

**DERIVADO DE TRIAZOL SUSTITUIDO, MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO,
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO Y USO DEL MISMO**

La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad de la solicitud de patente china
5 2021109270082 presentada el 12 de agosto de 2021. El contenido de la solicitud de patente china se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a derivados de triazol sustituidos con una función moduladora en un receptor $\alpha 5$ -GABA_A, un método de preparación de los mismos, una composición
10 farmacéutica que contiene los mismos y un uso de los mismos como un medicamento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central de los mamíferos. Hay dos tipos de receptores GABA en la naturaleza. Uno es el receptor GABA_A, que es un miembro de la superfamilia de canales iónicos activados por
15 ligando, y el otro es el receptor GABA_B, que es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Se encuentra que hay varias subunidades de receptor GABA_A en mamíferos, que incluidas $\alpha 1$ -6, $\beta 1$ -4, $\gamma 1$ -3, δ , ϵ , θ y $\rho 1$ -3, entre las cuales la subunidad α , subunidad β y subunidad γ son esenciales para la formación de un receptor GABA_A completo y funcional, y la subunidad α es crucial para la unión de benzodiazepina al receptor GABA_A.

20 El receptor GABA_A que contiene $\alpha 5$ (receptor $\alpha 5$ -GABA_A) representa menos de 5 % de los receptores GABA_A en el cerebro de mamíferos y se expresa a un nivel muy bajo en la corteza cerebral, pero representa más de 20 % de los receptores GABA_A en el tejido del hipocampo del cerebro y apenas se expresa en otras regiones del cerebro. Considerando la distribución específica e investigación funcional de los receptores $\alpha 5$ -GABA_A en el tejido del hipocampo del
25 cerebro, muchas compañías farmacéuticas, incluidas Roche y Merck, se dedican a la investigación de ligandos de receptor $\alpha 5$ -GABA_A, y se han sintetizado gradualmente un gran número de compuestos, particularmente agonistas inversos que se dirigen a los receptores $\alpha 5$ -GABA_A en el tejido del hipocampo del cerebro, entre los cuales $\alpha 5$ IA y MRK-016 han mostrado buenos efectos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cognitivas en modelos de
30 enfermedad animal. Se reconoce ampliamente que los agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A se pueden usar para el tratamiento de enfermedades cognitivas, especialmente para enfermedad de Alzheimer. La solicitud de patente US20110224278 divulga que los agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A se pueden usar para el tratamiento de demencia por infarto múltiple y enfermedades relacionadas con derrame cerebral.

35 La investigación en la última década ha demostrado (Zlokovic, B. V. *et al. Nat Rev*

Neurosci. 12(12), 723-738) que la barrera hematoencefálica se daña en muchos estados de enfermedad, especialmente enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer y derrame cerebral. Como resultado, incluso las sustancias que normalmente no pueden ingresar al cerebro también pueden ejercer un efecto farmacológico correspondiente. Por lo tanto, los agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A que normalmente no pueden cruzar la barrera hematoencefálica también se pueden usar para tratar la enfermedad de Alzheimer y derrame cerebral.

En 2002, el laboratorio de Xu Zhang reportó que el receptor $\alpha 5$ -GABA_A también se expresa predominantemente en neuronas pequeñas con aumento de forma regulada en el modelo de axotomía nerviosa (Xiao HS *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2002**, 99(12), 8360-8365). La solicitud de patente CN103239720 divulga que el receptor $\alpha 5$ -GABA_A se expresa en el sistema nervioso periférico y su nivel de expresión se eleva significativamente en el modelo de lesión nerviosa parcial. Los agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A ejercen el efecto analgésico de diferentes tipos de dolor al unirse selectivamente al receptor $\alpha 5$ -GABA_A en el sistema nervioso periférico. Los datos de modelo experimental animal muestran que cuanto más fuerte es el agonismo inverso del agonista inverso, mejor es el efecto analgésico.

Se ha llevado a cabo mucha investigación para detectar si un compuesto es un agonista inverso o un antagonista del receptor $\alpha 5$ -GABA_A. Por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO1992022652 y WO1994013799, la combinación de $\alpha 5$, $\beta 3$ y $\gamma 2$ del receptor GABA_A se usa para detectar si un compuesto se une al receptor; en el proceso de examen de fármacos, el método descrito por Goeders *et al.* (Goeders, N. E. y Kuhar, M. J. *Life Sci.* **1985**, 37(4), 345-355) se utiliza comúnmente. También hay muchos estudios sobre la detección de si un ligando que se une al receptor $\alpha 5$ -GABA_A es un antagonista, un agonista o un agonista inverso, que se puede referir al método descrito por Wafford *et al.* (Wafford, K. A., Whiting, P. J. y Kemp, J. A. *Mol. Pharmacol.* **1993**, 43, 240-244).

Hay muchos métodos para examinar si los fármacos cruzan la barrera hematoencefálica. Se ha reportado en la literatura (Jones *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* **2006**, 16(4), 872-875) que se pueden detectar compuestos para la inhibición de la unión de (³H)RO-15-1788 (un agonista inverso específico etiquetado del receptor $\alpha 5$ -GABA_A) en el cerebro, y que MRK016 puede inhibir de manera efectiva la unión de (³H)RO-15-1788 en el sistema nervioso central, en tanto que MRK016-M3 apenas es capaz de inhibir significativamente la unión de (³H)RO-15-1788 en el sistema nervioso central. También se puede detectar al probar el fármaco en diferentes tejidos, por ejemplo, al probar la relación de distribución del fármaco en el cerebro y el plasma para determinar si el fármaco puede cruzar de manera efectiva la barrera hematoencefálica.

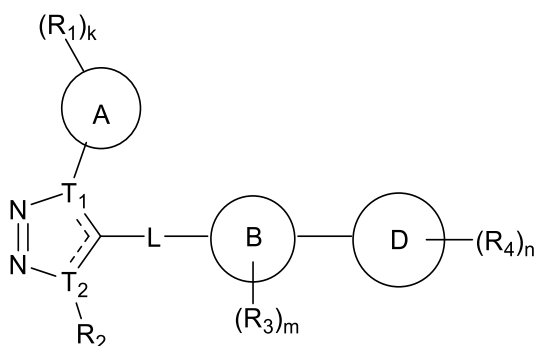
Estudios previos han mostrado que inhibir o reducir el efecto inhibitor extrínseco mediado por el receptor $\alpha 5$ -GABA_A por fármacos o métodos genéticos puede mejorar las

capacidades cognitivas y de aprendizaje, pero también conducir a comportamientos similares tipo ansiedad leve (Brickley, S.G. & Mody, I. *Neuron*. **2012**, 73, 23-34; Harris, D. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3788-3803; Savić, M. M. *et al. Brain Res.* **2008**, 1208, 150-159; Clément, Y. *et al. Behav. Brain Res.* **2012**, 233, 474-482). También hay estudios que muestran que los rasgos de miedo y ansiedad se asocian con ARNm de Gaba α 5 reducido (Heldt, S. A. & Ressler, K. J. *Eur. J. Neurosci.* **2007**, 26, 3631-3644; Tasan, R.O. *et al. Neuroscience.* **2011**, 183, 71-80). Paolo Botta *et al.* han divulgado el mecanismo por el cual el receptor α 5-GABA α se implica en la ansiedad y miedo. La inactivación específica del receptor α 5-GABA α en las regiones cerebrales conduce a comportamientos de miedo y ansiedad en animales. Como resultado, los agonistas inversos de α 5-GABA α pueden provocar efectos secundarios de miedo y ansiedad al ingresar al cerebro, afectando de esta manera su capacidad de fármaco.

CONTENIDO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente divulgación proporciona un derivado de triazol sustituido, un método de preparación del mismo, una composición farmacéutica del mismo y un uso del mismo. Esta clase de compuestos tiene propiedades farmacéuticas tal como buena actividad de agonista inverso selectiva para α 5-GABA α y biodisponibilidad, así como baja exposición central.

La presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula I, un isómero *cis-trans* del mismo, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, un racemato del mismo, un solvato del mismo, un hidrato del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo,



(I)

en donde

el anillo A se selecciona de un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada R₁ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ y/o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente por 1 a 3 R'ⁱ;

cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, metilo, ciclopropilo o metoxi;

k es 0, 1, 2, o 3;

- 5 T_1 y T_2 se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R_2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

L se selecciona de $-CH_2-O-$, $-CH=CH-$, o $-CH_2-NH-$;

- 10 el anillo B se selecciona de un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R_3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

- 15 m es 0, 1, 2, o 3;

el anillo D se selecciona de un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros;

cada R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, $=O$, $-R_5$, $-OR_6$, $-COOR_6$, $-C(O)R_5$, $-NR_6R_7$, $-NR_6COR_5$, $-NR_6SO_2R_5$, $-CH_2-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-SO_2R_6$ o $-SO_2NR_6R_7$;

- 20 R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, aril(C_{1-3})alquilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

- 25 R_6 y R_7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, aril(C_{1-6})alquilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-6})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

- 30 cuando R_4 se selecciona de $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ o $-SO_2NR_6R_7$, R_6 y R_7 junto con el átomo de N al cual se unen forman un heterociclo de 4 a 7 miembros, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

- 35 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, $-COOH$, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

En ciertas modalidades preferidas de la presente divulgación, ciertos grupos en el compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo se definen de la siguiente manera, y los grupos no mencionados son como se describen en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación (referido como “en una cierta modalidad de la presente divulgación”),

el anillo A se selecciona de un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada R₁ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ y/o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente por 1 a 3 R’;

cada R’ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, metilo, ciclopropilo o metoxi;

k es 0, 1, 2, o 3;

T₁ y/o T₂ se seleccionan cada uno independientemente de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R₂ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R’;

L se selecciona de -CH₂-O-, -CH=CH-, o -CH₂-NH-;

el anillo B se selecciona de un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R’;

m es 0, 1, 2, o 3;

el anillo D se selecciona de un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros;

el anillo D se puede sustituir por uno o más de un R₄ independiente, y cada R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, =O, -R₅, -OR₆, -COOR₆, -C(O)R₅, -NR₆R₇, -NR₆COR₅, -NR₆SO₂R₅, -C(O)NR₆R₇, -SO₂R₆ o -SO₂NR₆R₇;

R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, aril(C₁₋₃)alquilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente por 1 a 3 R;

R₆ y/o R₇ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo de 6 a 10 miembros, aril(C₁₋₆)alquilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₆)alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

cuando R₄ se selecciona de -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇ o -SO₂NR₆R₇, R₆ y R₇ junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

10 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

15 En una cierta modalidad de la presente divulgación, R₂ es heteroarilo de 5 a 6 miembros. En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R₄ es independientemente -CH₂-C(O)NR₆R₇.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R es independientemente COOH.

20 En una cierta modalidad de la presente divulgación, en el anillo A y R₂, el heteroátomo en el heteroarilo de 5 a 6 miembros se selecciona de 1, 2 o 3 tipos de N, O y S, y el número del heteroátomo es 1, 2 o 3; preferentemente piridilo o isoxazolilo.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en el anillo B, R₅, R₆ y R₇, el heteroátomo en el heteroarilo de 5 a 10 miembros se selecciona de 1, 2 o 3 tipos de N, O y S, y el número del heteroátomo es 1, 2 o 3; preferentemente piridilo, piridazinilo, pirazinilo o piridopiridazinilo.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₁, R', R₂, R₃, R₄ y R, el halógeno es independientemente flúor, cloro, bromo o yodo; preferentemente flúor o cloro.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₁, R₃, R₅, R₆, R₇ y R, el alquilo de C₁₋₆ es independientemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₂, el alquilo de C₁₋₃ es independientemente metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo; preferentemente metilo.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₁, R₃, R₆, R₇ y R, el alcoxi de C₁₋₆ es independientemente metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi; preferentemente metoxi.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₂, el alcoxi de C₁₋₃ es independientemente metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi.

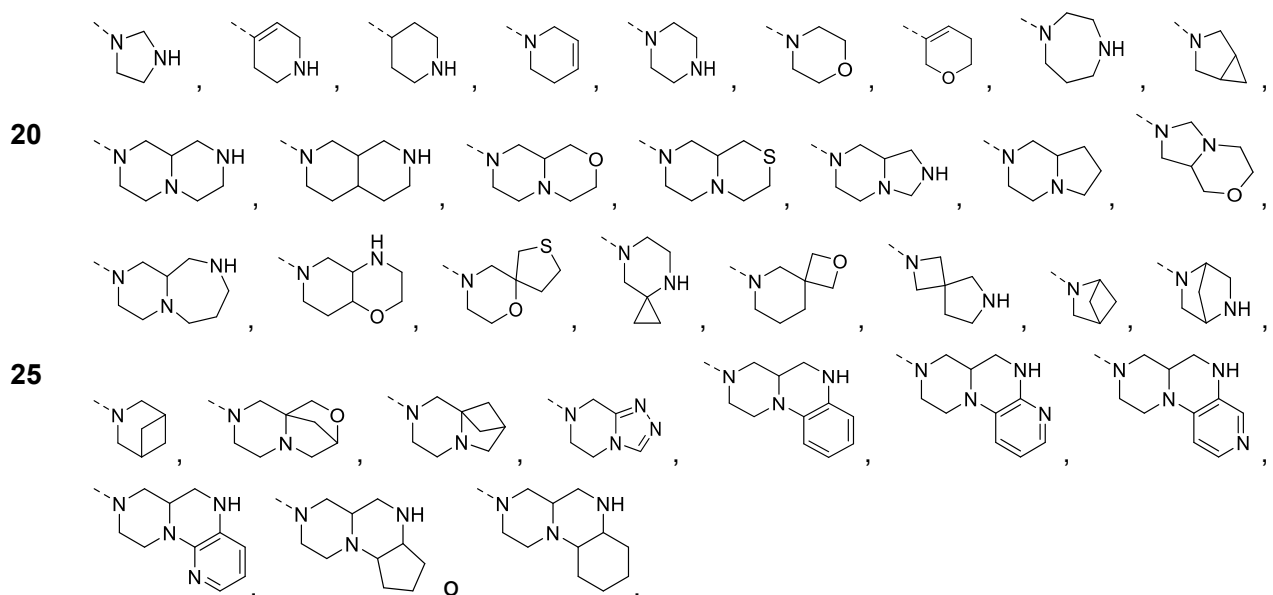
En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ y R, el alquilamino de C₁₋₆ es independientemente -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂ o -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, preferentemente -NMe₂.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ y R, el cicloalquilo de C₃₋₆ es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; preferentemente ciclopropilo.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₁, R₂, R₃, R₆, R₇ y R, el heteroátomo en el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se selecciona de 1, 2 o 3 tipos de N, O y S, y el número del heteroátomo es 1, 2 o 3; preferentemente oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo.

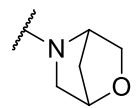
En una cierta modalidad de la presente divulgación, en el anillo D, el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o semi-saturado que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de 1, 2, o 3 tipos de N, O y S, en donde el anillo

unido directamente al anillo B no es aromático; preferentemente



En una cierta modalidad de la presente divulgación, en el anillo D, el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de 1, 2 o 3 tipos de N, O y S.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cuando R₆ y R₇ junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, el heterociclo de 4 a 7 miembros es un grupo monocíclico o bicíclico saturado que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos



seleccionados de 1, 2 o 3 tipos de N, O y S; preferentemente

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en R₅, R₆ y R₇, el arilo de 6 a 10 miembros es independientemente fenilo o naftilo, preferentemente fenilo.

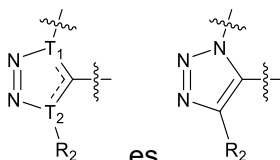
En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃ o cicloalquilo de C₃₋₆, y el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃ o cicloalquilo de C₃₋₆ se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R'; preferentemente, cada R₁ es independientemente halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃ o alcoxi de C₁₋₃, y el alquilo de C₁₋₃ y/o alcoxi de C₁₋₃ se sustituyen opcionalmente por 1 a 3 R'; cada R' es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano o metoxi; por ejemplo, cada R' es independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, k es 0, 1 o 2; por ejemplo, k es 1.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, R₂ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R'; por ejemplo, R₂ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃ o cicloalquilo de C₃₋₆, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R'.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cuando T₁ es un átomo de nitrógeno,

20

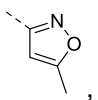
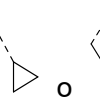
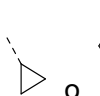


T₂ es un átomo de carbono, es , R₂ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R', y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación. Preferentemente, R₂ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃ sustituido por ciclopropilo o hidroxilo, o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido por alquilo de C₁₋₃.

25

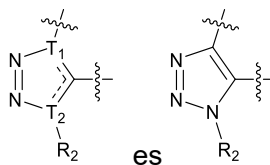
En una cierta modalidad de la presente divulgación, cuando T₁ es un átomo de nitrógeno, T₂ es un átomo de carbono y R₂ se selecciona de H, F, Cl, CN, Me, CHF₂, CF₃, -CH₂OH, -

30

CH₂OCH₃, , . Preferentemente, R₂ se selecciona de H, Cl, Me, CH₂OH, CN, CHF₂, CF₃, , .

35

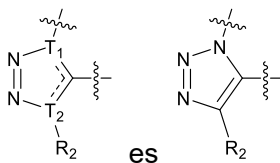
En una cierta modalidad de la presente divulgación, cuando T₁ es un átomo de carbono,



5 T_2 es un átomo de nitrógeno, es , R_2 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' , y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación. Preferiblemente, R_2 se selecciona de Me o CHF_2 . Muy preferiblemente, R_2 es Me.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cuando T_1 es un átomo de nitrógeno,

10

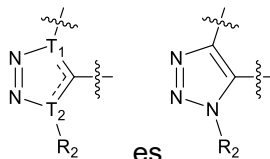


15

T_2 es un átomo de carbono, es , R_2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' , y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación. Preferentemente, R_2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-3} sustituido por hidroxilo o cicloalquilo de C_{3-6} .

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cuando T_1 es un átomo de carbono,

20



25

T_2 es un átomo de nitrógeno, es , R_2 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' , y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación. Preferentemente, R_2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-3} sustituido por hidroxilo o cicloalquilo de C_{3-6} . Más preferiblemente, R_2 se selecciona de Me o CHF_2 . Muy preferiblemente, R_2 es Me.

30

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R_3 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} o alcoxi de C_{1-3} , cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' .

En una cierta modalidad de la presente divulgación, m es 0 o 1, por ejemplo, m es 0.

35

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, $=O$, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C_{1-3})alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, $-COOH$, -

CH₂-C(O)NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -SO₂R₆ o -SO₂NR₆R₇; el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C₁₋₃)alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R; cuando R₄ se selecciona de -C(O)NR₆R₇ o -SO₂NR₆R₇, R₆ y R₇ junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

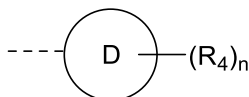
preferentemente, cada R₄ se selecciona independientemente de los siguientes sustituyentes: hidrógeno, ciano, =O, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C₁₋₃)alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros, -COOH, -C(O)NR₆R₇, -SO₂R₆ o -SO₂NR₆R₇; el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C₁₋₃)alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R; cuando R₄ se selecciona de -C(O)NR₆R₇ o -SO₂NR₆R₇, R₆ y R₇ junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, R₆ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C₁₋₃)alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R.

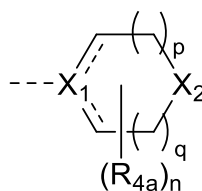
En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, -COOH, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R'; por ejemplo, cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R'.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, n es 0, 1, 2, 3 o 4, por ejemplo, n es 1 o 2.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural



es la porción estructural (II)



(II)

en donde

X_1 se selecciona de N o C;

10 --- es = o --- ; y, $\text{---X}_1\text{=}$ se selecciona de ---N--- o ---C= ;

X_2 es un átomo de carbono, $\text{---NR}_{4c}\text{---}$, ---O--- o $\text{---S(O)}_w\text{---}$, el átomo de carbono se sustituye por uno o dos R_{4b} independientes, y cada R_{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno, ---OR_6 , ---NR_6R_7 , $\text{---NR}_6\text{COR}_5$, ---C(O)NR_6R_7 o $\text{---SO}_2\text{NR}_6R_7$;

15 R_5 es alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' ;

R_6 y R_7 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C_{1-3})alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R ;

20 cuando R_{4b} es ---NR_6R_7 , ---C(O)NR_6R_7 o $\text{---SO}_2\text{NR}_6R_7$, R_6 y R_7 junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, el heterociclo puede contener 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente de átomos de N, O y S, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R ;

25 cada R_{4c} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C_{1-3})alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R ;

30 cada R es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' ;

35 cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, oxo, ciano, alquilo de C_{1-3} , ---COOR_6 , $\text{---CH}_2\text{---C(O)NR}_6R_7$, ---C(O)NR_6R_7 , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros; el alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' , y el R' es como se

define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación;

o dos R_{4a} unidos al mismo átomo de carbono forman conjuntamente un heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, el heterociclo puede contener 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente de átomos de N, O y S,

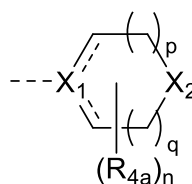
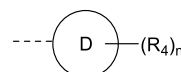
5 y el heterociclo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p y q son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y p y q no son ambos 2;

w es 0, 1, o 2.

