con respecto al estándar interno se utilizaron para la cuantificación. La proporción del área del pico del compuesto en la solución de dosificación se usó para determinar la concentración del compuesto en la muestra.

10

Análisis de datos:

15 Se reportaron los siguientes resultados para los compuestos descritos: coeficiente de permeabilidad (P_c [nanómetros por segundo]), tasa de eflujo y porcentaje de recuperación.

El valor de P_c se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$P_c = \frac{C_{At} \times V_A}{S \times C_{D0} \times t}$$

en donde:

C_{At} = concentración del compuesto de prueba en el pocillo aceptor después del tiempo t,

V_A = volumen en pocillo aceptor,

S = área de superficie de la membrana ($0,11 \text{ cm}^2$),

5 C_{D0} = concentración inicial del compuesto de prueba en el pocillo donante,

t = tiempo de incubación.

La tasa de eflujo se calculó como:

$$Efflux\ Ratio = \frac{Pc_{(B \rightarrow A)}}{Pc_{(A \rightarrow B)}}$$

10 La recuperación (%) se calculó expresando la cantidad total (nmol) del compuesto de prueba presente en los compartimentos de ensayo del donante y del receptor al final del tiempo de incubación (combinado) como una fracción (porcentaje) de la cantidad total (nmol) del compuesto de prueba agregado al compartimiento del donante antes de la incubación del ensayo. Se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\% Recovery = \frac{C_{Dt} \times V_D + C_{At} \times V_A}{C_{D0} \times V_D} \times 100$$

15 en donde:

C_{D0} = concentración inicial del compuesto de prueba en el pocillo donante,

V_D = volumen en pocillo donante,

C_{Dt} = concentración en el pocillo donante después del tiempo t,

C_{At} = concentración en el pocillo aceptor después del tiempo t,

20 V_A = volumen en el pocillo aceptor.

Control de calidad

Las células Caco-2 en una de las placas Transwell utilizadas en el día del ensayo se evaluaron para la formación de uniones estrechas utilizando la medición de resistencia eléctrica transepitelial (TEER). La evaluación TEER se realizó utilizando el medidor de

resistencia EVOM (World Precision Instruments, Sarasota, Florida). Cada pozo de la placa Transwell demostró un valor TEER $> 600\Omega\cdot\text{cm}^2$, y el pase de células y todas las placas de este lote de placas fueron aceptadas para el ensayo.

Se probaron cuatro (4) compuestos de control, con valores de Pc que cubrían un intervalo de permeabilidad, junto con los compuestos descritos en cada experimento. Los criterios de aceptación para este ensayo requieren que los resultados de los compuestos de control a 3 μM estén dentro de intervalos históricos aceptables. Los intervalos aceptables de los valores Pc y las tasas de eflujo observados históricamente para estos 4 controles se muestran en la tabla B.

En estos estudios, los resultados de todos los compuestos de control estuvieron dentro de sus respectivos intervalos históricos. Por tanto, los datos del ensayo se aceptaron para el análisis de datos y la evaluación de la permeabilidad bidireccional de los compuestos descritos en células Caco-2.

Tabla B: Permeabilidad bidireccional en el ensayo de células Caco-2 - Resultados históricos para los compuestos de control			
Compuesto	Pc (A→B) (nm/s)	Pc (B→A) (nm/s)	Tasa de Eflujo
Digoxina	18 ± 7	265 ± 74	14,7
Nadolol	20 ± 9	25 ± 11	1,3
Atenolol	19 ± 8	27 ± 10	1,4
Verapamil	120 ± 20	160 ± 40	1,3

Los valores son media $\pm$ desviación estándar.

Pc = coeficiente de permeabilidad. A→B = apical a basolateral. B→A = basolateral a apical.

Tabla 2: Datos de potencia y permeabilidad de compuestos ejemplificados en análisis de sangre total humana y análisis de permeabilidad CACO2.