10 En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural se selecciona de la porción estructural (II)

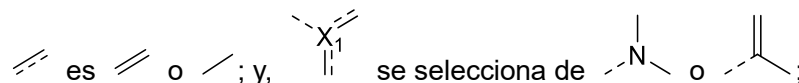


(II)

en donde

X_1 se selecciona de N o C;

20



X_2 se selecciona de un átomo de carbono, $-NR_{4c}$, $-O-$ o $-S(O)_w-$, el átomo de carbono se sustituye por uno o dos R_{4b} independientes, y cada R_{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno, $-OR_6$, $-NR_6R_7$, $-NR_6COR_5$, $-NR_6SO_2R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, $-SO_2R_5$ o $-SO_2NR_6R_7$;

25

R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

30

R_6 y/o R_7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C_{1-3})alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

35

cuando R_{4b} se selecciona de $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ o $-SO_2NR_6R_7$, R_6 y R_7 junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, el heterociclo puede contener 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente de átomos de N, O y S, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

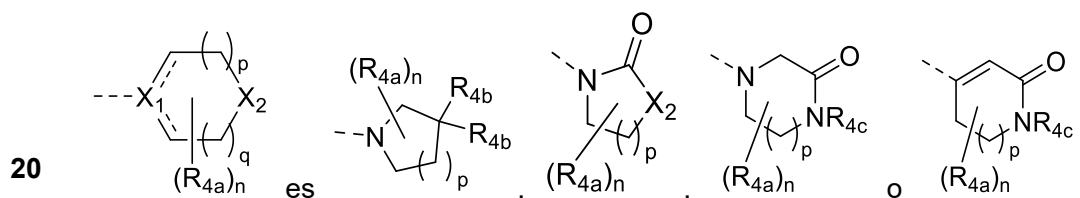
cada R_{4c} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C_{1-3})alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

- 5 cada R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

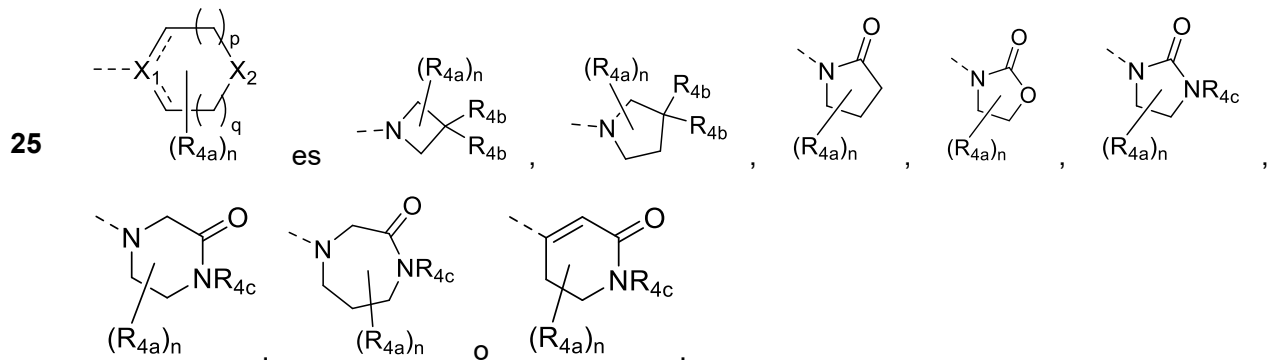
- 10 cada R_{4a} se selecciona independientemente de hidrógeno, oxo, ciano, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros; el alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R', y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, o 4;

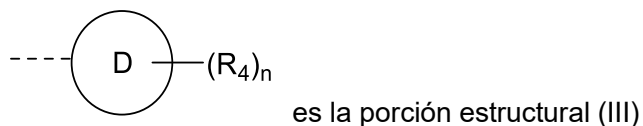
- 15 p y q se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 o 2, y p y q no son ambos 2. En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural (II)



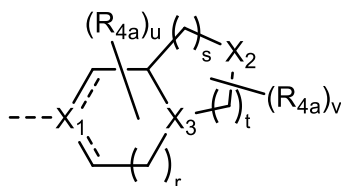
En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural (II)



En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural



14



(III)

en donde

X₁ es N o C;



X₂ es un átomo de carbono sustituido por uno o dos R_{4b}, -NR_{4c}-, -O- o -S(O)_w- independientes, y el R_{4b} es hidrógeno, -OR₆, -NR₆R₇, -NR₆COR₅, -NR₆SO₂R₅, -C(O)NR₆R₇, -SO₂R₅ o -SO₂NR₆R₇;

R₅ es alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

R₆ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C₁₋₃)alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

cuando R_{4b} es -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇ o -SO₂NR₆R₇, R₆ y R₇ junto con el átomo de N al cual se unen pueden formar un heterociclo de 4 a 7 miembros, el heterociclo puede contener 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, los heteroátomos se pueden seleccionar independientemente de átomos de N, O y S, y el heterociclo de 4 a 7 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

el R_{4c} es hidrógeno, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C₁₋₃)alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C₁₋₃)alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

cada R es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, y el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

X₃ es CR_{4a} o N;

cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, oxo, ciano, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros; el alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R', y el R' es como se define en cualquiera de

las modalidades de la presente divulgación;

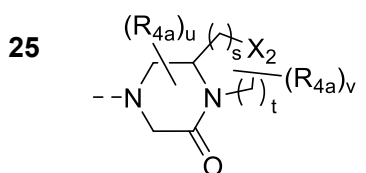
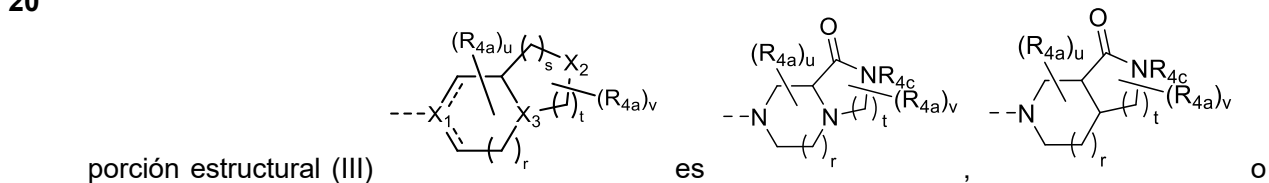
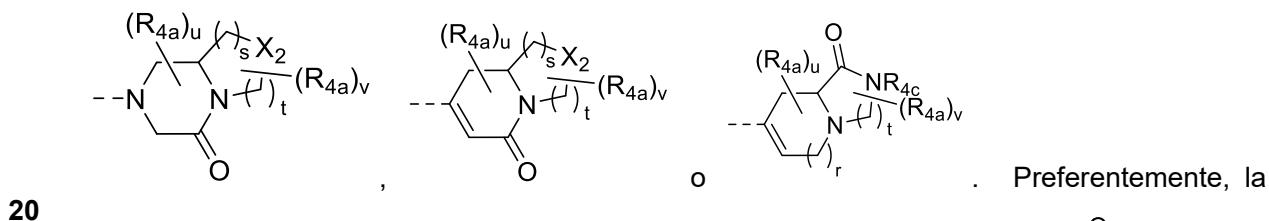
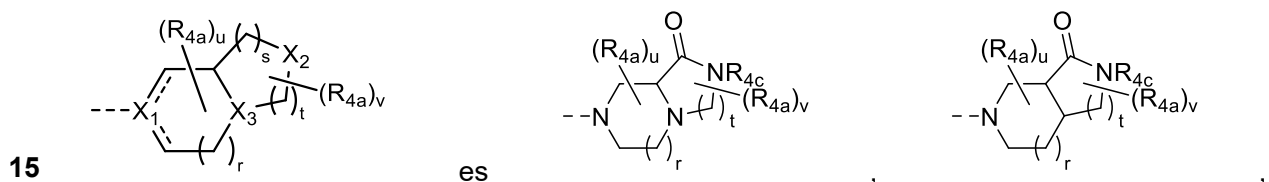
u y v son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4;

r, s, y t son cada uno independientemente 0, 1, o 2;

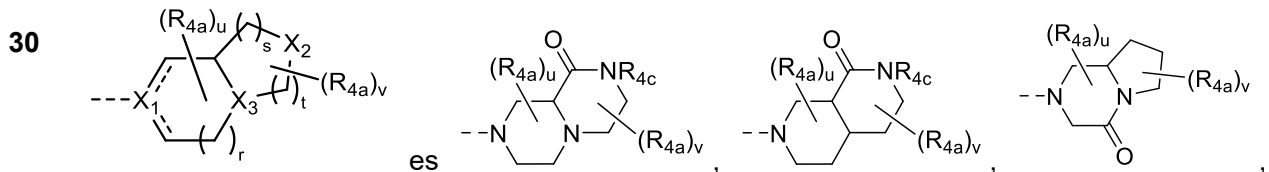
w es 0, 1, o 2.

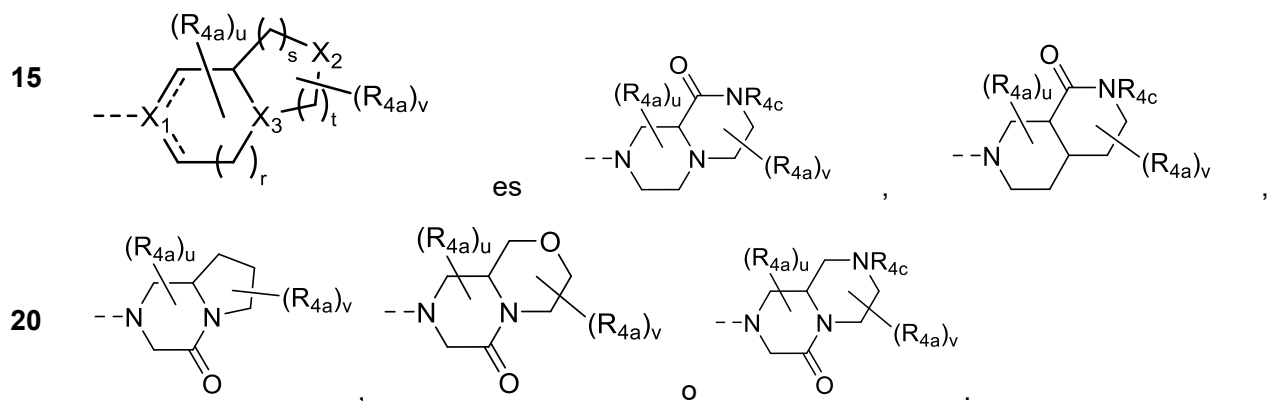
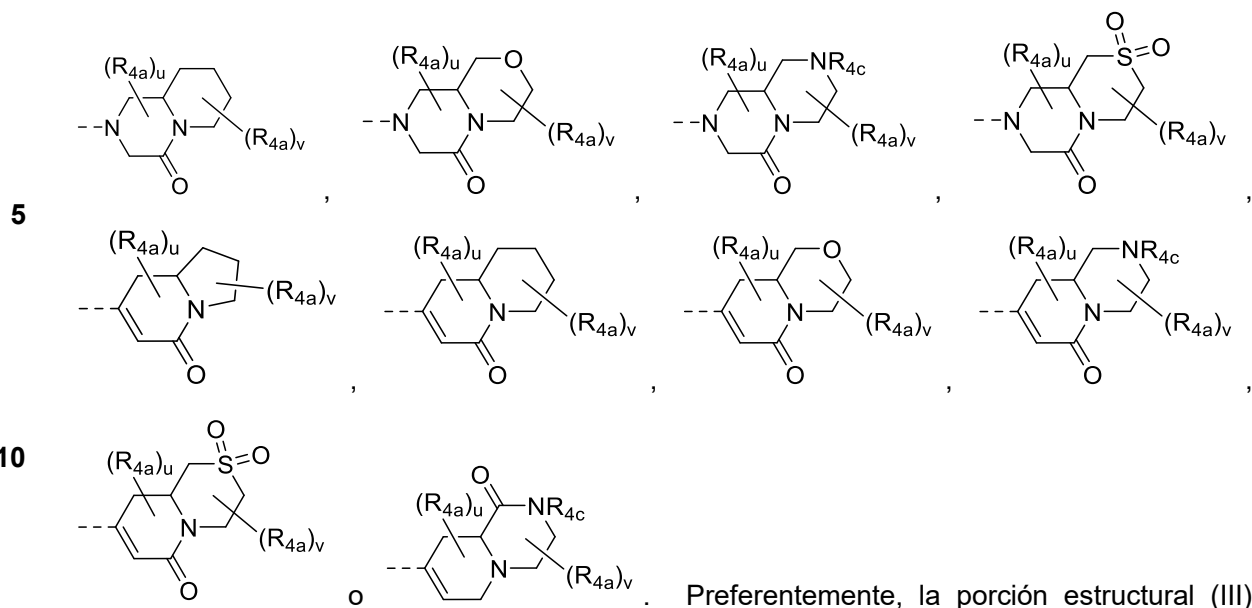
- 5 En una cierta modalidad de la presente divulgación, en la porción estructural (III), cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros; el alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' , y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades
- 10 de la presente divulgación.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural (III)

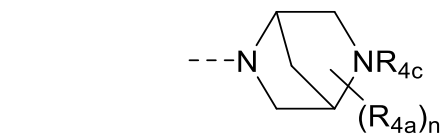
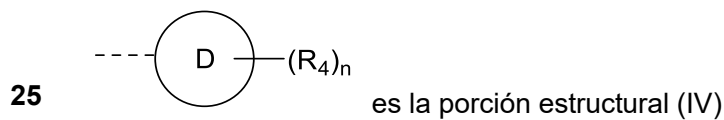


En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural (III)





En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural



(IV)

en donde

R_{4c} es hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, fenilo, fenil(C_{1-3})alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R;

35 cada R es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6

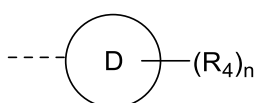
miembros, y el alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R';

5 cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, ciano, oxo, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros; el alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R', y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, o 4.

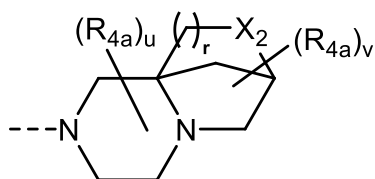
En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural

10



es la porción estructural (V)

15



(V)

en donde

20

X₂ es un átomo de carbono sustituido por uno o dos R_{4a} u -O- independientes,

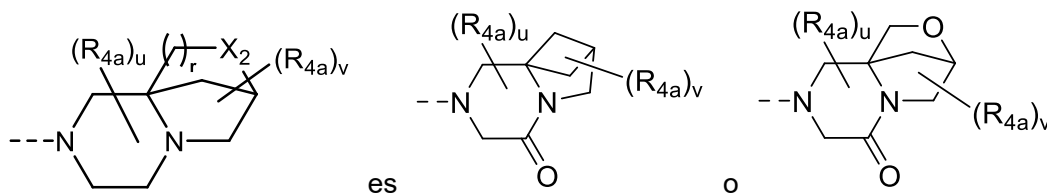
25 cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, ciano, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, o dos R_{4a} unidos al mismo átomo de carbono forman conjuntamente un grupo oxo(C=O); el alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R', y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación;

u y v se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1, 2, 3, o 4;

r se selecciona de 0 o 1.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural (V)

30

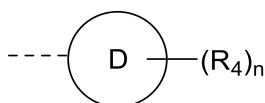


es

o

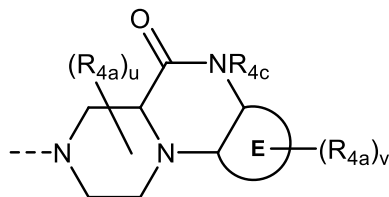
En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural

35



es la porción estructural (VI)

5



(VI)

10

en donde

el anillo E es un anillo de cicloalquilo saturado de 5 a 6 miembros, un anillo de benceno o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros;

15

cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, oxo, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros; el alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 R' , y el R' es como se define en cualquiera de las modalidades de la presente divulgación;

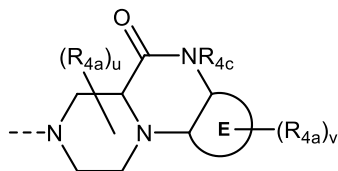
R_{4c} es hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; preferentemente, R_{4c} es hidrógeno;

20

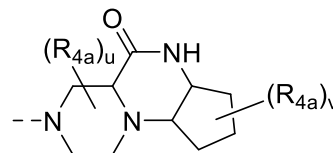
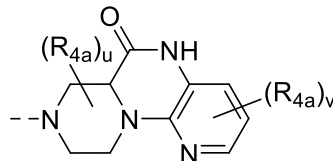
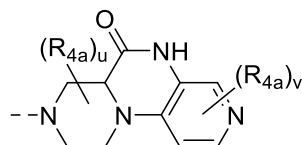
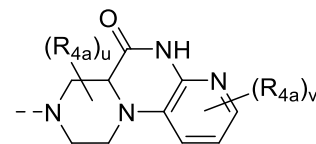
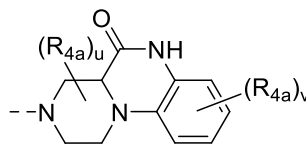
u y v son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural (VI)

25

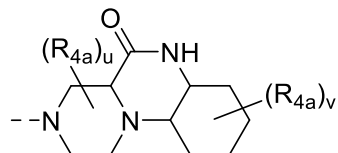


es



o

30



35

En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R_{4a} es independientemente H, =O, -F, -Cl, -Me, -i-Pr, -t-Bu, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, -COOH, -CN, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, -

CH₂OCH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₂CH₃, , , , , , , , , , , .

5 Preferiblemente, cada R_{4a} es independientemente H, =O, -F, -Me, -*i*-Pr, -*t*-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂, -

COOH, -CN, -CH₂OH, -CONH₂, -CONHCH₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -CH₂CONHCH₂CH₃, , , , .

10 En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R_{4b} es independientemente H, =O, -OCH₃, -NMe₂, -NHCOCH₃, -NHCO₂CH₃, -SO₂Me, -COOH, -CONH₂, -CONHCH₃, -

CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₃, -SO₂NHCH₃, , , , , ,

15 , , , , , ,

, , , , , , ,

20 , , , , , ,

, , , , , . Preferiblemente,

25 cada R_{4b} es independientemente H, -OCH₃, -NMe₂, -NHCOCH₃, -COOH, -CONHCH₂CH₃, -

SO₂NHCH₃, , , , , , ,

, , , , , , ,

30 , , , , , , ,

35 , , , .

10

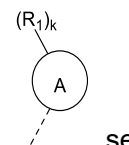


20



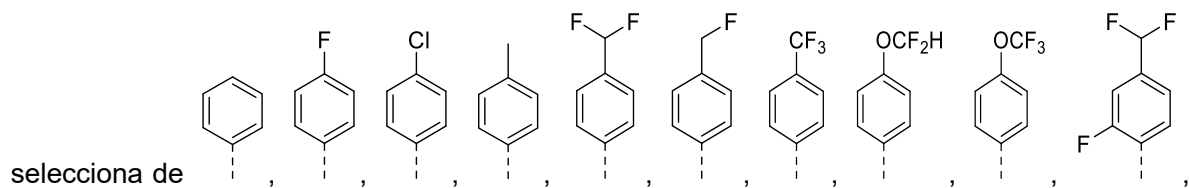
30

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural

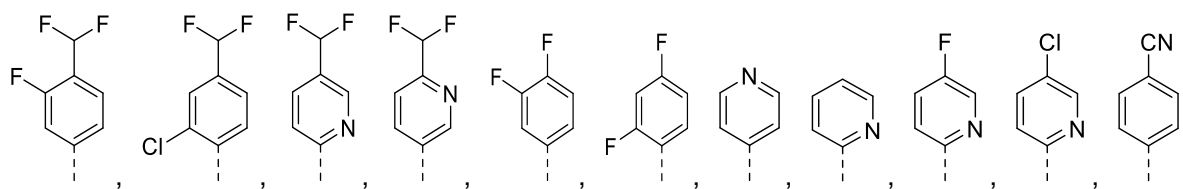


se

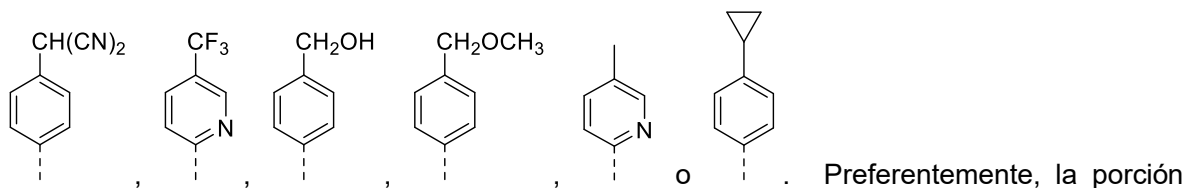
21



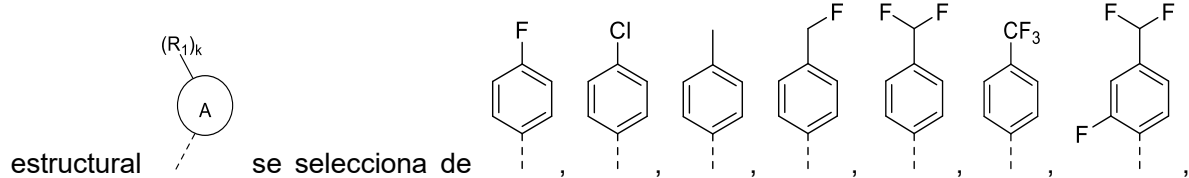
5



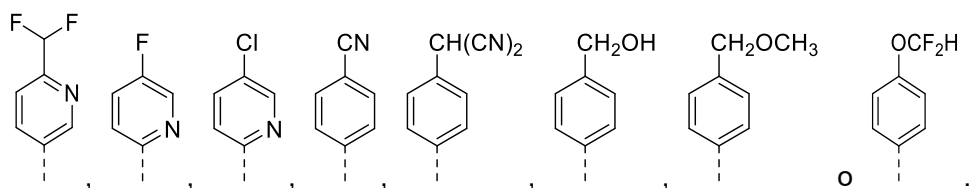
10



15

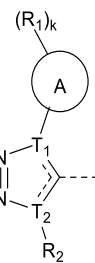


20

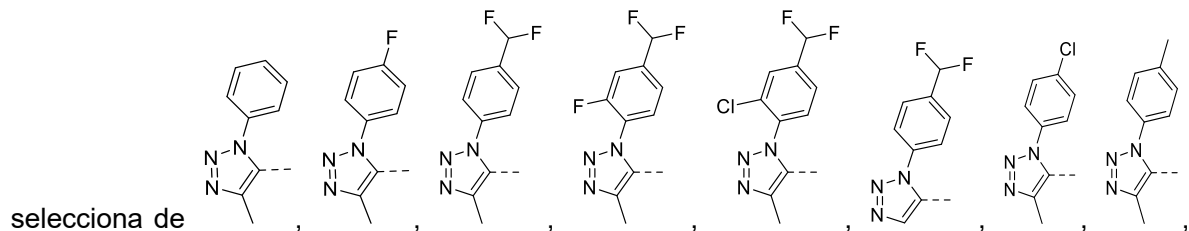


25

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural

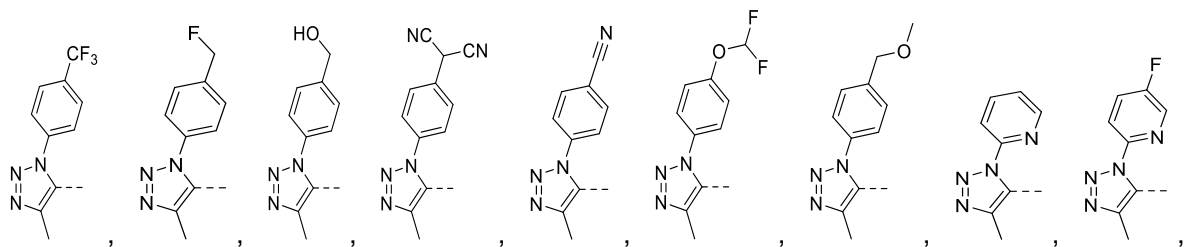


30

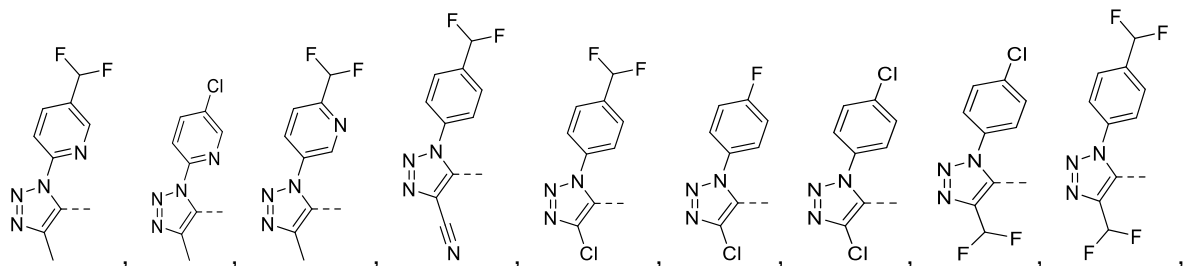


35

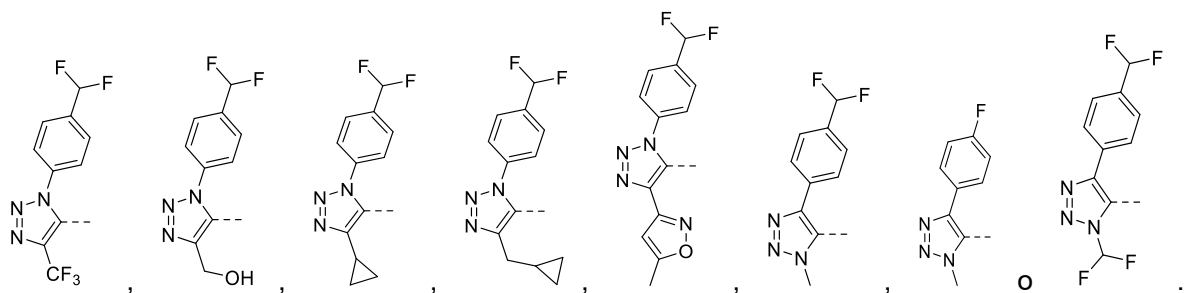
5



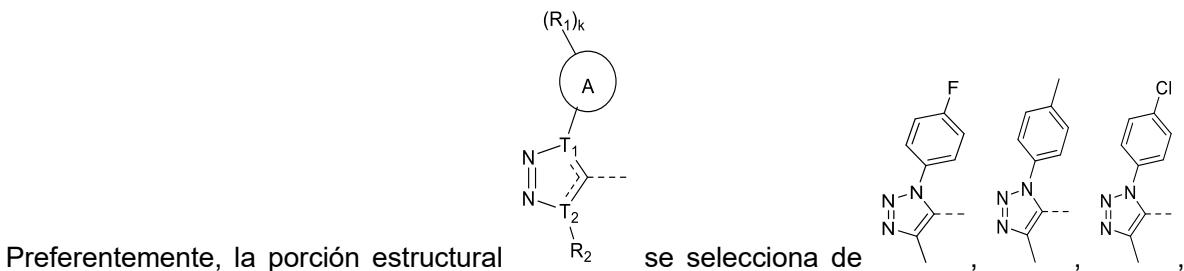
10



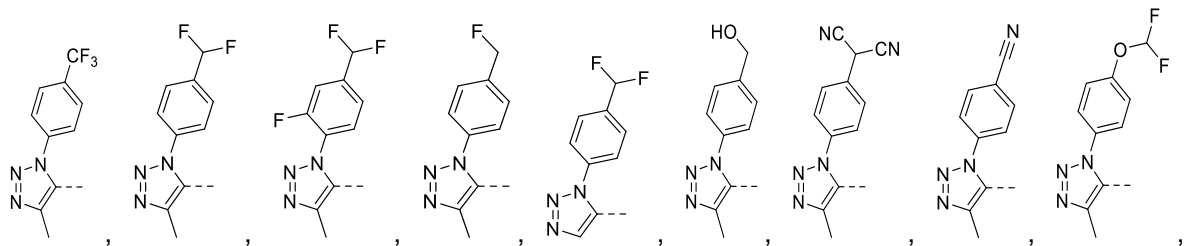
15



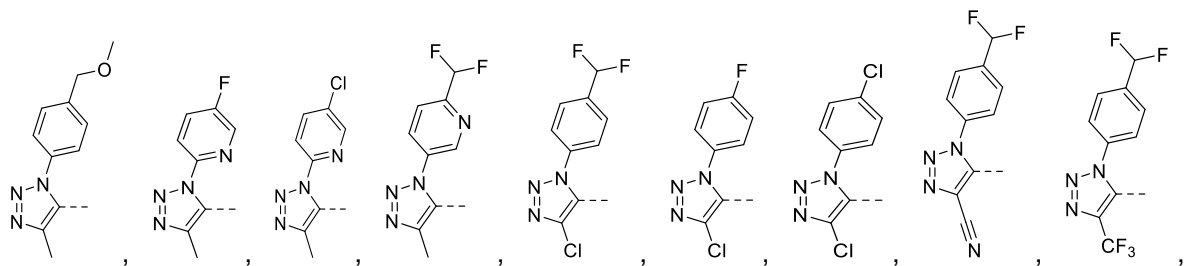
20



25

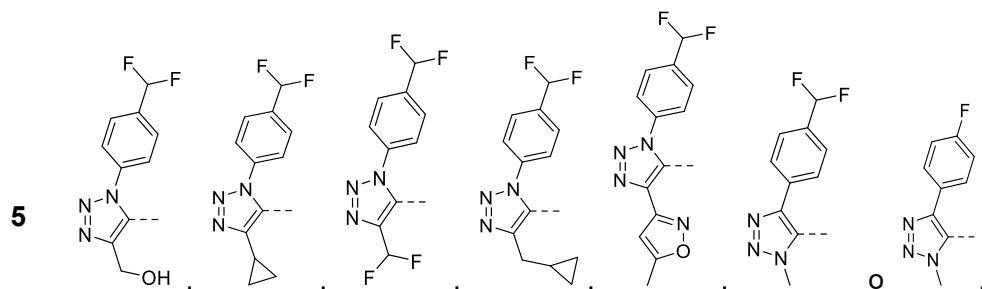


30



35

23

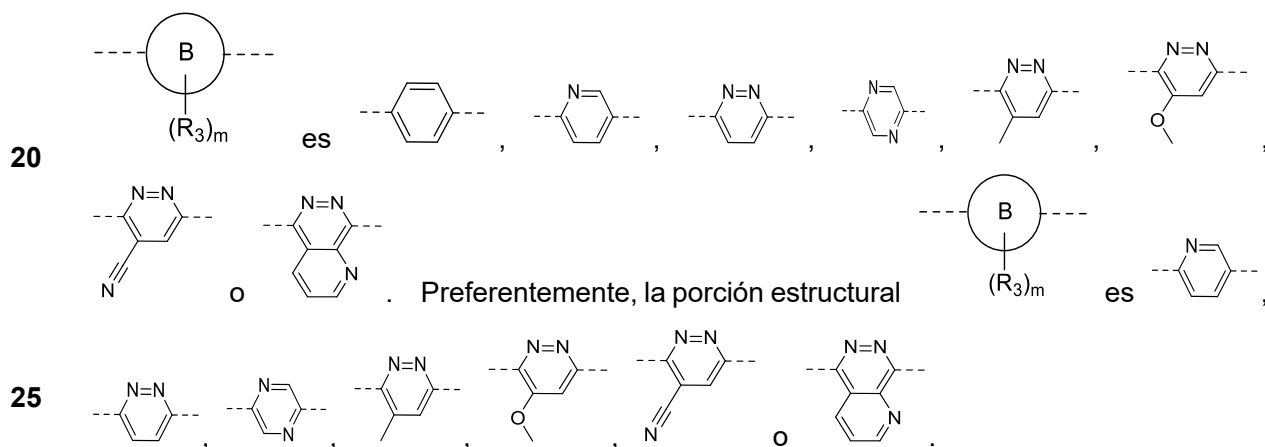


En una cierta modalidad de la presente divulgación, L es $-\text{CH}_2-\text{O}-$.

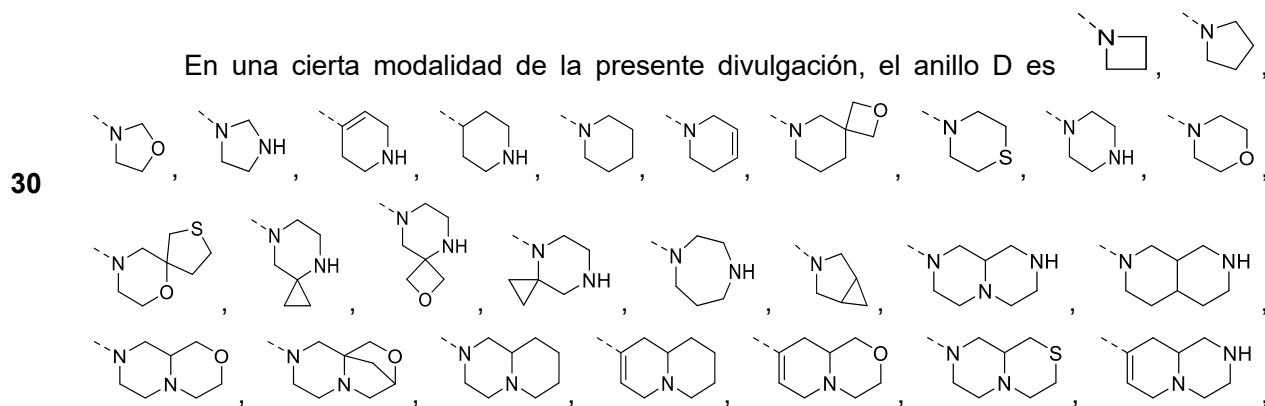
En una cierta modalidad de la presente divulgación, el anillo B es un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina o un anillo de piridopiridazina; preferentemente, el anillo B es un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina o un anillo de piridopiridazina; por ejemplo, el anillo B es un anillo de piridina, un anillo de piridazina o un anillo de piridopiridazina.

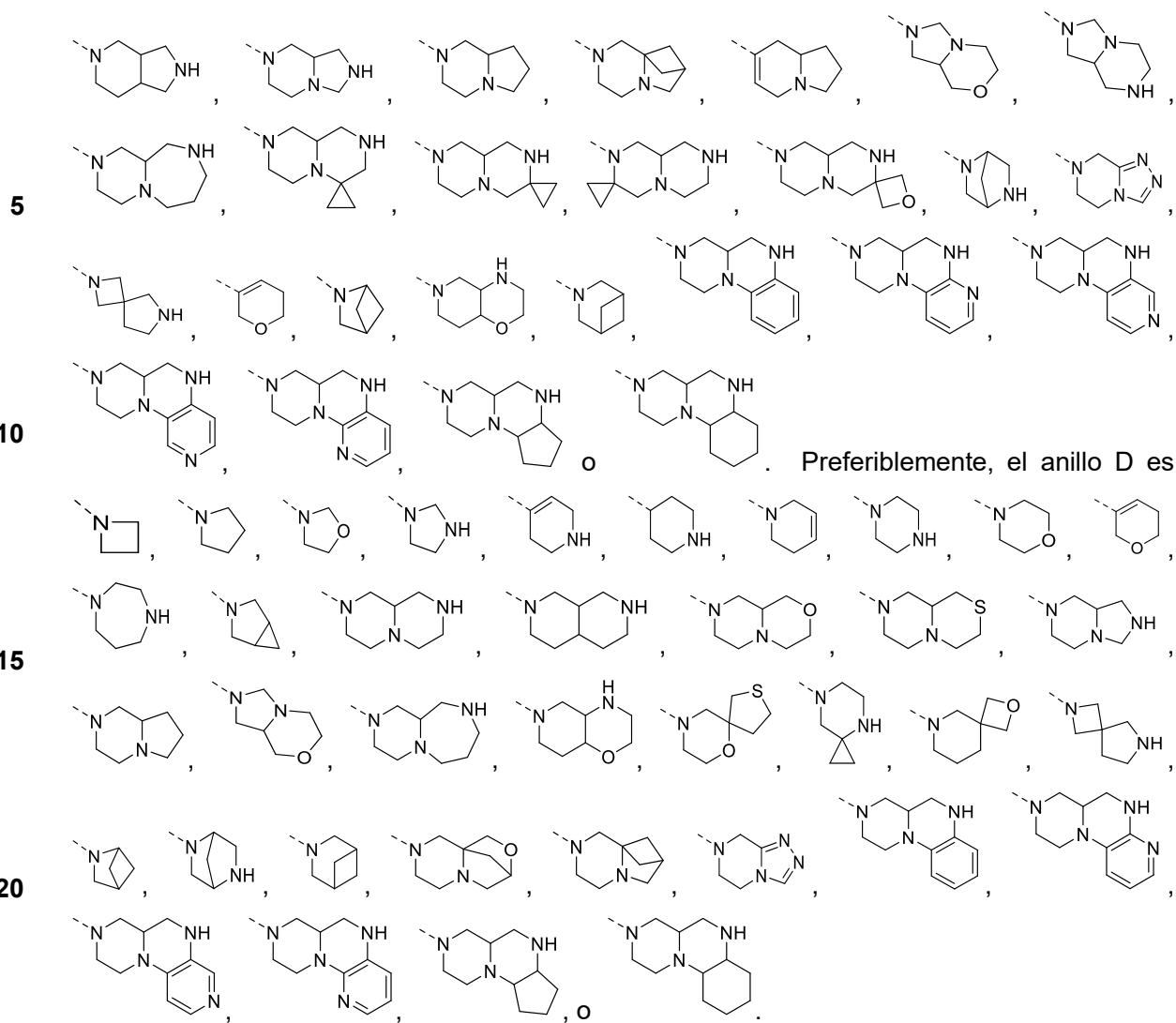
En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R_3 es independientemente H, F, Cl, CN, Me u $-\text{OCH}_3$; más preferentemente, cada R_3 es independientemente H, CN, Me u $-\text{OCH}_3$.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, la porción estructural

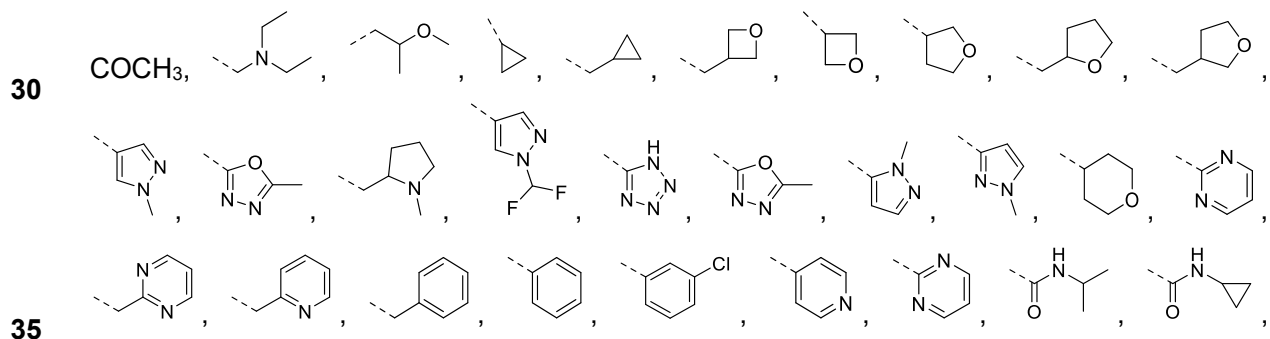


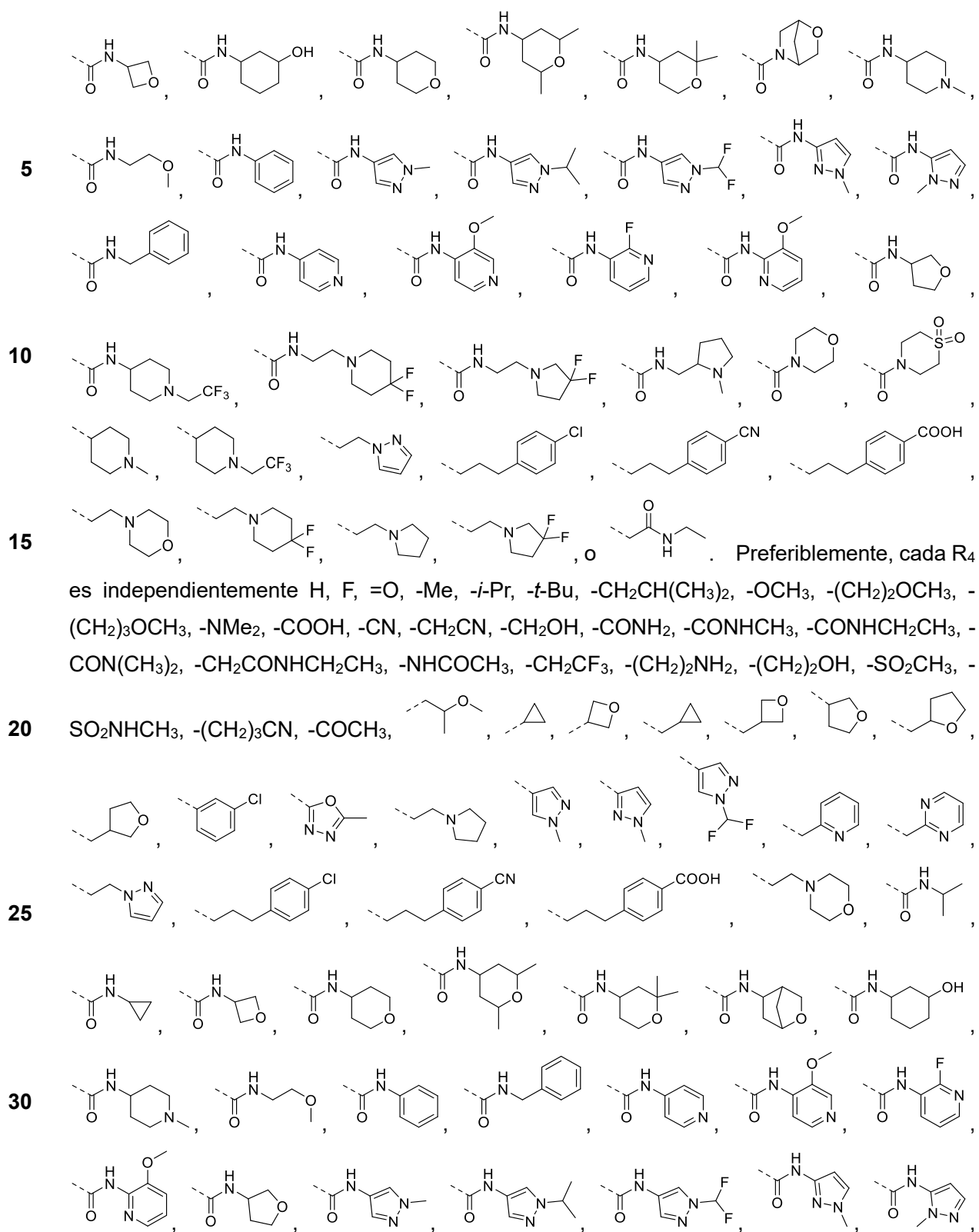
En una cierta modalidad de la presente divulgación, el anillo D es



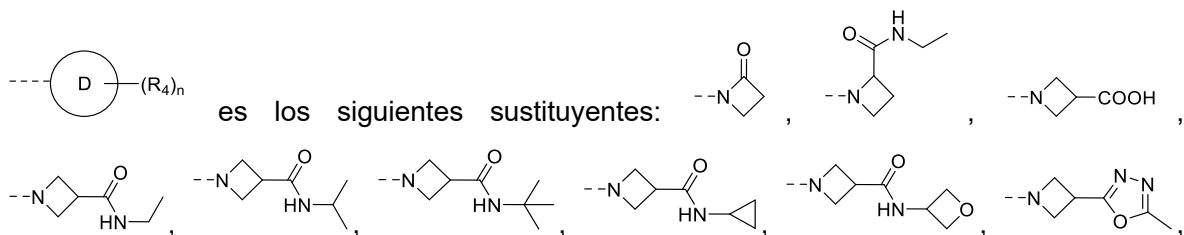


En una cierta modalidad de la presente divulgación, cada R_4 es independientemente H, F, Cl, =O, -Me, -COOH, -Et, -*i*-Pr, -*t*-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂, -CN, -CH₂CN, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -NMe₂, -NHCOCH₃, -NHCH₂CH₃, -SO₂CH₃, -SO₂Me, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₃, -SO₂NHCH₃, -COCH(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₃, -CH₂CONHCH₂CH₃, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -





5



es los siguientes sustituyentes:

CN1CCN(C)CC1C(=O)N2CCN(C)CC2, COCCNC(=O)N2CCN(C)CC2, C1CCN(C)CC1C(=O)N2CCOCC2, C1CCN(C)CC1C(=O)N2CCOC2, c1ccccc1CNc2c(=O)n3c[nH]c3n2,
COc1ccc(CNc2c(=O)n3c[nH]c3n2)cc1, c1ccc(CNc2c(=O)n3c[nH]c3n2)cc1, COc1cc(CNc2c(=O)n3c[nH]c3n2)ccn1, Fc1cc(CNc2c(=O)n3c[nH]c3n2)ccn1, COc1cc(CNc2c(=O)n3c[nH]c3n2)ccn1