Ejemplo número	Sangre total humana IFNa pSTAT5 IC₅₀ (μM)	CACO2 (A-B) (nm/s)	Tasa de Eflujo
1	0,26	291	0,8
2	0,03	427	0,8

3	0,22	368	0,7
4	0,29	327	0,6
5	0,06	209	0,9
6	0,02	74	0,9
7	0,39	416	0,4
8	0,23	19	<0,8
9	0,10	140	0,3
10	0,29	340	0,6
11	0,12	97	0,7
12	0,23	173	0,3
13	0,17	251	0,7
14	0,19	446	0,5
15	0,47	63	0,4
16	1,40	392	0,5
17	0,04	282	0,7
18	0,23	654	0,8
19	0,43	188	0,7
20	0,21	170	1,1
21	0,23	336	0,5
22	0,33	511	0,7
23	0,18	295	1,2
24	0,12	330	0,5
25	0,06	19	1,2
26	0,06	334	0,6
27	0,21	205	0,8
28	0,37	280	0,5
29	0,05	379	0,5
30	0,06	299	0,7
31	0,11	313	0,8
32	0,22	195	0,9
33	0,08	345	0,8
34	0,16	209	0,3
35	0,02	429	0,6
36	0,05	328	0,6
37	0,02	494	0,9
38	0,44	330	0,4
39	0,42	188	0,4
40	0,04	259	0,8
41	0,08	339	0,5
42	0,05	287	0,4
43	0,28	134	0,6
44	0,04	246	0,5
45	0,06	58	0,5
46	0,01	381	0,4
47	0,11	340	0,3
48	6,80	301	0,3
49	Profármaco	-	-

50	0,17	265	0,4
51	0,11	429	0,9
52	0,02	482	0,6
53	0,17	425	0,7
54	0,49	180	0,4
55	0,48	507	0,6
56	0,29	432	0,6
57	0,01	816	0,4
58	0,23	314	0,6
59	0,25	351	0,8
60	0,13	340	0,5
61	0,48	383	0,4
62	0,12	432	0,4
63	0,02	39	<0,4
64	0,25	17	<0,9
65	0,004	117	1,6
66	0,0002	222	0,3
67	0,086	286	0,9
68	0,29	594	0,4
69	0,003	362	0,6

Tabla 3: Proporción de concentraciones medidas de compuestos de ejemplo en homogeneizado de cerebro y plasma después de 1 hora de la administración oral del compuesto 10 mpk

5

Ejemplo número	Proporción de exposición en cerebro a plasma (ratón) (1 h, 10 mpk, po)
1	0,7
2	0,1*
3	0,3
4	0,8
5	0,2
7	0,5**
9	0,2
10	0,1
11	0,5
12	0,7
13	0,4

14	0,8
17	0,2***
24	0,2
36	0,8
37	0,1
41	0,3
49	0,6****
62	0,6*****

*El compuesto de ejemplo se administró como una dosis de solución iv de 2 mpk.

**El compuesto del Ejemplo se administró como una dosis de solución iv de 2 mpk y las exposiciones se midieron a los 40 minutos.

***El compuesto del Ejemplo se administró como nanosuspensión en un vehículo de

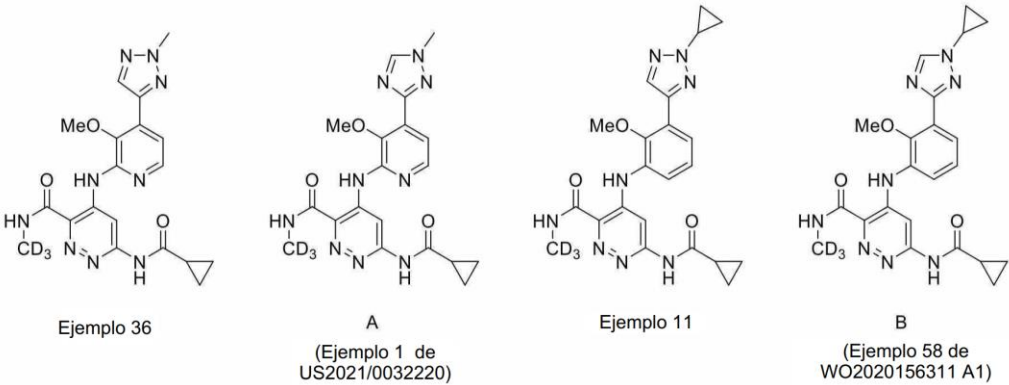
5 Methocel A4M al 0,5 %; Tween 80 al 0,1 %; agua al 99,4 %