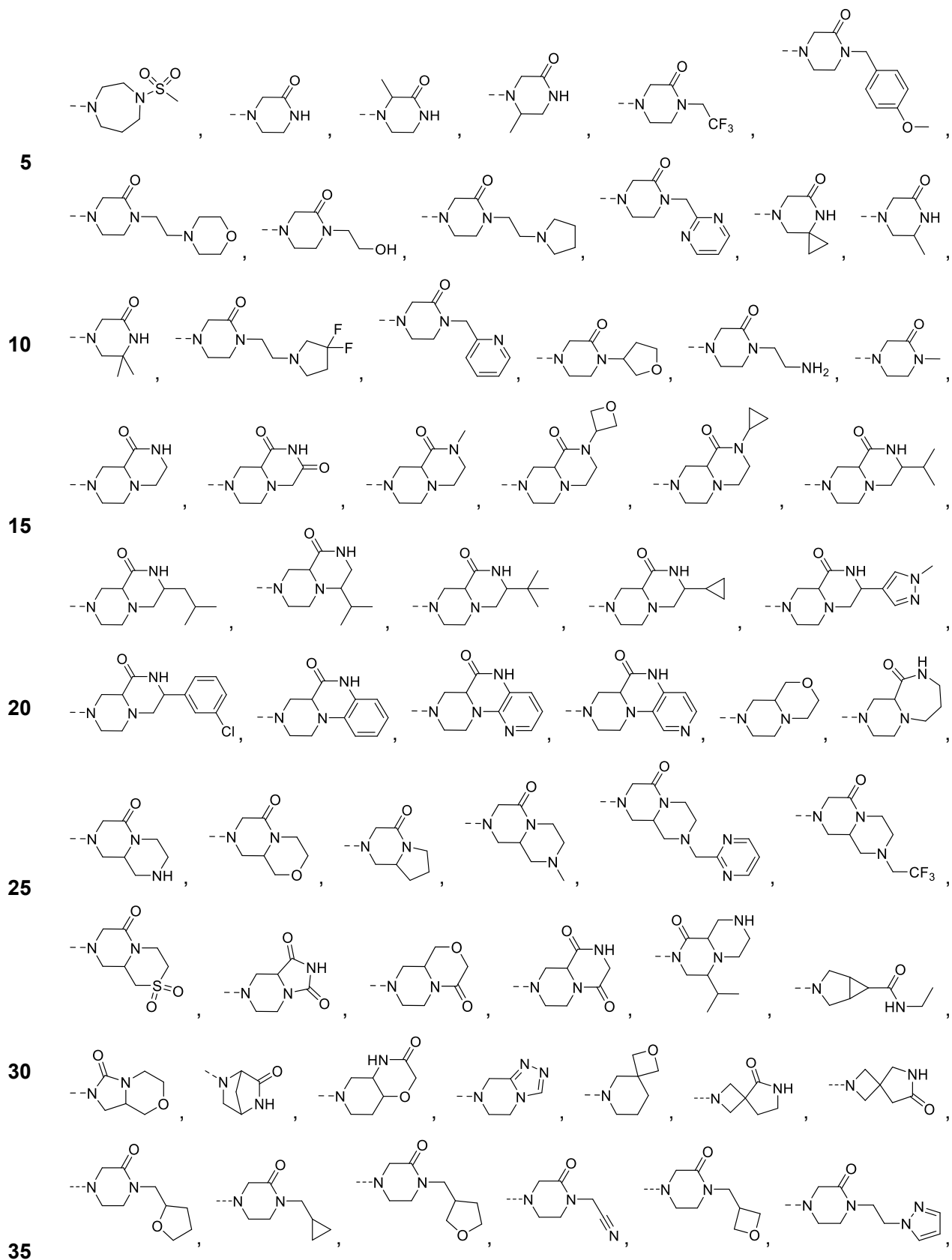




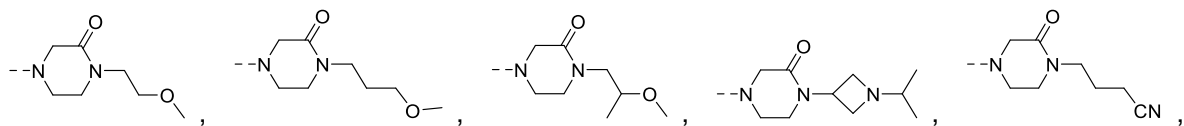

[illegible]

OC(=O)c1ccncc1
N#Cc1ccncc1
OC(=O)c1cc(=O)nc(C1)cc1
OC(=O)c1ccncc1
NC(=O)c1ccncc1
CN(C)C(=O)c1ccncc1
NC(=O)c1ccncc1

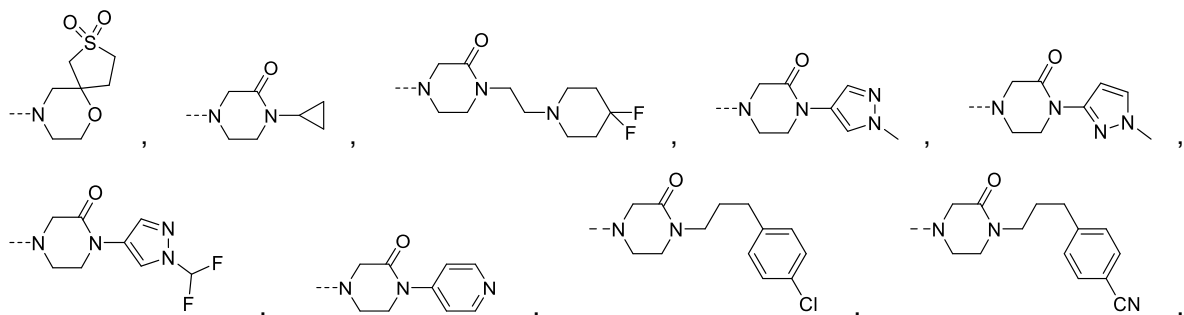




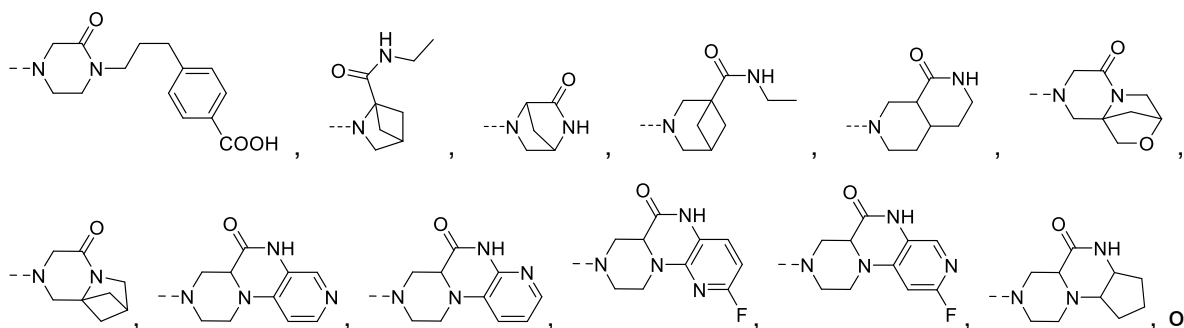
5



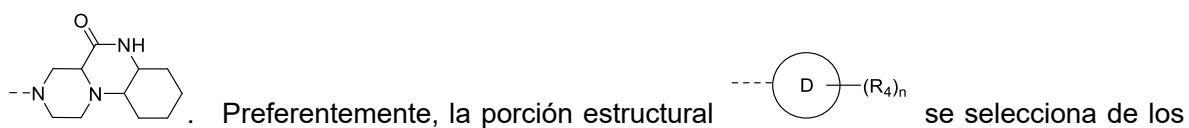
10



15

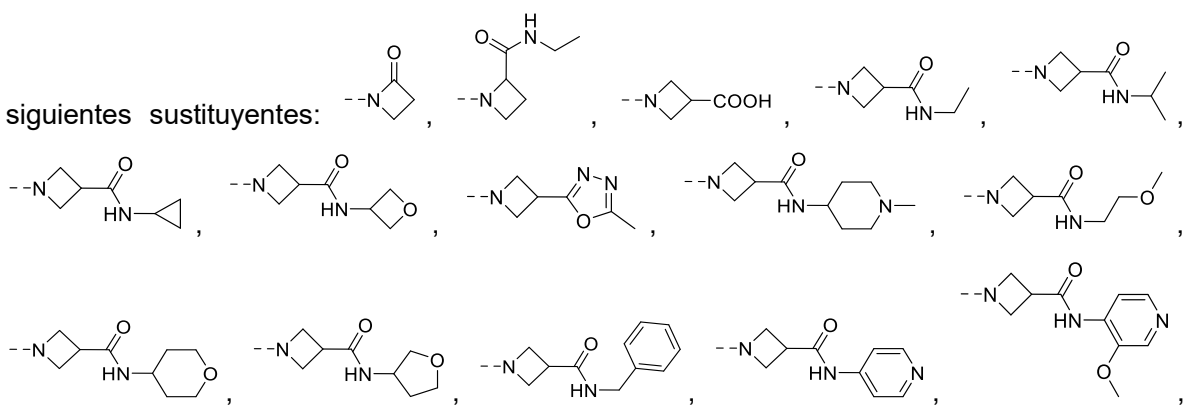


20

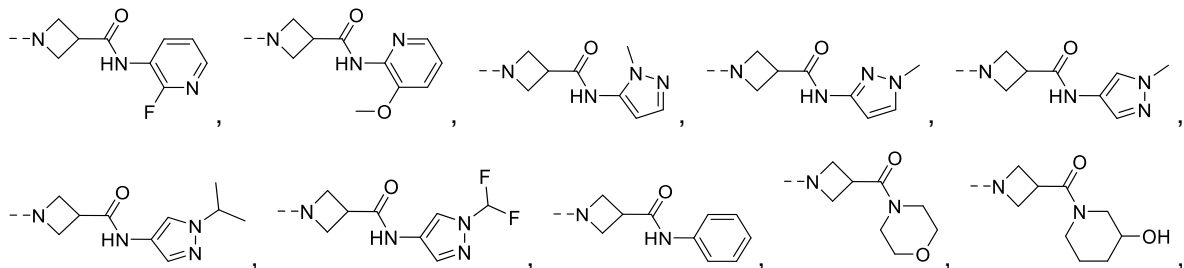


siguientes sustituyentes:

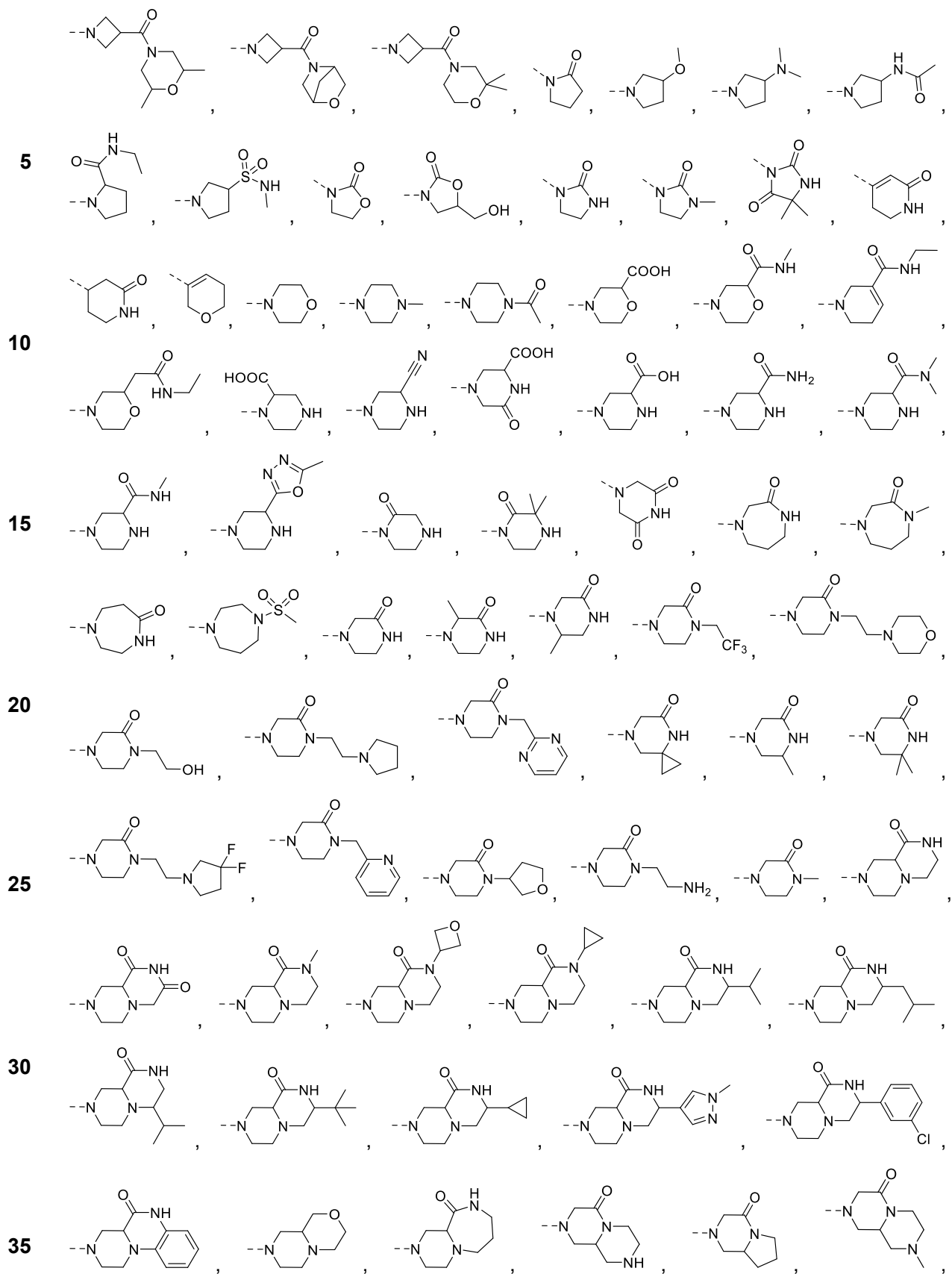
25



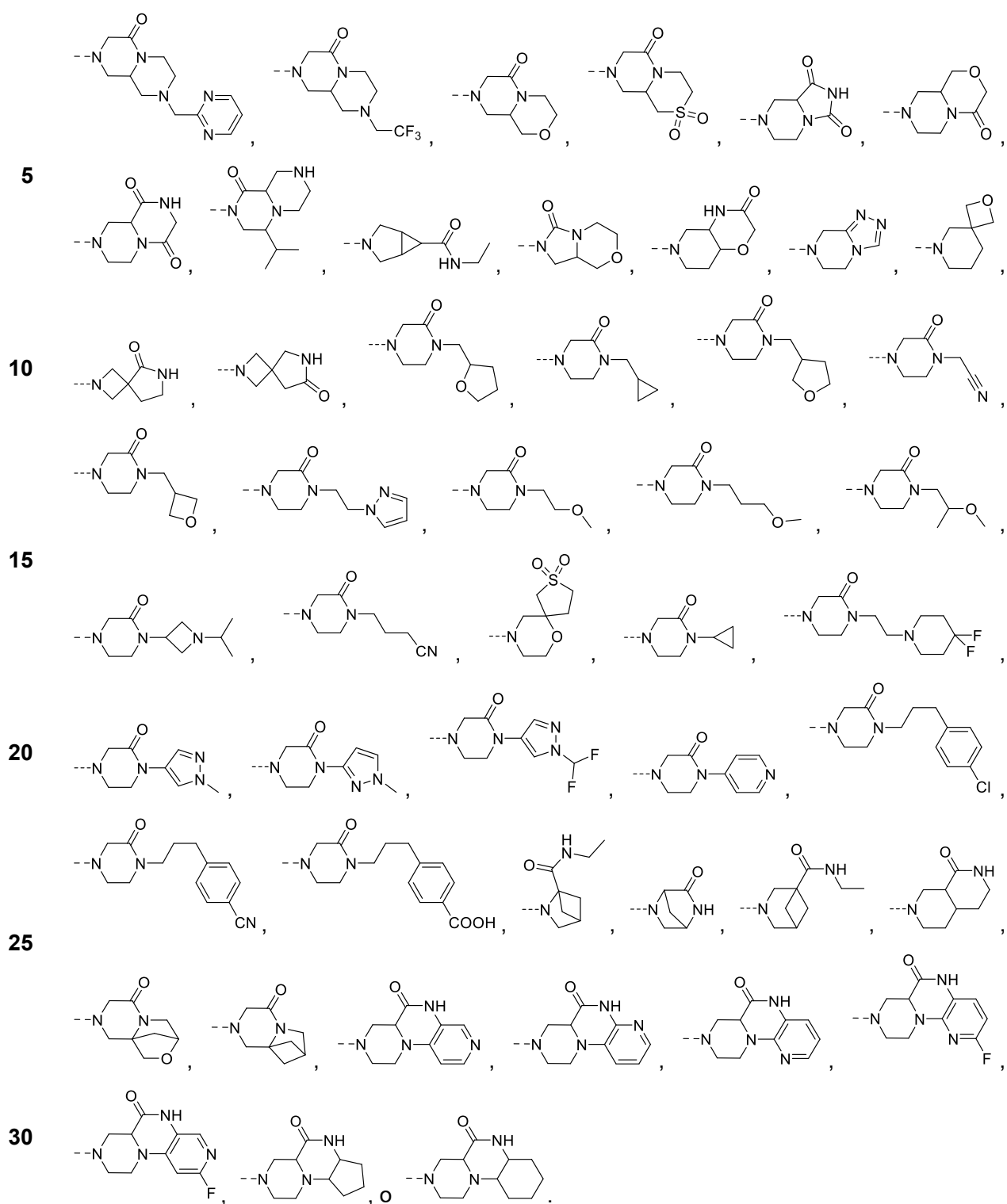
30



35



30

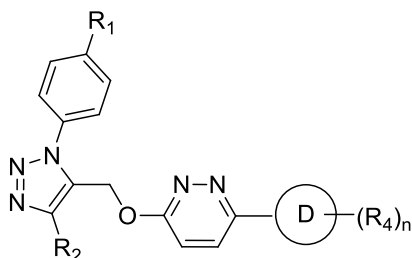


En una cierta modalidad de la presente divulgación, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula I-A:

35

31

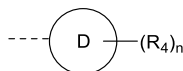
5



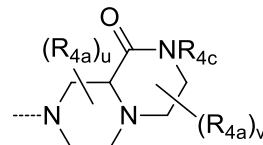
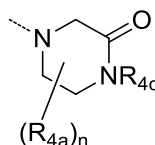
(I-A)

10

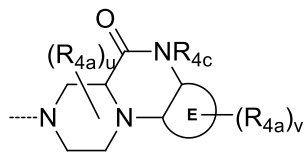
en donde



es



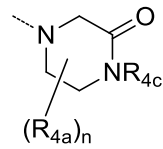
, o



15

R_1 , R_2 , R_{4a} , R_{4c} , u , v , n y el anillo E son como se definen en cualquier modalidad de la presente divulgación.

20

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en , R_{4c} es hidrógeno, alquilo de C_{1-3} , cicloalquilo de C_{3-6} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

25

en R_{4c} , el alquilo de C_{1-3} se sustituye opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente: halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquilamino de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido por 1 a 3 halógenos;

en R_{4c} , el heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 grupos alquilo de C_{1-3} ;

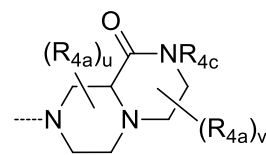
30

en R_{4c} , el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente: alquilo de C_{1-3} o haloalquilo de C_{1-3} ;

en R_{4c} , el heteroaril(C_{1-3})alquilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente: halógeno, ciano o alcoxi de C_{1-3} .

35

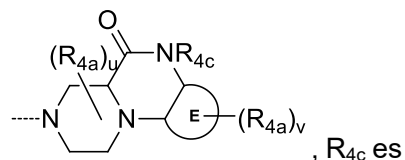
En una cierta modalidad de la presente divulgación, en

, R_{4c} es

hidrógeno, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros.

5

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en



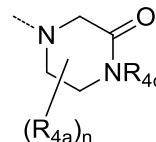
, R_{4c} es

hidrógeno.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, R_{4c} es hidrógeno.

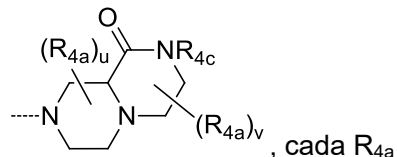
10

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en (R_{4a})_n, cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, oxo, alquilo de C₁₋₃ o COOH, y n es 0, 1 o 2. Preferentemente, n es 0.



15

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en (R_{4a})_u, cada R_{4a} es independientemente hidrógeno, oxo, alquilo de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;



en R_{4a}, el alquilo de C₁₋₃ se sustituye opcionalmente por 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₃;

20

en R_{4a}, el heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituye opcionalmente por 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₃;

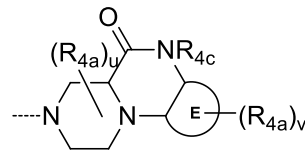
en R_{4a}, el fenilo se sustituye opcionalmente por 1 a 3 halógenos;

u es 0;

v es 0 o 1. Preferentemente, R_{4a} es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el alquilo de C₁₋₃ se

25

sustituye opcionalmente por 1 a 3 grupos alquilo de C₁₋₃.



30

En una cierta modalidad de la presente divulgación, en (R_{4a})_u, cada R_{4a} es independientemente hidrógeno o halógeno; u es 0 y v es 0 o 1. Preferiblemente, u es 0, y v es 0.

En una cierta modalidad de la presente divulgación, el compuesto de la fórmula I se selecciona de los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
---------	------------	---------	------------

35

5

10

15

20

25

30

1		109	
2		110	
3		111	
4		112	
5		113	
6		114	
7		115	

35

5

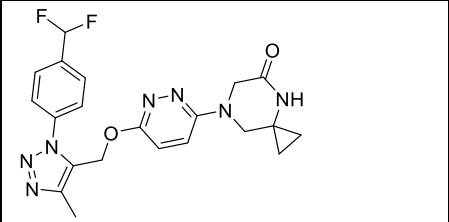
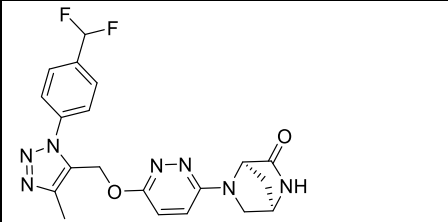
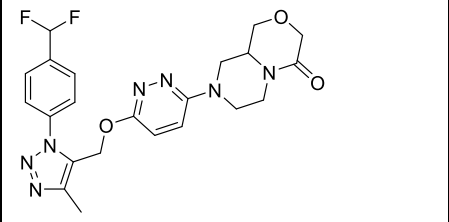
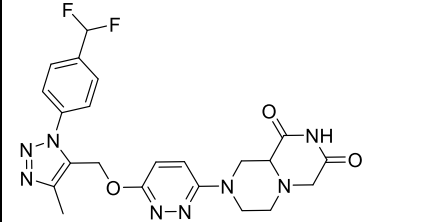
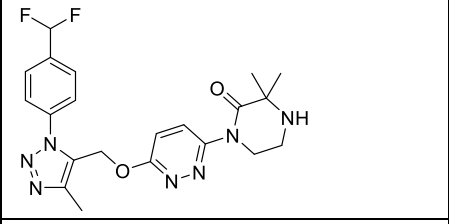
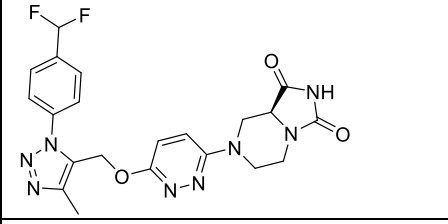
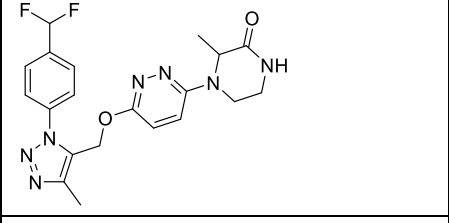
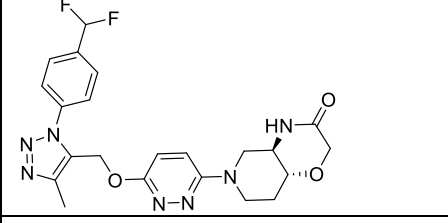
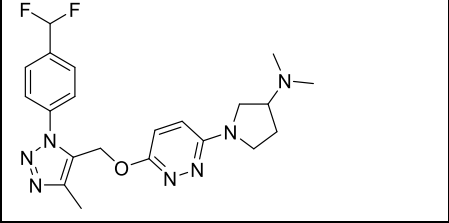
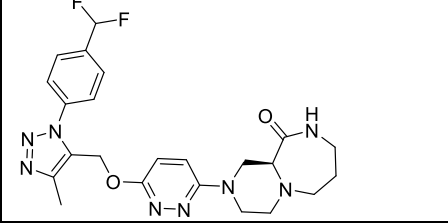
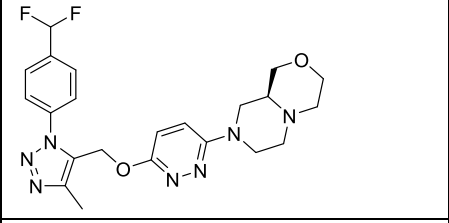
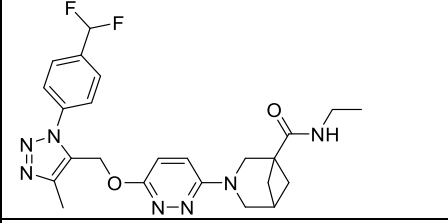
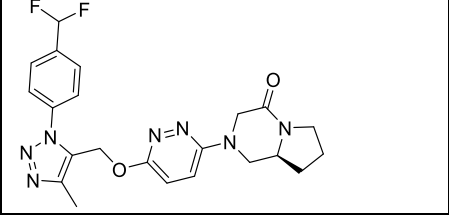
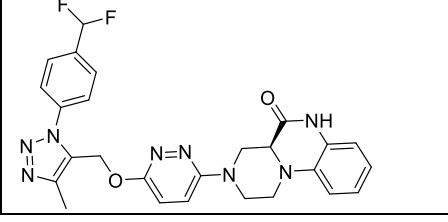
10

15

20

25

30

8		116	
9		117	
10		118	
11		119	
12		120	
13		121	
14		122	

35

5

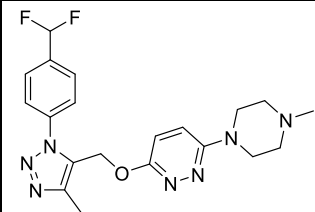
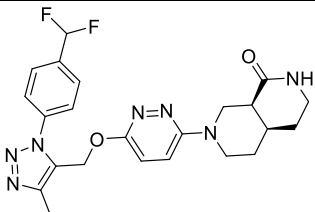
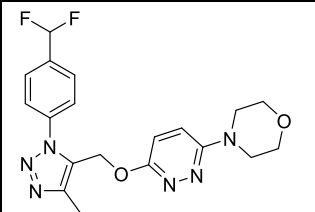
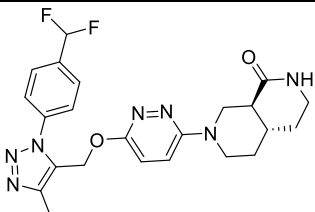
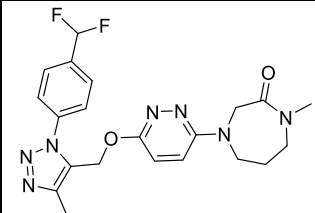
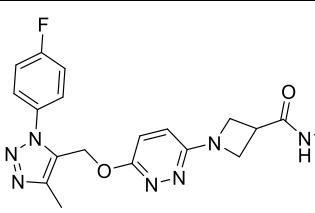
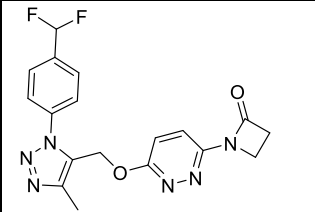
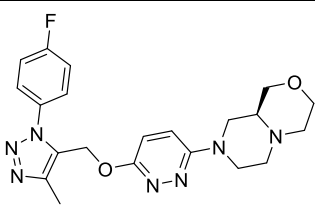
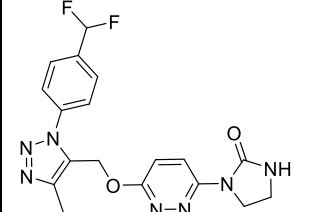
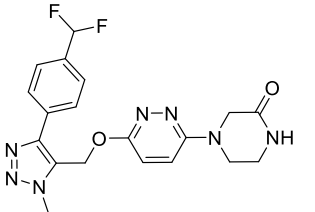
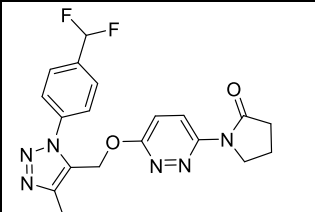
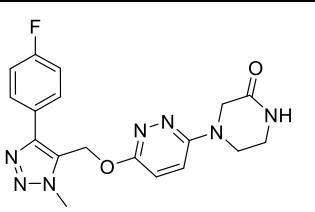
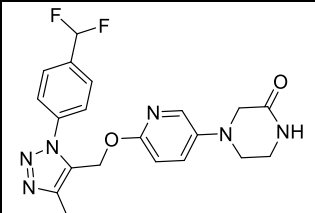
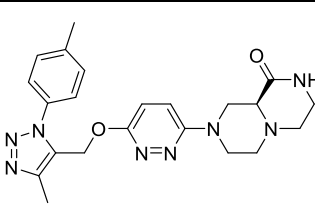
10

15

20

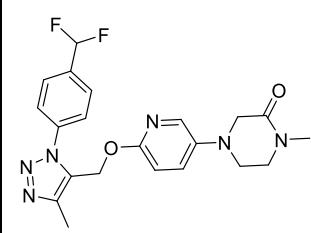
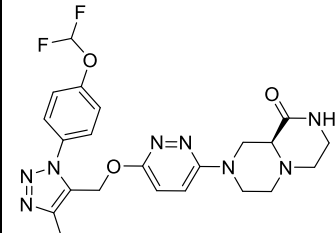
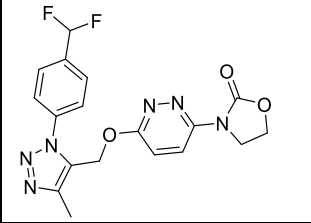
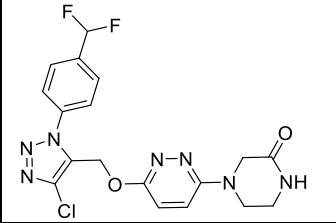
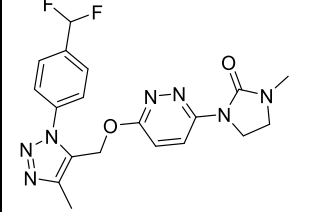
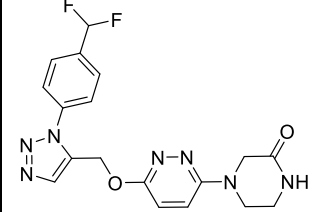
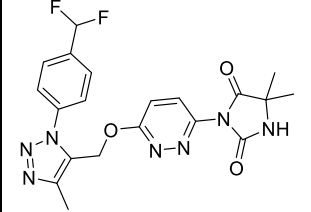
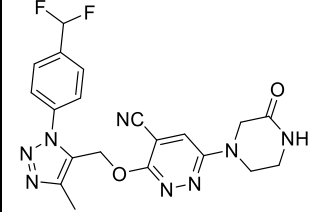
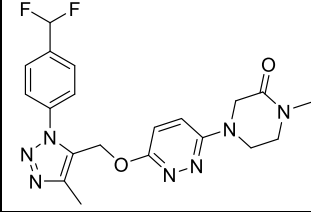
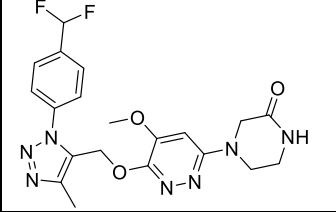
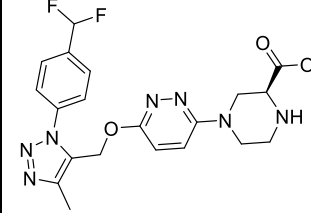
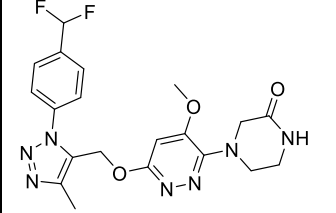
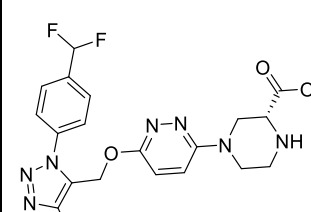
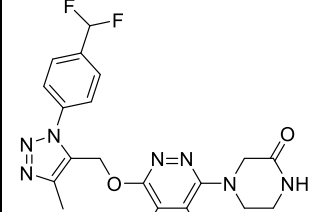
25

30

15		123	
16		124	
17		125	
18		126	
19		127	
20		128	
21		129	

35

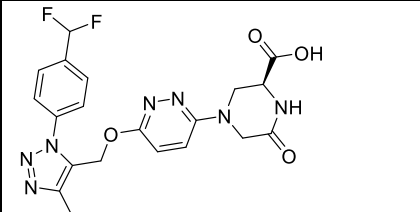
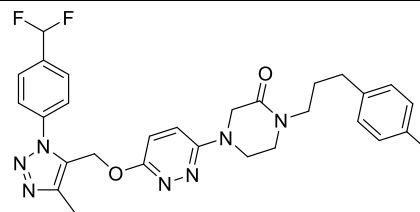
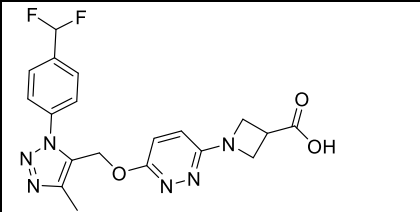
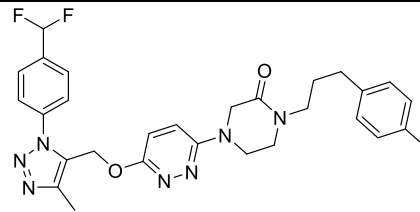
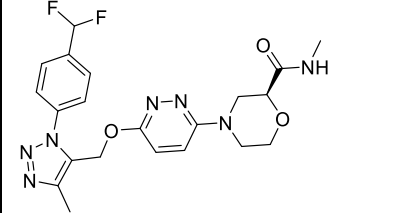
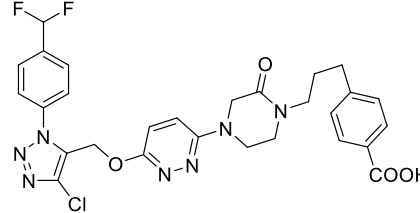
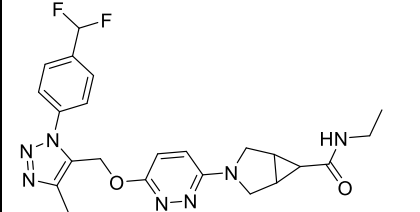
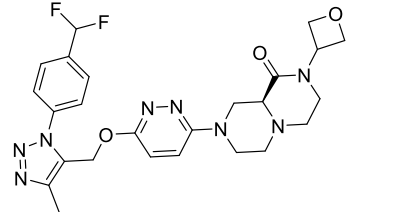
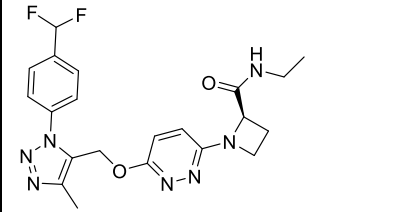
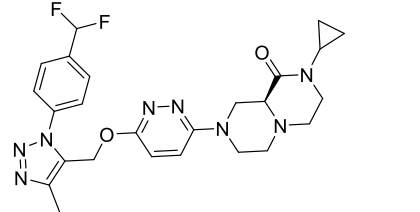
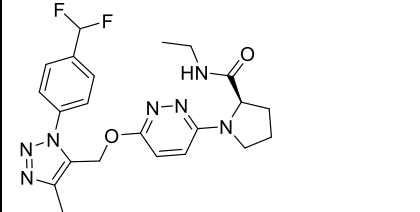
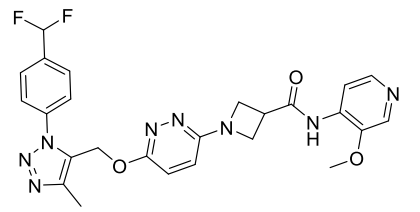
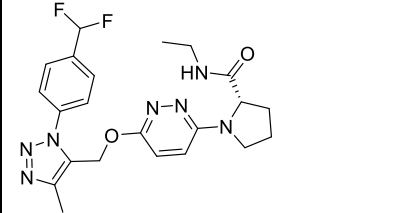
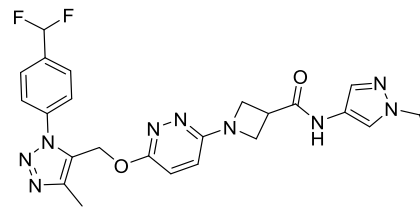
5

22		130	
23		131	
24		132	
25		133	
26		134	
27		135	
28		136	

35

5 29		137	
10 30		138	
15 31		139	
20 32		140	
25 33		141	
30 34		142	
35 35		143	

5

36		144	
37		145	
38		146	
39		147	
40		148	
41		149	
42		150	

35

5

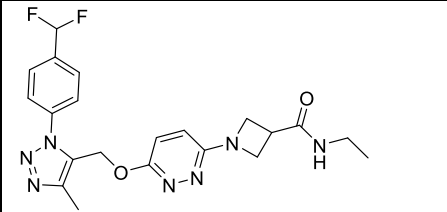
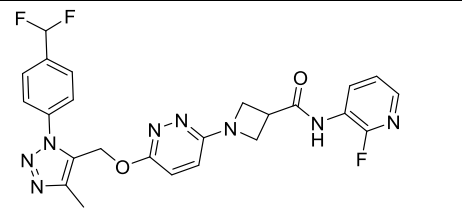
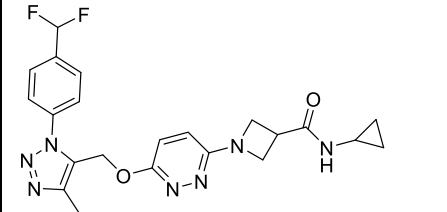
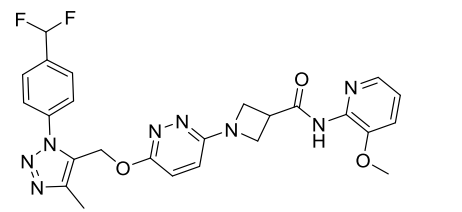
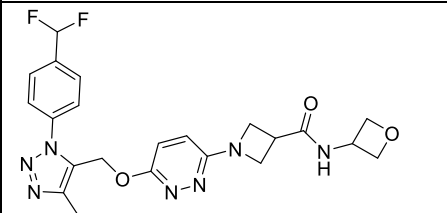
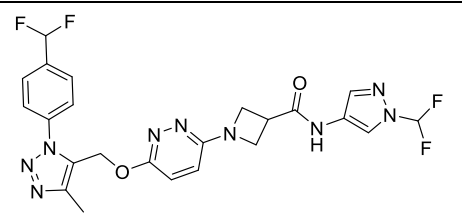
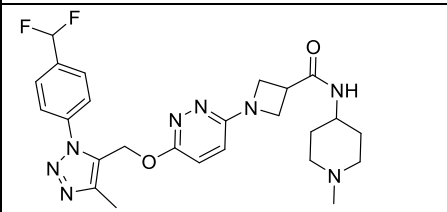
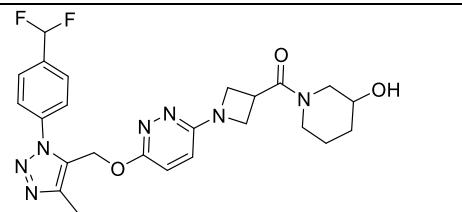
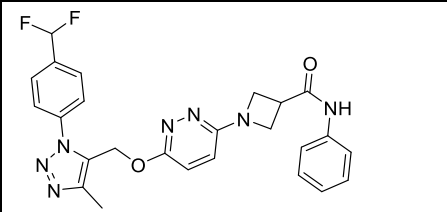
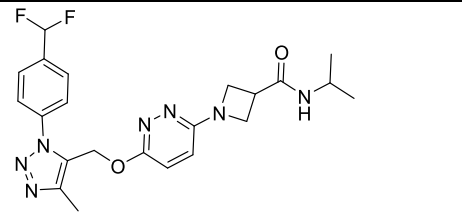
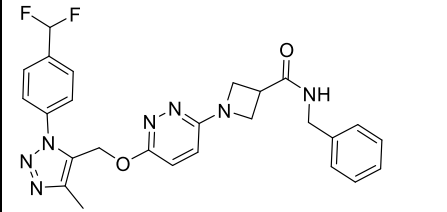
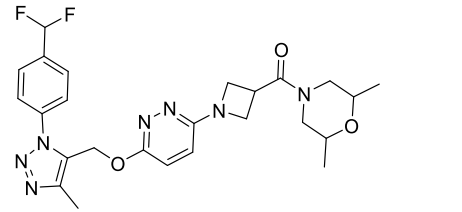
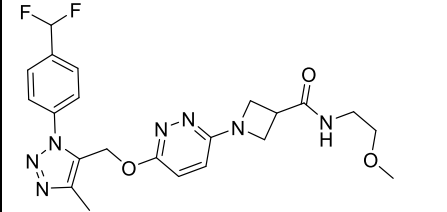
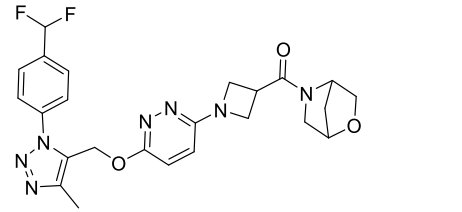
10

15

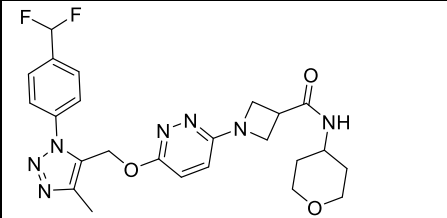
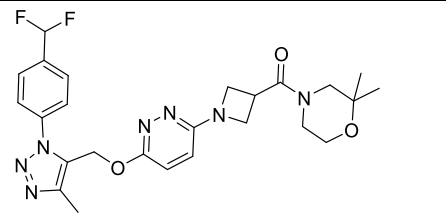
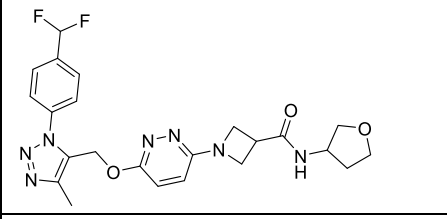
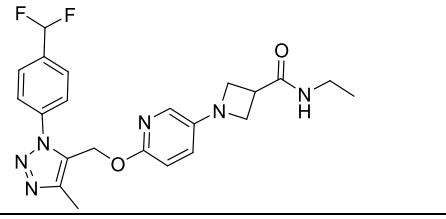
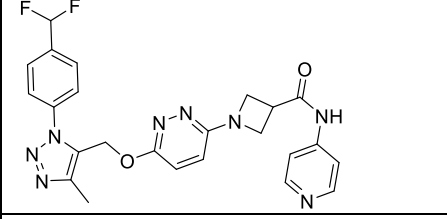
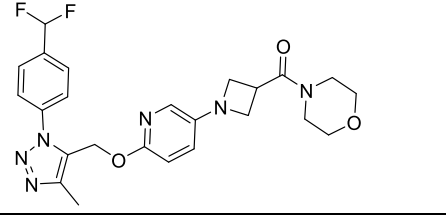
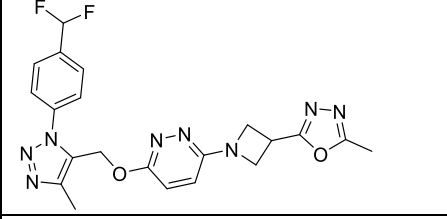
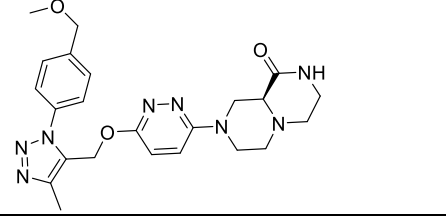
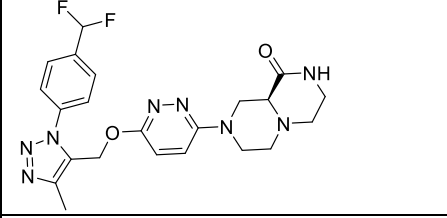
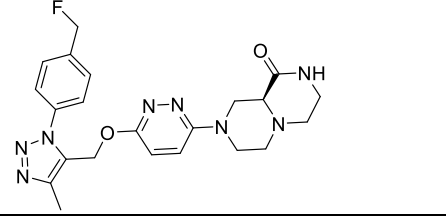
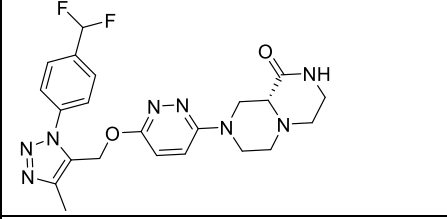
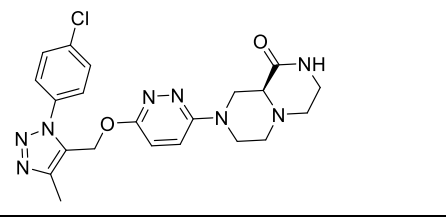
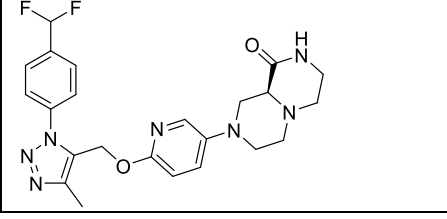
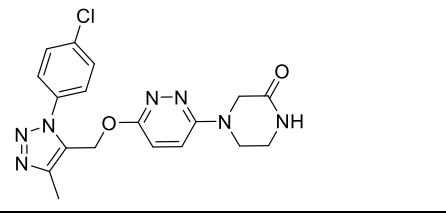
20