****El Ejemplo 49 es un profármaco del Ejemplo 36; por tanto, la exposición se midió como la concentración del Ejemplo 36 observada. La dosificación se realizó a un equivalente precursor de 5 mpk y se realizó como una solución en el vehículo: Methocel al 0,5%; Tween 80 al 0,1%; agua al 99,4%

10 ***** El compuesto del Ejemplo se administró como una dosis de solución iv de 2 mpk y las exposiciones se midieron a los 90 minutos.

Tabla 4: Comparación de los perfiles de penetración de CNS de los Ejemplos 36 y 11 y la técnica anterior:

15

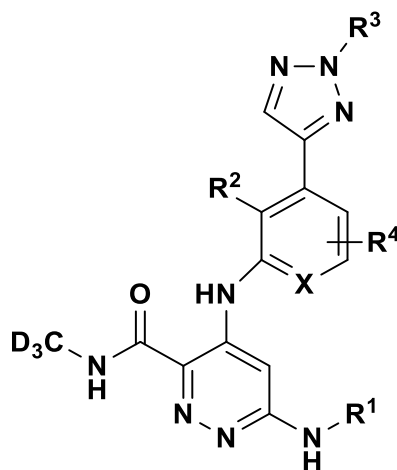


Compuesto	Proporción de exposición en cerebro a plasma (ratón) (1 h, 10 mpk, po)
Ejemplo 36	0,8
A	0,06
Ejemplo 11	0,5
B	0,02

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de triazoles 1,2,3-sustituidos de la invención tienen una proporción de cerebro a plasma significativamente mayor que los compuestos de triazol 1,2,4-sustituidos estructuralmente similares. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden penetrar la barrera hematoencefálica y pueden ser útiles para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5

(I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

X es -N- o -CH-;

- 10 R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

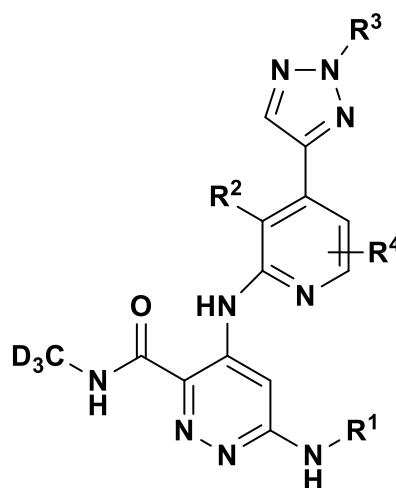
- 15 R^2 es OMe o $OCHF_2$.

R^3 es CD_3 , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)F$; y

R^4 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

2. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula II

20



(II)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

- 5 R¹ es -C(O)R^{1a}; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b};

R^{1a} es alquilo COOC₁₋₃, o cicloalquilo C₃₋₆, dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b};

R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C₁₋₃;

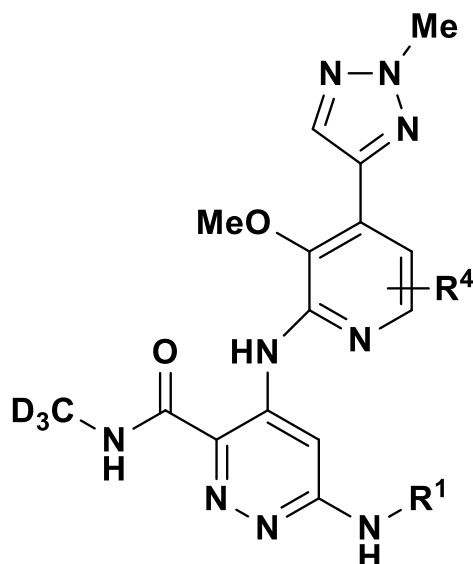
- 10 R² es OMe o OCHF₂.

R³ es CD₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (CH₂)F; y

R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

3. El compuesto según la reivindicación 2

15



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos
5 seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

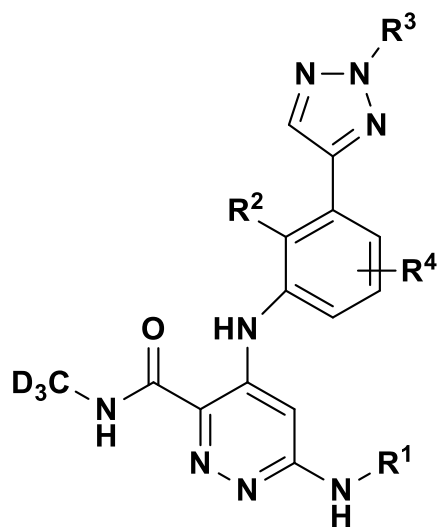
R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido
por 0-2 R^{1b} ;

R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es hidrógeno, F o CH_3 .

10

4. El compuesto según la reivindicación 2 de la fórmula III



(III)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

5 R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

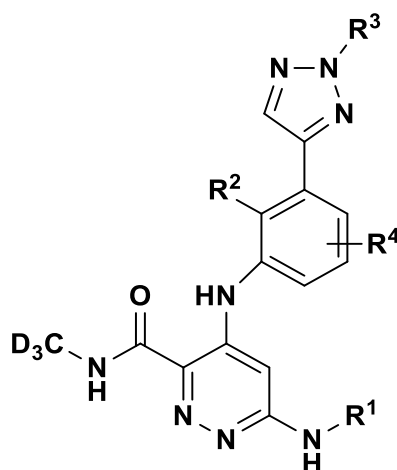
R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

R^2 es OMe o $OCHF_2$.

R^3 es CD_3 , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)F$; y

10 R^4 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

5. El compuesto según la reivindicación 4



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 en donde

R^1 es $-C(O)R^{1a}$; o un heterociclo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, cada heterociclo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

R^{1a} es alquilo $COOC_{1-3}$, o cicloalquilo C_{3-6} , dicho grupo cicloalquilo sustituido por 0-2 R^{1b} ;

20 R^{1b} es independientemente en cada aparición, F o alquilo C_{1-3} ;

R^4 es hidrógeno, F o CH_3 .

6. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
seleccionado de

- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-6-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 5 6-ciclopropanoamido-4-{[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(piridin-2-il)amino]piridazina-3-carboxamida,
- N-(5-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-6-[(²H₃)metilcarbamoil]piridazin-3-il)carbamato de metilo,
- 10 6-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R)-espiro[2,2]pentano-1-amido]piridazina-3-carboxamida,
- 15 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 20 6-ciclopropanoamido-4-{[4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-({3-[2-(2-fluoroetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxifenil}amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 25 6-ciclopropanoamido-4-({3-[2-(2,2-difluoroetil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxifenil}amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[2-metoxi-5-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxi-5-metilfenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 30 4-{[5-cloro-3-(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-6-ciclopropanoamido-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,

- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[4-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 5 6-ciclopropanoamido-4-{[5-fluoro-2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(5-etil-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 10 6-ciclopropanoamido-4-{[5-etil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[6-fluoro-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 15 3-({6-ciclopropanoamido-3-[(²H₃)metilcarbamoil]piridazin-4-il}amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo,
- 6-ciclopropanoamido-4-({2-metoxi-3-[2-(²H₃)metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]fenil}amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 20 6-ciclopropanoamido-4-{[2,5-dimetoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]piridazina-3-carboxamida,
- 25 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-(2-ciclopropil-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 30 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-[2-oxo-3-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]piridazina-3-carboxamida,