25

30

43		151	
44		152	
45		153	
46		154	
47		155	
48		156	
49		157	

35

5	50		158	
	51		159	
	52		160	
10	53		161	
	54		162	
	55		163	
15	56		164	

5

10

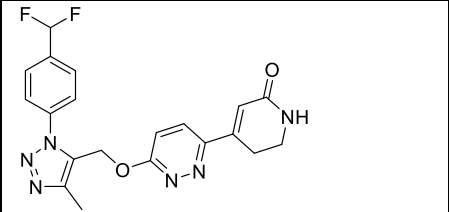
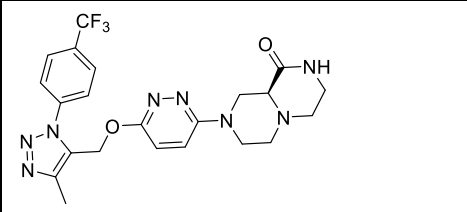
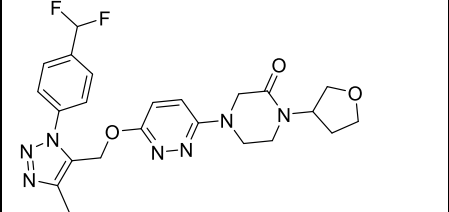
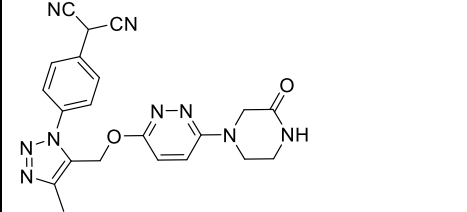
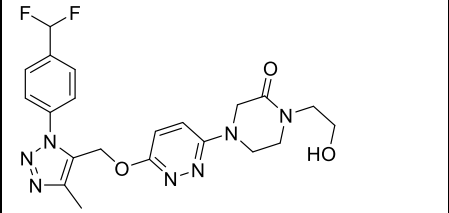
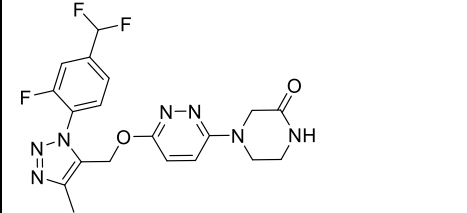
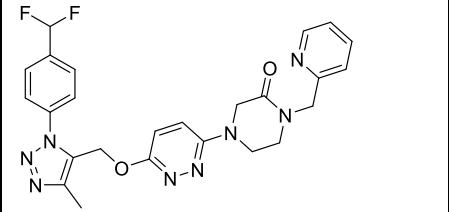
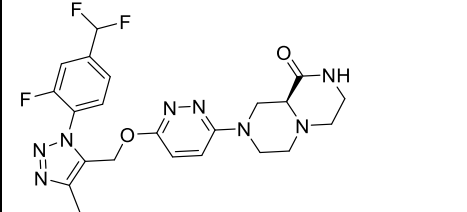
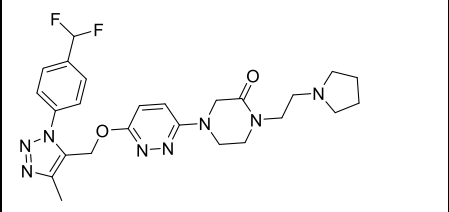
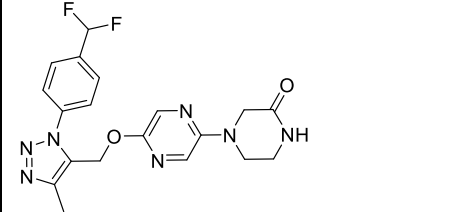
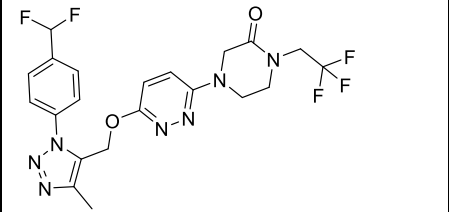
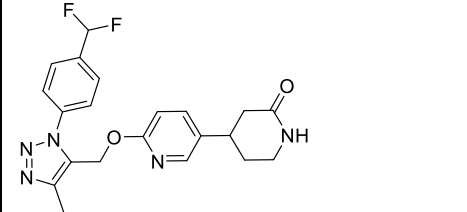
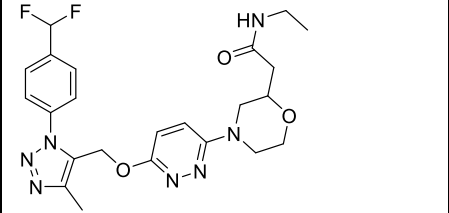
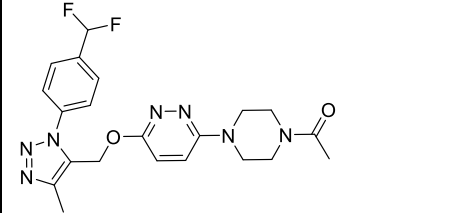
15

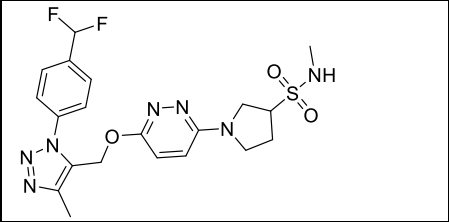
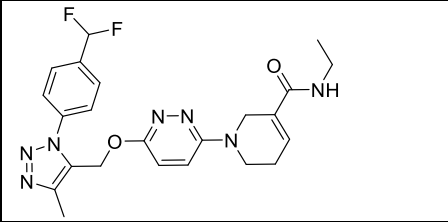
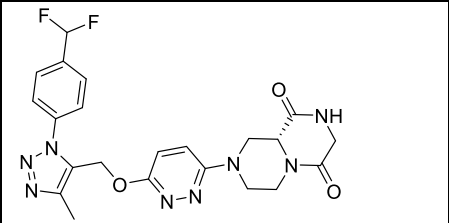
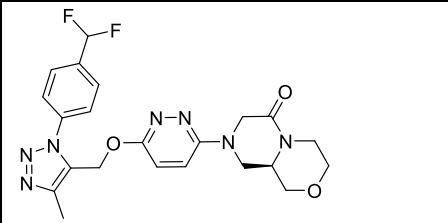
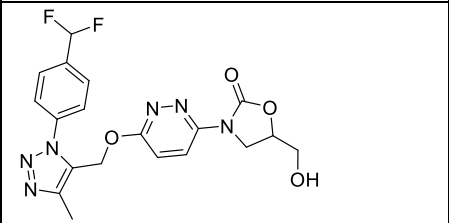
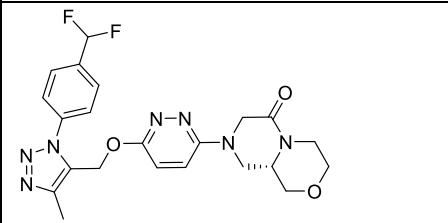
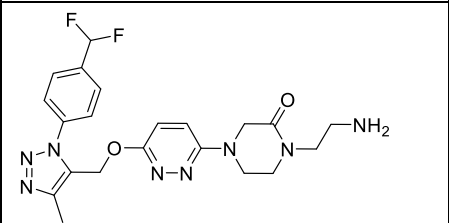
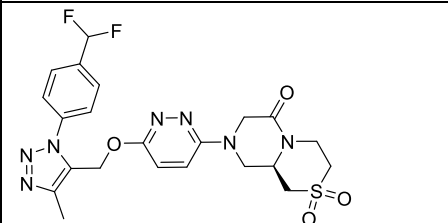
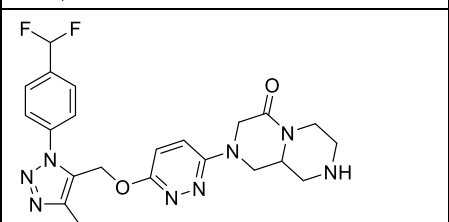
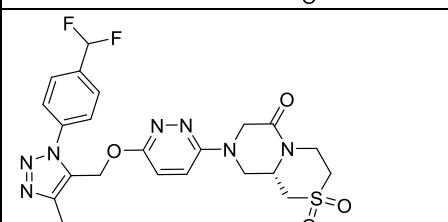
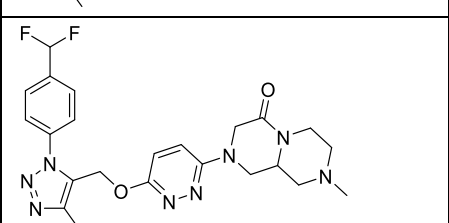
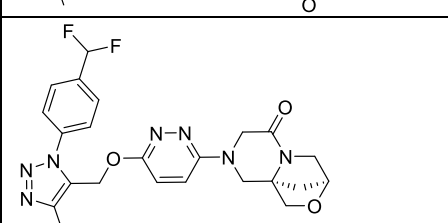
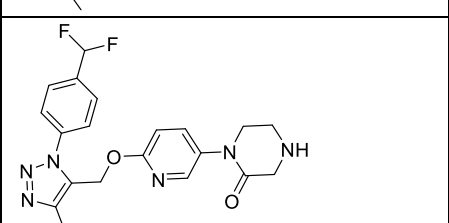
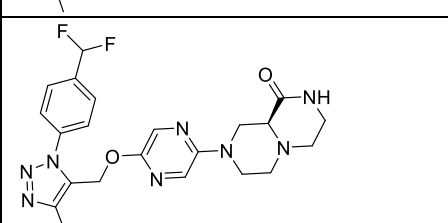
20

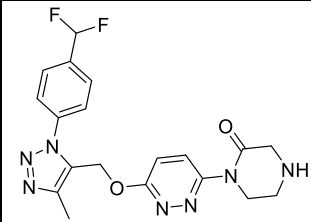
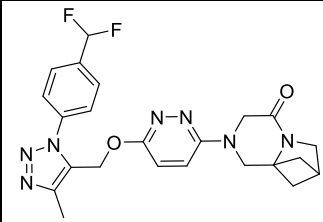
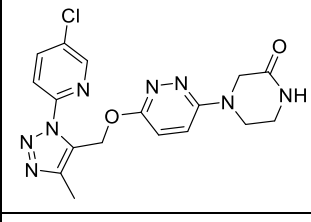
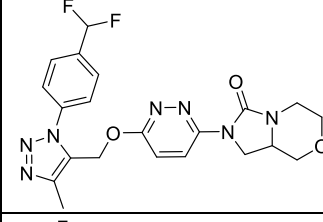
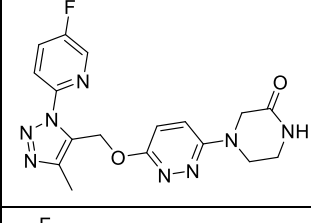
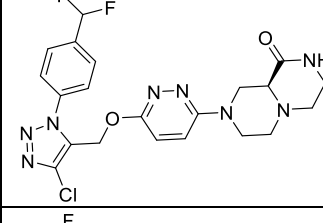
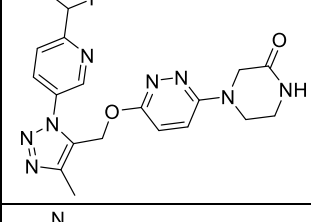
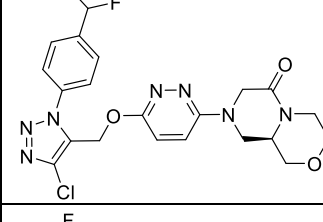
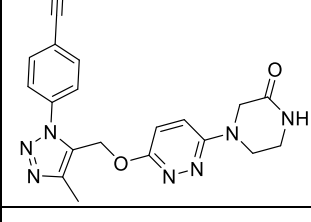
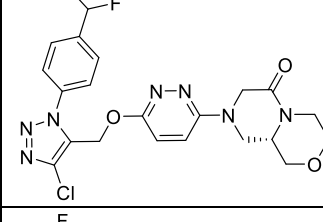
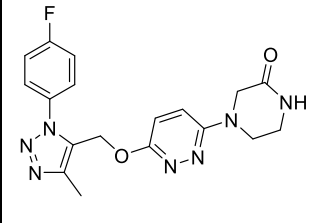
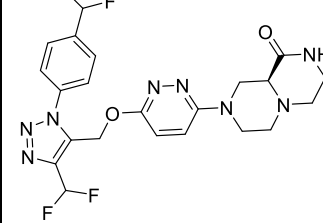
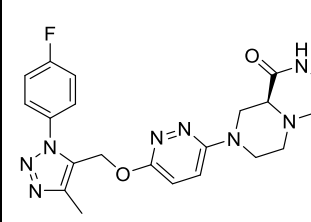
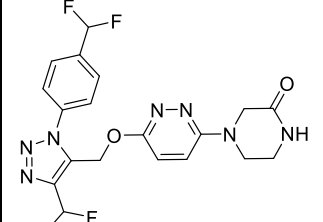
25

30

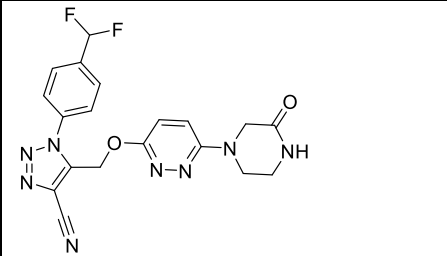
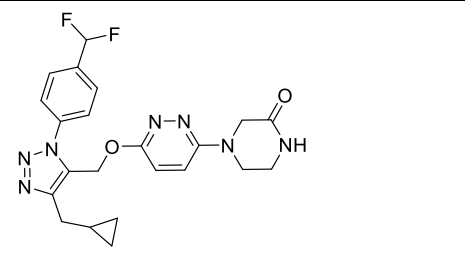
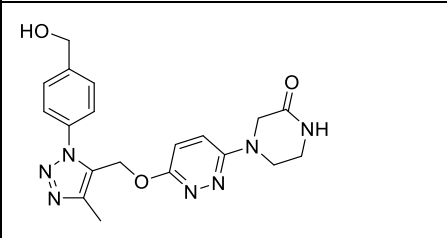
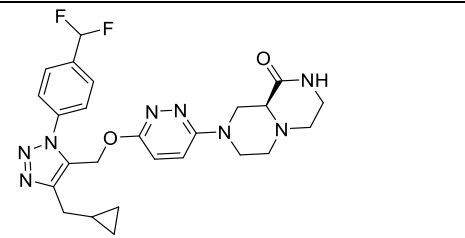
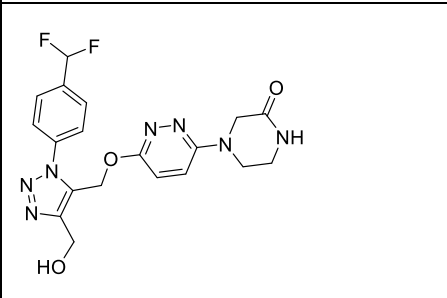
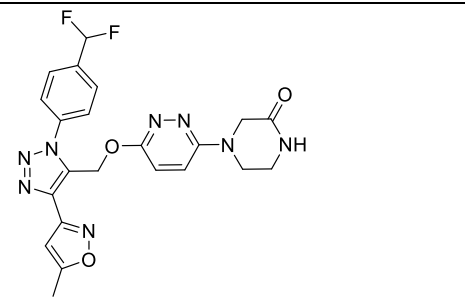
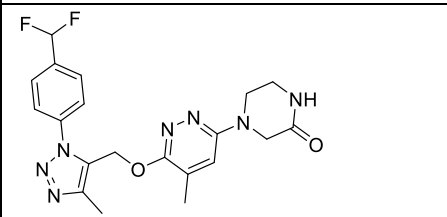
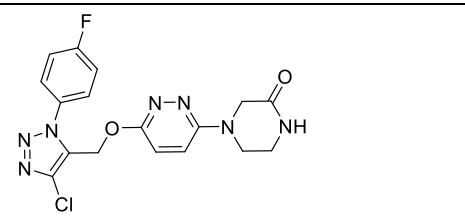
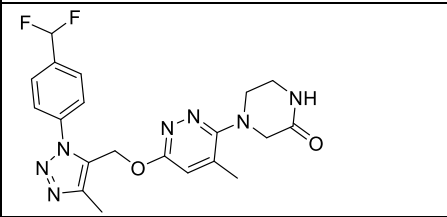
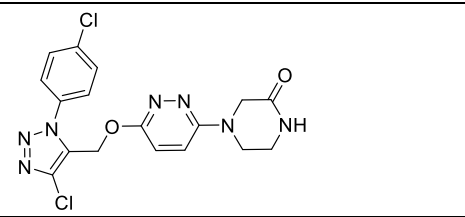
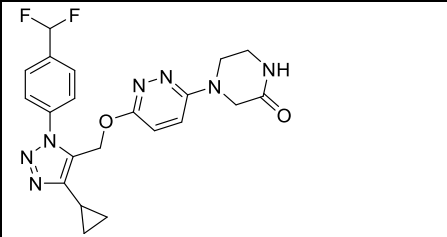
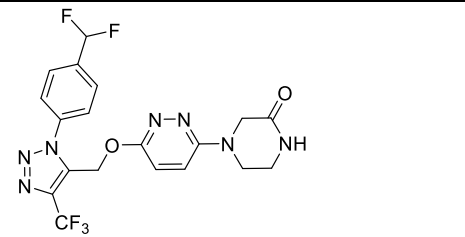
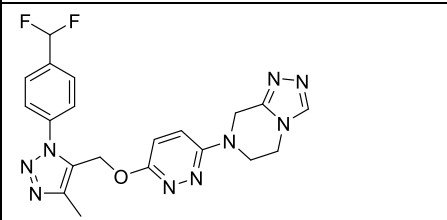
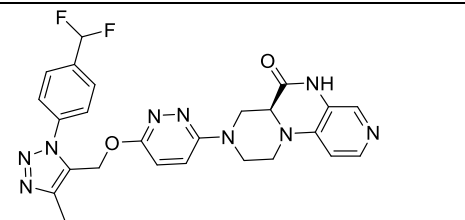
35

57		165	
58		166	
59		167	
60		168	
61		169	
62		170	
63		171	

5	64		172	
	65		173	
	66		174	
10	67		175	
	68		176	
	69		177	
15	70		178	

5	71		179	
	72		180	
	73		181	
10	74		182	
	75		183	
	76		184	
15	77		185	

5

78		186	
79		187	
80		188	
81		189	
82		190	
83		191	
84		192	

10

15

20

25

30

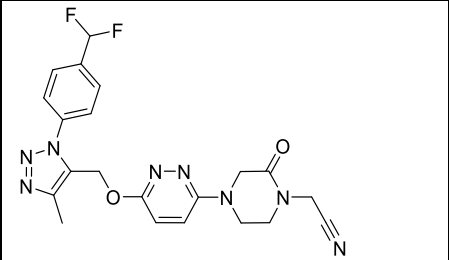
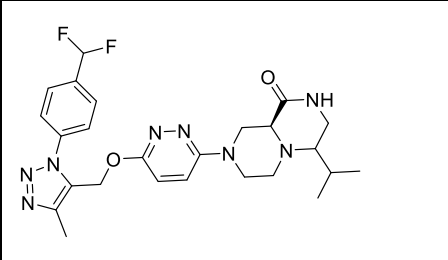
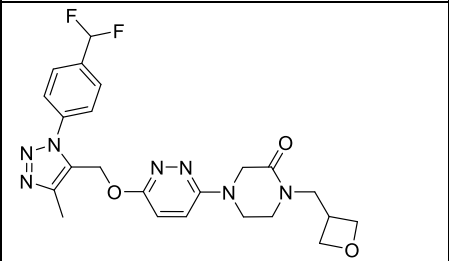
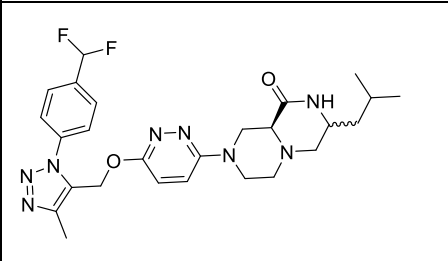
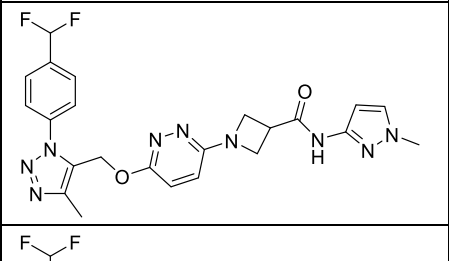
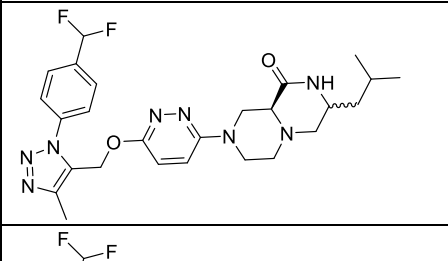
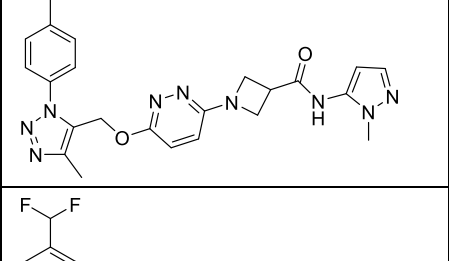
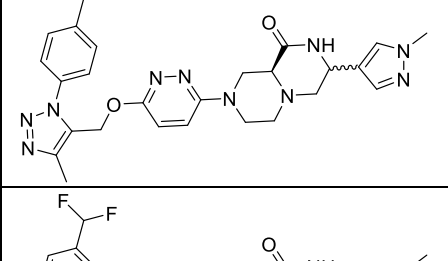
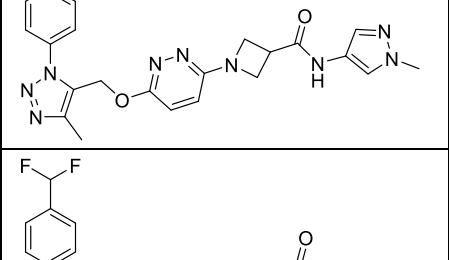
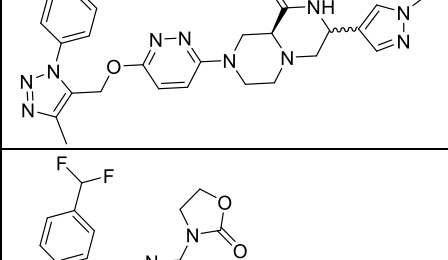
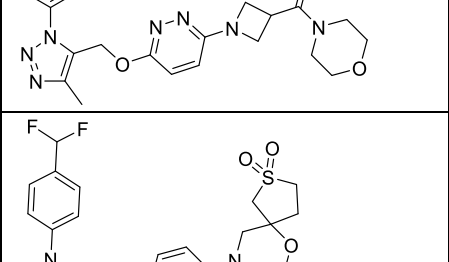
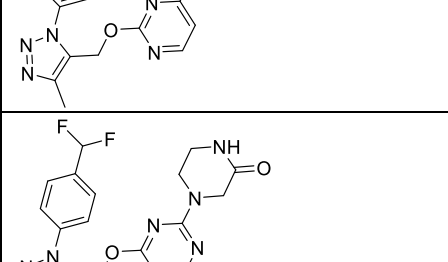
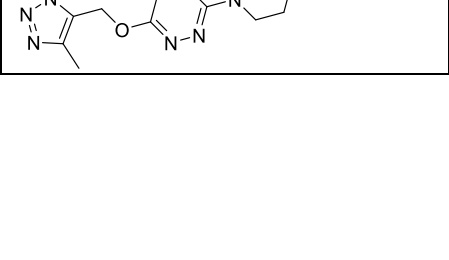
35

5

85		193	
86		194	
87		195	
88		196	
89		197	
90		198	
91		199	

35

5	92		200	
	93		201	
	94		202	
10	95		203	
	96		204	
	97		205	
15	98		206	
20				
25				
30				

5	99		207	
	100		208	
	101		209	
10	102		210	
	103		211	
	104		212	
15	105		213	

106		214	
107		215	
108			

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo como se describe en cualquiera de las modalidades anteriores.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende además uno o más de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también proporciona un uso del compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo como se describe en cualquiera de las modalidades anteriores, o la composición farmacéutica como se describió previamente en la fabricación de un modulador de receptor $\alpha 5$ -GABA_A.

En aun otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también proporciona un uso del compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo como se describe en cualquiera de las modalidades anteriores, o la composición farmacéutica como se describió previamente en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor $\alpha 5$ -GABA_A.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor $\alpha 5$ -GABA_A, que comprende administrar a un paciente una dosis efectiva del compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en cualquiera de las modalidades anteriores.

La presente divulgación también proporciona un uso del compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en cualquiera de las modalidades anteriores en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las siguientes enfermedades: dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple y derrame cerebral.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar o prevenir dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple y derrame cerebral, caracterizado por administrar a un paciente una dosis efectiva del compuesto de la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica como se describe en cualquiera de las modalidades anteriores.

En una modalidad preferida, el dolor es dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor por cáncer.

En una modalidad preferida, el dolor se selecciona de: dolor de cabeza, dolor facial, dolor de cuello, dolor de hombro, dolor de espalda, dolor de pecho, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor de espalda baja, dolor de miembro inferior, dolor musculoesquelético, dolor vascular, gota, dolor por artritis, dolor visceral, dolor provocado por enfermedades infecciosas (por ejemplo, SIDA y neuralgia postherpética), dolor polioestótico, dolor asociado a anemia de células falciformes, dolor asociado a enfermedad autoinmunitaria, dolor asociado a esclerosis múltiple o dolor asociado a inflamación, dolor crónico provocado por lesión o cirugía, dolor nociceptivo, dolor de neuropatía periférica diabética, neuralgia del trigémino, radiculopatía lumbar o cervical, neuralgia glosofaríngea, dolor reflejo del nervio autónomo, dolor asociado a distrofia simpática refleja, dolor asociado a avulsión de raíz nerviosa, dolor asociado a cáncer, dolor asociado a lesión química, dolor asociado a toxina, dolor asociado a deficiencia nutricional o dolor asociado a osteoartropatía degenerativa.

Definición

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y frases, cuando se

utilizan en la presente, tienen las siguientes definiciones. Un término o frase específicos no deben considerarse indefinidos o sin claridad en ausencia de una definición particular, sino que debe entenderse en el sentido ordinario. Cuando un nombre comercial aparece en la presente, se pretende hacer referencia a su correspondiente producto de consumo o principio activo.

5 El término “farmacéuticamente aceptable” se utiliza aquí en términos de esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que sean adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales dentro del ámbito de un criterio médico fiable, sin toxicidad excesiva, irritación, una reacción alérgica u otros problemas o complicaciones, proporcionales a una relación riesgo/beneficio razonable.

10 El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal del compuesto de la presente divulgación que se prepara al hacer reaccionar el compuesto que tiene un sustituto específico de la presente divulgación con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente ácido, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con

15 una cantidad suficiente de base en una disolución pura o en un disolvente inerte adecuado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica, magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional relativamente básico, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente

20 de ácido en una disolución pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en donde el ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, ácido sulfúrico, hidrógeno sulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso; y una sal de ácido orgánico, en

25 donde el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico; y sales de aminoácido (tal como arginina), y una sal de un ácido orgánico tal como ácido glucurónico. Ciertos compuestos específicos de

30 la presente divulgación contienen grupos funcionales básicos y ácidos, por lo que se pueden convertir en cualquier sal de adición base o ácida.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación se puede preparar por un método químico convencional a partir del compuesto madre que contiene una fracción ácida o básica. Generalmente, tal sal puede prepararse reaccionando la forma libre del ácido o la

35 base del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas específicas. La presente divulgación contempla todos estos compuestos, incluidos *cis* y *trans* isómeros, (-)- y (+)-enantiómeros, (*R*)- y (*S*)-enantiómeros, diastereoisómeros, (*D*)-isómeros, (*L*)-isómeros, mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos, tal como mezclas enriquecidas con enantiómero o diastereómero, todos los cuales están dentro del alcance de la presente divulgación. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en sustituyentes como el alquilo. Todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación.

A menos que se especifique lo contrario, el término “enantiómero” o “isómero óptico” se refiere a los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

A menos que se especifique lo contrario, el término “isómero *cis-trans*” o “isómero geométrico” es causado por la incapacidad de rotar libremente de enlaces dobles o enlaces simples de átomos de carbono que forman anillos.

A menos que se especifique lo contrario, el término “diastereómero” se refiere a un estereoisómero en el que una molécula tiene dos o más centros quirales y la relación entre las moléculas no es imágenes especulares.

A menos que se especifique de otro modo, “(*D*)” o “(+)” se refiere a dextrorrotación, “(*L*)” o “(-)” se refiere a levorotación, y “(*DL*)” o “(±)” se refiere a racémico.

A menos que se especifique lo contrario, la configuración absoluta de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido en forma de cuña () y un enlace discontinuo en forma de cuña () , y la configuración relativa de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido lineal () y un enlace lineal discontinuo () , se utiliza una línea en onda () para representar un enlace sólido en forma de cuña () o un enlace discontinuo en forma de cuña () , o bien, la línea en onda () se utiliza para representar un enlace lineal sólido () o un enlace lineal discontinuo () .

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas específicas. A menos que se especifique de otro modo, el término “tautómero” o “forma tautomérica” significa que a temperatura ambiente, los isómeros de diferentes grupos funcionales están en equilibrio dinámico y se pueden transformar entre sí rápidamente. Si posiblemente existen tautómeros (tal como en solución), se puede alcanzar el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, el tautómero de protones (también llamado tautómero prototrópico) incluye la interconversión a través de la migración de protones, tal como isomerización ceto-enol e isomerización imina-enamina. El tautómero de valencia incluye alguna recombinación de electrones de enlace para transformación mutua. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es el tautomerismo

entre dos tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxi-3-en-2-ona.

El término “profármaco” se refiere en general a la derivatización de grupos funcionales de un compuesto de la fórmula general (I), y su derivado se puede convertir fácilmente en el compuesto de la fórmula general (I) *in vivo*. a selección y preparación de profármacos
 5 adecuados se puede encontrar, por ejemplo, como se describe en *Design of Prodrug*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

El compuesto de la presente divulgación puede contener una proporción no natural de isótopos atómicos en uno o más de un átomo que constituye el compuesto, los isótopos tienen el mismo número atómico, pero su masa atómica o número de masa es diferente de aquellos
 10 que predominantemente existen en la naturaleza. Por ejemplo, el compuesto se puede etiquetar con un isótopo radiactivo, tal como deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente divulgación. Las variantes isotópicas pueden mejorar ciertas ventajas terapéuticas, por ejemplo, los fármacos deuterados
 15 se pueden formar al reemplazar hidrógeno con deuterio, el enlace formado por deuterio y carbono es más fuerte que el de hidrógeno y carbono ordinarios, en comparación con los fármacos no deuterados, los fármacos deuterados tienen las ventajas de efectos tóxicos y secundarios reducidos, estabilidad del fármaco incrementada, eficacia mejorada y semivida biológica prolongada de los fármacos, o pueden proporcionar un compuesto estandarizado que
 20 se puede usar para caracterización de una muestra biológica. Los compuestos enriquecidos con isótopos dentro de la fórmula general (I) se pueden preparar por técnicas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, o por métodos similares a aquellos descritos en las vías y ejemplos de la presente divulgación, usando reactivos enriquecidos con isótopos apropiados y/o intermediarios sin experimentación redundante.

25 El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede presentarse, pero no necesariamente, y la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia se presenta, y casos en los que no.

La nomenclatura usada en la presente divulgación se basa en la nomenclatura sistemática IUPAC generada por el software ChemDraw. La presencia de cualquier enlace de
 30 valencia abierto en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras proporcionadas en la presente divulgación indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

El término “sustituido” significa que uno o más de un átomo de hidrógeno en un átomo específico se sustituye por el sustituyente, incluidas variables de deuterio e hidrógeno, siempre y cuando la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable.
 35 Cuando el sustituyente es oxo (es decir, $=\text{O}$), significa que dos átomos de hidrógeno se sustituyen y la sustitución oxo no se presenta en arilo. El término “opcionalmente sustituido”

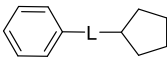
significa que un átomo puede estar sustituido con un sustituyente o no, a menos que se especifique lo contrario, el tipo y número del sustituyente puede ser arbitrario siempre que sea químicamente alcanzable.

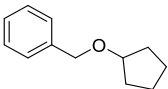
5 Cuando cualquier variable (tal como R) ocurre en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de la variable en cada aparición es independiente. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se sustituye por 0 a 2 R, el grupo se puede sustituir opcionalmente por hasta dos R, en donde la definición de R en cada aparición es independiente. Además, sólo se permite una combinación del sustituyente y/o la variante del mismo cuando la combinación dan como resultado un compuesto estable.

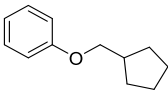
10 Cuando el número de un grupo de enlace es 0, tal como $-(CRR)_0-$, significa que el grupo de enlace es un enlace individual.

Cuando una de las variables se selecciona de un enlace individual, significa que los dos grupos enlazados por el enlace individual se conectan directamente. Por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace individual, la estructura de A-L-Z es en realidad A-Z.

15 Cuando el grupo de enlace enumerativo no indica la dirección para el enlace, la dirección

para el enlace es arbitraria, por ejemplo, el grupo de enlace L contenido en  es , entonces  puede enlazar un anillo de benceno y ciclopentilo para formar

20  en la misma dirección que el orden de lectura de izquierda a derecha, y formar

 en la dirección contraria al orden de lectura de izquierda a derecha. Una combinación de los grupos de enlace, sustituyentes y/o variables de los mismos sólo se permite cuando tal combinación puede dar como resultado un compuesto estable.

25 A menos que se especifique de otro modo, el número de átomos en un anillo usualmente se define como el número de miembros de anillo, por ejemplo, “anillo de 3 a 7 miembros” se refiere a un “anillo” en el cual 3 a 7 átomos se disponen alrededor.

30 A menos que se especifique de otro modo, el término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

35 A menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo de C₁₋₆” se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados lineal o ramificado que consta de 1 a 6 átomos de carbono. El alquilo de C₁₋₆ incluye alquilo C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, etc.; puede ser monovalente (tal como metilo), divalente (tal como metileno) o multivalente (tal como metino). Los ejemplos de alquilo de C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluido *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluido *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo), pentilo (incluido *n*-pentilo,

isopentilo y neopentilo), hexilo, etc.

A menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo de C₁₋₃” se refiere a un grupo de hidrocarburos saturados lineal o ramificado que consta de 1 a 3 átomos de carbono. El alquilo de C₁₋₃ incluye alquilo de C₁₋₂, C₂₋₃, etc.; puede ser monovalente (tal como metilo),
5 divalente (tal como metileno) o multivalente (tal como metino). Los ejemplos de alquilo de C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluido *n*-propilo e isopropilo), etc.

A menos que se especifique lo contrario, el término “alcoxi de C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono que están conectados al resto de la molécula a
10 través de un átomo de oxígeno. El alquilo de C₁₋₆ incluye C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃ alcoxi, etc.; los ejemplos de alcoxi de C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (incluido *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluido *n*-butoxi, isobutoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi), pentiloxi (incluido *n*-pentiloxi, isopentiloxi y neopentiloxi), hexiloxi, etc.

A menos que se especifique lo contrario, el término “alcoxi de C₁₋₃” se refiere a un grupo alquilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono que están conectados al resto de la molécula a
15 través de un átomo de oxígeno. El alquilo de C₁₋₆ incluye alcoxi de C₁₋₂, C₂₋₃, etc.; los ejemplos de alcoxi de C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (incluido *n*-propoxi e isopropoxi), etc.

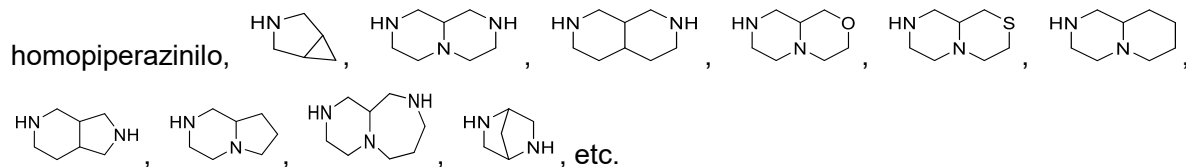
A menos que se especifique de otro modo, el término “alquilamino de C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono que se conectan al resto de la molécula a
20 través de un grupo amino. El alquilo de C₁₋₆ incluye alquilamino de C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃, C₂, etc.; los ejemplos de alquilamino de C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, etc.

A menos que se especifique de otro modo, el término “cicloalquilo de C₃₋₆” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que consiste en 3 a 6 átomos de carbono, que es un sistema monocíclico y bicíclico, y el cicloalquilo de C₃₋₆ incluye cicloalquilo de C₃₋₅, C₄₋₅, C₅₋₆,
25 etc.; puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo de C₃₋₆ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

A menos que se especifique de otro modo, el término “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros” por sí mismo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo monocíclico saturado que consiste en 3 a 6 átomos de anillo, en donde 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y el resto son átomos de carbono, en donde los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente, y los heteroátomos de
30 nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_z, z es 1 o 2). Además, con respecto al “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros”, un heteroátomo puede ocupar la posición
35

de conexión del heterocicloalquilo con el resto de la molécula. El heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros incluye heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, 5 a 6 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, etc.; los ejemplos de heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetanilo, tetranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo (incluido tetrahidrofuran-2-ilo), piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, etc.

A menos que se especifique de otro modo, el término “heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros” por sí mismo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo cíclico saturado o semi-saturado que consiste en 4 a 14 átomos de anillo, en donde 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y el resto son átomos de carbono, en donde los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente, y los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_z, z es 1 o 2). Incluye sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en donde el sistema bicíclico o tricíclico puede ser un sistema de anillo fusionado, un sistema de anillo espiro y un sistema de anillo puenteado; además, con respecto al “heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros”, un heteroátomo puede ocupar la posición de conexión del heterocicloalquilo con el resto de la molécula. Algunos de los sistemas de anillos en el sistema bicíclico o tricíclico pueden ser aromáticos, y el anillo conectado al resto de la molécula no es aromático. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, azetidino, oxetanilo, tetranilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,



A menos que se especifique de otro modo, los términos “anillo aromático de 6 a 10 miembros” y “arilo de 6 a 10 miembros” se pueden usar indistintamente, y el término “arilo de 6 a 10 miembros” se refiere a un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente que contiene 6 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático o múltiples anillos fusionados en los cuales al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo o indanilo.

A menos que se especifique de otro modo, los términos “anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros” y “heteroarilo de 5 a 10 miembros” en la presente divulgación se pueden usar indistintamente, y el término “heteroarilo de 5 a 10 miembros” se refiere a un grupo cíclico que consiste en 5 a 10 átomos de anillo con un sistema de electrones π conjugado, en donde 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y el

resto son átomos de carbono. Puede ser un sistema monocíclico y bicíclico fusionado, en donde cada anillo es aromático. En la presente, los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente, y los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_z, z es 1 o 2). El heteroarilo de 5 a 10 miembros se puede enlazar al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros incluye heteroarilo de 5 a 8 miembros, 5 a 7 miembros, 5 a 6 miembros, 5 miembros, 6 miembros, etc. Los ejemplos del heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo (incluido N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, etc.), pirazolilo (incluido 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, etc.), imidazolilo (incluido N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, etc.), oxazolilo (incluido 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, etc.), triazolilo (1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, y 4*H*-1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, isoxazolilo (incluido 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, etc.), tiazolilo (incluido 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, etc.), furilo (incluido 2-furilo, 3-furilo, etc.), tienilo (incluido 2-tienilo, 3-tienilo, etc.), piridilo (incluido 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etc.), pirazinilo, pirimidinilo (incluido 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, etc.), benzotiazolilo (incluido 2-benzotiazolilo, etc.), purinilo, bencimidazolilo (incluido 2-bencimidazolilo, etc.), benzoxazolilo, indazolilo (incluido 5-indazolilo, etc.), isoquinolilo (incluido 1-isoquinolilo, 5-isoquinolinilo, etc.), quinoxalinilo (incluido 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, etc.), quinolinilo (incluido 3-quinolinilo, 6-quinolinilo, etc.), etc.

A menos que se especifique de otro modo, los términos “anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros” y “heteroarilo de 5 a 6 miembros” en la presente divulgación se pueden usar indistintamente, y el término “heteroarilo de 5 a 6 miembros” se refiere a un grupo cíclico que consiste en 5 a 6 átomos de anillo con un sistema de electrones π conjugado, en donde 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y el resto son átomos de carbono. En la presente, los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente, y los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_z, z es 1 o 2). El heteroarilo de 5 a 6 miembros se puede enlazar al resto de la molécula a través de un heteroátomo o un átomo de carbono, y el heteroarilo de 5 a 6 miembros incluye heteroarilo de 5 miembros, 6 miembros, etc. Los ejemplos del heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo (incluido N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, etc.), pirazolilo (incluido 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, etc.), imidazolilo (incluido N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, etc.), oxazolilo (incluido 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, etc.), triazolilo (1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, isoxazolilo (incluido 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, etc.), tiazolilo (incluido 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, etc.), furilo (incluido 2-furilo, 3-furilo, etc.), tienilo (incluido 2-tienilo, 3-tienilo, etc.), piridilo (incluido 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etc.), pirazinilo, pirimidinilo (incluido 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, etc.), etc.

A menos que se especifique de otro modo, C_{n-n+m} o C_n-C_{n+m} incluye cualquier caso específico de n a $n+m$ carbonos, por ejemplo, C_{1-7} incluye C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 , y también se incluye cualquier intervalo de n a $n+m$, por ejemplo, C_{1-7} incluye C_{1-3} , C_{1-6} , C_{3-6} , C_{4-7} , C_{5-7} , etc.; de manera similar, n miembros a $n + m$ miembros significa que el número de átomos en el anillo es de n a $n+m$, por ejemplo, el anillo de 3 a 7 miembros incluye el anillo de 3 miembros, anillo de 4 miembros, anillo de 5 miembros, anillo de 6 miembros y anillo de 7 miembros, y también se incluye cualquier intervalo de n a $n+m$, por ejemplo, el anillo de 3 a 7 miembros incluye anillo de 3 a 6 miembros, anillo de 4 a 7 miembros, anillo de 5 a 7 miembros, anillo de 6 a 7 miembros, etc.

5 El término “grupo saliente” se refiere a un grupo funcional o átomo que se puede reemplazar por otro grupo funcional o átomo a través de una reacción de sustitución (tal como reacción de sustitución nucleófila). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupo sulfonato, tal como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato; aciloxi, tal como acetoxi, trifluoroacetoxi.