- 6-ciclopropanoamido-4-{[2-metoxi-4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 5 N-(5-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-6-[(²H₃)metilcarbamoil]piridazin-3-il)carbamato de etilo,
- 6-[(1S,2R)-2-fluorociclopropanoamido]-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metil-6-
- 10 [(1S,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 6-[(1S,2S)-2-fluorociclopropanoamido]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-{[4-ciclopropil-2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 15 6-(2,2-difluorociclopropanoamido)-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-[(azetidina-1-carbonil)amino]-4-{[2-metoxi-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-ciclopropanoamido-4-([2-metoxi-3-[2-(oxetan-3-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il]fenil]amino)-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 20 4-{[3-(2-ciclobutil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metoxifenil]amino}-6-ciclopropanoamido-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-(2,2-dimetilciclopropanoamido)-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 25 6-ciclopropanoamido-4-{[2-(difluorometoxi)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 6-[(dimetilcarbamoil)amino]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,
- 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-
- 30 [(1S,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,
- 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-[(1R,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,

6-(4-fluorobutanamido)-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[3-(difluorometoxi)-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

5 Ácido {[(6E)-6-(ciclopropanocarbonilimino)-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-3-[(²H3)metilcarbamoil]-1,6-dihidropiridazin-1-il]metoxi} fosfónico,

4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metil-6-[(1S,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,

10 6-[(1R,2R)-2-etilciclopropanoamido]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il]amino}-6-[(1S,2S)-2-fluorociclopropanoamido]-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metil-6-
15 {[metil(propan-2-il)carbamoil]amino}piridazina-3-carboxamida,

6-{[etil(metil)carbamoil]amino}-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[4-(2-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxipiridin-2-il]amino}-6-[(dimetilcarbamoil)amino]-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

20 propan-2-il 3-({6-ciclopropanoamido-3-[(²H3)metilcarbamoil]piridazin-4-il}amino)-4-metoxi-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato,

6-ciclopropanoamido-4-{[2-metoxi-5-(metoximetil)-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-ciclopropanoamido-4-{[6-fluoro-3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,
25

6-ciclopropanoamido-4-({3-metoxi-4-[2-(²H3)metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]piridin-2-il}amino)-N-(²H3)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metil-6-[(1R,2R)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,

30 4-{[3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metil-6-[(1S,2S)-2-metilciclopropanoamido]piridazina-3-carboxamida,

4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-
[(piridin-2-il)amino]piridazina-3-carboxamida,

6-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,

5 6-{[5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]amino}-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,

4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metil-6-
{[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino}piridazina-3-carboxamida,

10 6-{[4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]amino}-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida,

6-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H₃)metilpiridazina-3-carboxamida, y

6-((1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxamido)-4-((3-metoxi-6-metil-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)amino)-N-(metil-d₃)piridazina-3-carboxamida.

15

7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la reivindicación 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la reivindicación 6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Un método para tratar una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, en el que la enfermedad es una enfermedad
25 neurodegenerativa.

10. El método de la reivindicación 9, en el que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la ELA o la esclerosis múltiple.

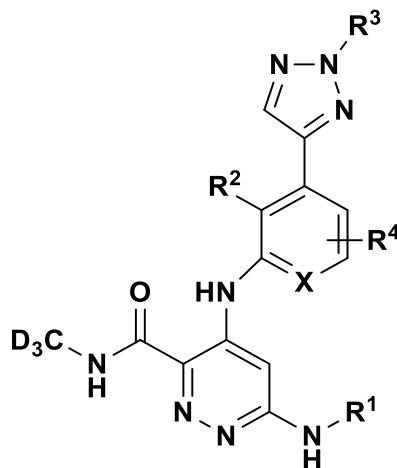
30

11. El método de la reivindicación 10, en el que la esclerosis múltiple es RMS y/o MS progresiva, incluyendo CIS, neuritis óptica o neuromielitis óptica.

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS

RESUMEN

5 Se describen compuestos de la siguiente fórmula I:



I

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde todos los
sustituyentes son como se definen aquí, que son útiles en la modulación de IL-12, IL-23
10 y/o $\text{IFN}\alpha$, actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales.
Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades o trastornos
neurodegenerativos.