15 El término “grupo protector” incluye, pero no se limita a, “grupo protector amino”, “grupo protector hidroxilo” o “grupo protector mercapto”. El término “grupo protector amino” se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir las reacciones secundarias que se presentan en el nitrógeno de un amino. Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; acilo, tal como alcanilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo);
20 alcóxicarbonilo, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS). El término “grupo protector hidroxilo” se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en hidroxilo. Los grupos protectores hidroxilo representativos
25 incluyen, pero no se limitan a: alquilo, tal como metilo, etilo y *tert*-butilo; acilo, tal como alcanilo (por ejemplo, acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butil dimetil sililo (TBS).

30 El término “tratamiento” como se usa en la presente divulgación se refiere a la administración de una o más de una sustancia farmacéutica, en particular el compuesto de la fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente divulgación, a un individuo que padece una enfermedad o que tiene síntomas de la enfermedad, con el propósito de curar, aliviar, mitigar, alterar, sanar, corregir, mejorar, o afectar la enfermedad o síntomas de la enfermedad. El término “prevención” como se usa en la presente divulgación
35 se refiere a la administración de una o más de una sustancia farmacéutica, en particular el compuesto de la fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con

la presente divulgación, a un individuo susceptible a la enfermedad, con el propósito de prevenir que el individuo desarrolle la enfermedad. Cuando se hace referencia a una reacción química, los términos “tratar”, “poner en contacto” y “hacer reaccionar” se refieren a la adición o mezcla de dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir los productos indicados y/o

5 deseados. Se debe entender que la reacción que produce los productos indicados y/o deseado

10 Como se usa en la presente divulgación, un “paciente” se define como cualquier animal de sangre caliente, por ejemplo, incluido, pero no limitado a, un ratón, conejillo de indias, perro, caballo o humano; preferentemente, el paciente es un humano.

El término “dosis efectiva” como se usa en la presente divulgación se refiere a una cantidad que es en general suficiente para producir un efecto beneficioso en un individuo. La

15 dosis efectiva del compuesto de la presente divulgación se puede determinar por métodos convencionales (por ejemplo, modelado, estudios de modificación de escala de dosis o ensayos clínicos) en conjunto con factores de influencia convencionales (por ejemplo, modo de administración, farmacocinética del compuesto, severidad y curso de la enfermedad, historial médico del individuo, salud del individuo, respuesta del individuo a fármacos, etc.).

20 Como se mencionó anteriormente, el nuevo compuesto y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el profármaco del mismo de la presente divulgación tienen propiedades farmacológicas importantes y son agonistas inversos de receptor $\alpha 5$ -GABA_A. Por lo tanto, el compuesto de la presente divulgación se puede usar solo o en combinación con otros medicamentos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por ligandos del receptor GABA_A

25 que contienen subunidades $\alpha 5$. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple y derrame cerebral.

Por lo tanto, la presente divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se definió anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30 De manera similar, la presente divulgación también proporciona el compuesto como se describió anteriormente para uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con el receptor $\alpha 5$ -GABA_A, especialmente para tratar o prevenir las siguientes enfermedades: dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple y derrame cerebral.

35 Se prefiere tratar o prevenir el dolor.

Se prefiere particularmente tratar o prevenir el dolor neuropático, dolor inflamatorio y

dolor por cáncer.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor por cáncer” se refiere al dolor que se presenta durante el proceso de desarrollo de un tumor maligno. Actualmente, se cree que hay tres mecanismos de dolor por cáncer, específicamente, dolor provocado directamente por el desarrollo del cáncer, dolor provocado por el tratamiento del cáncer con agentes
5 quimioterapéuticos y trastornos de dolor que complican al paciente con cáncer.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor neuropático” se refiere al dolor desencadenado o provocado por el daño primario y disfunción del sistema nervioso.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor inflamatorio” se refiere al dolor provocado por la inflamación aguda local o inflamación crónica que estimula los nervios.
10

Como se usa en la presente divulgación, “dolor agudo” se define como el dolor provocado por la lesión de la piel, estructura corporal u órganos internos y/o estimulación nociva de la enfermedad, o el dolor provocado por la función anormal del músculo u órganos internos sin daño tisular real.

15 Como se usa en la presente divulgación, “dolor crónico” se define como el dolor que persiste más allá del curso habitual de una enfermedad aguda o un período de tiempo razonable para curación de lesiones, o que se asocia con un proceso patológico crónico que provoca dolor persistente, o que reaparece a intervalos regulares de meses o años. El dolor que persiste después de que la enfermedad se debió haber curado o más allá del curso usual de tratamiento
20 se puede considerar como dolor crónico. La duración del dolor depende de la naturaleza del dolor y del curso del tratamiento asociado con el dolor. El dolor que dura más que el curso usual de tratamiento es dolor crónico.

Los medicamentos divulgados en la presente divulgación pueden tratar de manera eficiente el dolor crónico como se definió anteriormente, y los medicamentos divulgados en la presente divulgación se pueden usar para tratar la hiperalgia acompañada con otras
25 enfermedades, incluida hiperalgesia, alodinia, algesia mejorada y memoria de dolor mejorada, para lo cual la presente divulgación mejorará el tratamiento del dolor.

Como se usa en la presente divulgación, “cefalea” se puede dividir en cefalea primaria, que incluye cefalea tensional, cefalea migrañosa y cefalea en racimos, y cefalea secundaria, que se provoca por otras enfermedades. La cefalea se puede provocar cuando los tejidos sensibles al dolor de la cabeza y cara están enfermos o estimulados. Estos tejidos sensibles al dolor se distribuyen en el cuero cabelludo, cara, boca y garganta. Puesto que son principalmente músculos o vasos sanguíneos en la cabeza con abundantes fibras nerviosas y sensibles al dolor, la cefalea se puede provocar cuando estos tejidos están lesionados.
30

35 Como se usa en la presente divulgación, “dolor facial” incluye, pero no se limita a, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, parálisis facial y espasmo facial.

Como se usa en la presente divulgación, “neuralgia del trigémino” es una enfermedad dolorosa crónica única, también conocida como tic douloureux, que se refiere a dolor severo transitorio, paroxístico y recurrente similar a descarga eléctrica en el área de distribución del nervio trigémino, o acompañado de espasmo facial ipsilateral. La neuralgia del trigémino se divide en neuralgia del trigémino primaria, que significa que no se encuentra ningún signo neurológico clínicamente y no se detecta ninguna enfermedad orgánica; y neuralgia del trigémino secundaria, que significa que los signos neurológicos se encuentran clínicamente y se detectan enfermedades orgánicas tal como tumores e inflamación.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor facial atípico” se refiere al dolor provocado por diferentes etiologías, que aparece como dolor ardiente persistente que no es intermitente e independiente de la acción o estimulación particular. El dolor es principalmente bilateral y frecuentemente, se extiende más allá del rango de distribución del nervio trigémino hasta incluso la piel cervical. La etiología puede ser la estimulación de nasosinusitis, tumor maligno, infección de la base de la mandíbula y cráneo, o dolor provocado por lesión del nervio trigémino.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor de cuello, dolor de espalda, dolor de hombro” se refiere al dolor provodado por la tensión muscular aguda o crónica y la degeneración y lesión de articulación ósea, etc. Las enfermedades comunes que provocan dolor de cuello, hombro y miembro superior incluyen miofascitis cervical del hombro, ligamentitis nugal, espondilosis cervical, periartitis escapulohumeral, síndrome de salida torácica, epicondilitis lateral, etc. De manera alternativa, el dolor provocado por enfermedades autoinmunitarias es común en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis reumática, etc. Otras enfermedades que pueden provocar dolor de cuello, dolor de espalda y dolor de hombro incluyen tumores de cuello y hombro, neuritis, enfermedad arteriovenosa y diferentes infecciones, así como dolor referido provocado por lesiones de órganos torácicos y abdominales.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor de pecho, abdominal y de espalda” se refiere al dolor provocado por enfermedades de las vísceras torácicas y abdominales y los tejidos torácicos y de pared abdominal.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor de miembro inferior y espalda baja” se refiere a dolor en la espalda baja, lumbosacro, sacroilíaco, de cadera, de glúteos y de miembro inferior.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor musculoesquelético” incluye, pero no se limita a, dolor miofascial, dolor inducido por traumatismo y síndrome de dolor regional crónico.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor de neuropatía periférica diabética” se refiere al dolor provocado por lesión nerviosa complicada por diabetes, y la lesión nerviosa en diabetes se provoca al menos parcialmente por flujo sanguíneo reducido e hiperglucemia.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor visceral” incluye, pero no se limita a, dolor del síndrome del intestino irritable (IBS), con o sin síndrome de fatiga crónica (CFS), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) y cistitis intersticial.

5 Como se usa en la presente divulgación, “dolor vascular” se refiere al dolor que resulta de uno o más de uno de los siguientes factores. En primer lugar, la perfusión inadecuada de tejido, que da por resultado isquemia temporal o continua, tal como la isquemia en los músculos de las extremidades durante el ejercicio; en segundo lugar, cambio retardado, tal como úlcera o gangrena en la piel o vísceras abdominales; en tercer lugar, cambio repentino o acelerado en el calibre macrovascular, tal como el cambio en el aneurisma, en cuarto lugar, ruptura aórtica, que
10 da por resultado desbordamiento de sangre y estimulación de fibras nociceptivas en capas parietales peritoneales o de pleura; en quinto lugar, espasmo fuerte provocado por estimulación severa de endotelio arterial por inyección intraarterial; en sexto lugar, deterioro de retorno venoso, que conduce a edema masivo de compartimento fascial rápidamente expandido (Bonica *et al.*, The Management of Pain, Volume 1 (2nd edition), Philadelphia; Leas & Feboger,
15 1990).

Como se usa en la presente divulgación, “dolor reflejo nervioso autónomo” se refiere al dolor provocado por “síndrome de distrofia simpática refleja”. El síndrome de distrofia simpática refleja se refiere a una condición en la cual el cuerpo sufre una lesión aguda o crónica con dolor espontáneo severo e hipersensibilidad al tacto y al dolor.

20 Como se usa en la presente divulgación, “dolor postoperatorio” se refiere a una respuesta fisiológica compleja del cuerpo a la propia enfermedad y la lesión tisular provocada por cirugía, que se manifiesta como una experiencia psicológica y conductual desagradable.

Como se usa en la presente divulgación, “dolor por artritis” incluye, pero no se limita a, dolor que resulta de osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, gota, pseudogota, artritis infecciosa, tendinitis, bursitis, daño óseo, inflamación de tejidos blandos articulares, etc.
25

Como se usa en la presente divulgación, “neuralgia posherpética” se refiere a dolor severo que persiste en el área subcutánea del área de erupción original después de que el herpes zóster se ha curado.

30 Como se usa en la presente divulgación, “dolor nociceptivo” se refiere al dolor provocado por la estimulación del proceso de daño del tejido aferente por nociceptores, o el dolor provocado por la excitación prolongada de los nociceptores.

Los términos técnicos y científicos no definidos específicamente usados en la presente divulgación tienen los significados comúnmente entendidos por aquellos expertos en la técnica a los cuales pertenece la presente divulgación.
35

El solvente usado en la presente divulgación está comercialmente disponible. En la

presente divulgación se utilizan las siguientes abreviaturas: Ac significa acetilo; ACN significa acetonitrilo; B₂pin₂ significa bis(pinacolato)diboron; CbzCl significa cloroformiato de bencilo; DAST significa trifluoruro de dietilaminoazufre; DCDMH significa 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína; DCM significa diclorometano; DEAD significa azodicarboxilato de dietilo;

5 DIBAL-H significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa 4-dimetilaminopiridina; DMB significa 2,4-dimetoxibencilo; DMF significa *N,N*-dimetilformamida; DMSO significa sulfóxido de dimetilo; EDCI significa clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HATU significa 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato; HOBt significa 1-hidroxibenzotriazol; HPLC significa

10 cromatografía líquida de alto rendimiento; KHMDs significa bis(trimetilsilil)amida de potasio; LAH significa hidruro de litio y aluminio; *m*-CPBA significa ácido *m*-cloroperoxibenzoico; MsCl significa cloruro de metanosulfonilo; M.W. significa calentamiento por microondas; NCS significa *N*-clorosuccinimida; Pd(dppf)Cl₂ significa [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); Pd₂(dba)₃ significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); PhNTf₂ significa *N*-

15 fenilbis(trifluorometanosulfonimida); PMBCl significa cloruro de *p*-metoxibencilo; pyr. significa piridina; Ruphos significa 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-propoxi-1,1'-bifenilo; Ruphos-Pd-G3 significa metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-propoxi-1,1'-bifenilo)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II); SFC significa cromatografía de fluidos supercríticos; TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio; TBSCl significa cloruro de *tert*-butildimetilsililo; *t*-BuXphos significa

20 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; THF significa tetrahidrofurano; TEA significa trietilamina; TEAF significa trihidrofluoruro de trietilamina; Tf significa trifluorometanosulfonilo; TFA significa ácido trifluoroacético; TFAA significa anhídrido trifluoroacético; TLC significa cromatografía de capa fina; TMS significa trimetilsililo; Tol. significa tolueno; Ts significa *p*-toluenosulfonilo; Xantphos significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; LCMS significa

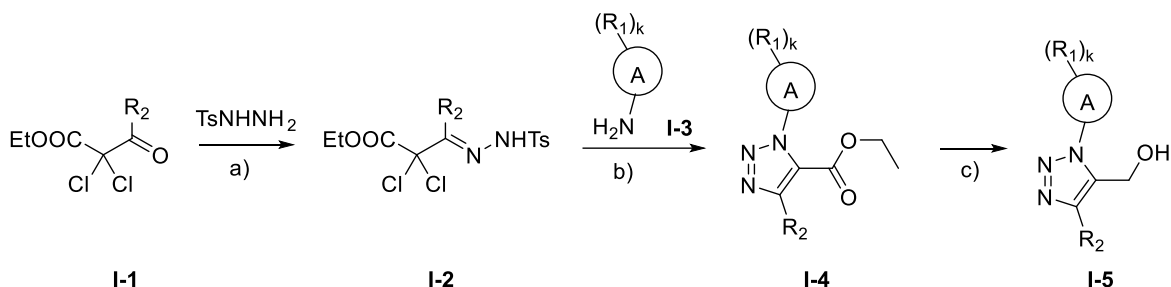
25 cromatografía líquida-espectrometría de masas; h significa hora; min significa minuto.

Método de preparación

La presente divulgación también se refiere a un método para producir el compuesto de la fórmula general (I) como se definió anteriormente, y los métodos de síntesis para el compuesto se muestran como sigue:

30 Método de síntesis (I):

5



Cuando T₁ es un átomo de nitrógeno y T₂ es un átomo de carbono:

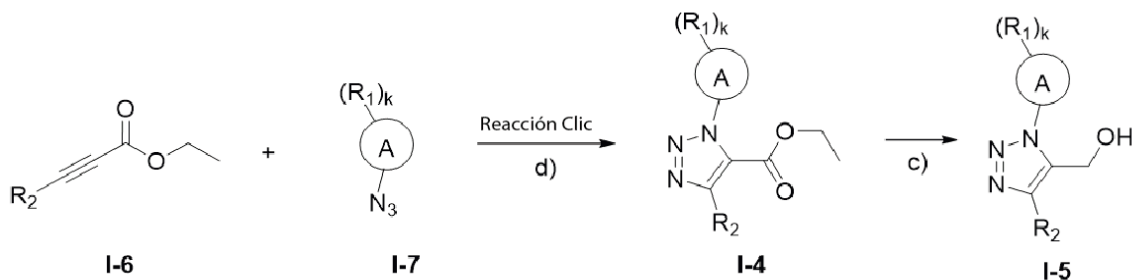
10

El compuesto **I-1** y compuesto **I-3** se proporcionan en general a partir de materias primas comercialmente disponibles. En un solvente de alcohol o éter, tal como etanol o tetrahidrofurano, el compuesto **I-1** se hace reaccionar con *p*-toluenosulfonil hidrazida para formar el compuesto de hidrazona **I-2**. Como nucleófilo, la amina aromática **I-3** ataca el compuesto de hidrazona **I-2**, y entonces se somete a ciclación intramolecular y aromatización para formar el compuesto de triazol **I-4**. El paso de reacción b) se lleva a cabo en general en un solvente de alcohol o éter, y el solvente de alcohol o éter incluye, pero no se limita a, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, etc. El compuesto **I-5** se puede obtener por una reacción de reducción del compuesto **I-4**, y la reacción de reducción incluye, pero no se limita a, una reacción que usa un agente reductor tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o DIBAL-H en un solvente de éter o alcohol tal como tetrahidrofurano o metanol.

15

Método de síntesis (II):

20



25

30

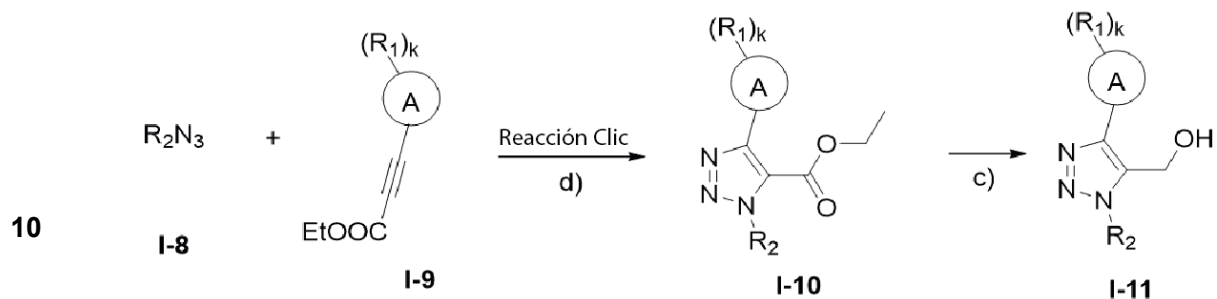
35

El compuesto **I-5** también se puede sintetizar a través de una reacción Click del compuesto de alquino **I-6** y el compuesto de azida **I-7**, como se muestra en el paso d). La reacción se completa bajo condiciones catalizadas por sal de cobre, y la sal de cobre incluye, pero no se limita a, sulfato de cobre, yoduro cuproso, acetato de cobre, etc. El compuesto **I-6** en el cual R₂ es una estructura de arilo se puede sintetizar a través de un acoplamiento de Sonagashira del correspondiente compuesto de haloarilo y propiolato de etilo; en tanto que el compuesto **I-7** se puede sintetizar a través de una reacción del correspondiente compuesto de amino **I-3** y una sal de nitrito o éster de nitrito, la sal de nitrito incluye, pero no se limita a, nitrito de sodio, nitrito de potasio, etc., y el éster de nitrito incluye, pero no se limita a, nitrito de *terc*-

butilo, nitrito de isoamilo, etc. Para el paso d), se pueden producir diferentes regioisómeros en la reacción, y el compuesto **I-4** se necesita obtener a través de la separación de isómeros.

Método de síntesis (III):

5

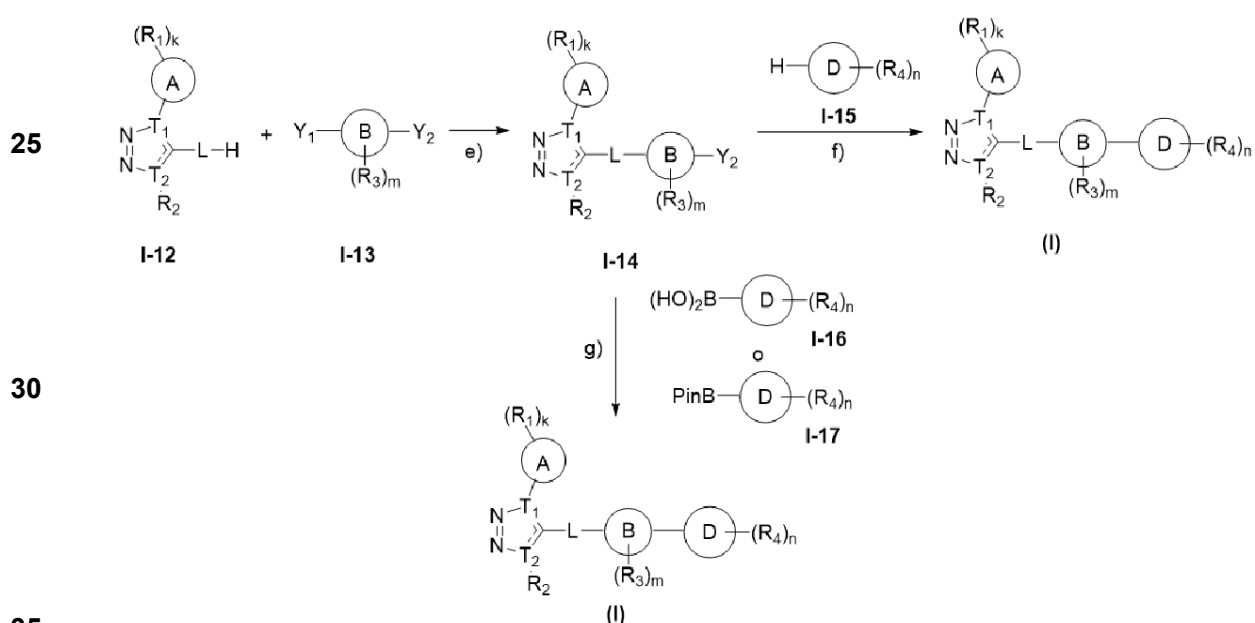


Cuando T_1 es un átomo de carbono y T_2 es un átomo de nitrógeno:

15 El compuesto **I-11** también se puede sintetizar a través de una reacción Click del compuesto de alquinoato **I-9** con el compuesto de azida **I-8**, como se muestra en el paso d). La reacción se completa bajo condiciones catalizadas por sal de cobre, y la sal de cobre incluye, pero no se limita a, sulfato de cobre, yoduro cuproso, acetato de cobre, etc. El compuesto de alquinoato **I-9** se puede sintetizar a través de un acoplamiento de Sonagashira del correspondiente compuesto de haloarilo y propiolato de etilo; para el paso d), se pueden producir diferentes regioisómeros en la reacción, y el compuesto **I-11** se necesita obtener a través de la separación de isómeros.

20

Método de síntesis (IV):



En este método sintético, los compuestos **I-5** y **I-11** se representan por el compuesto de

fórmula general **I-12**, y el compuesto **I-14** se sintetiza a través de una reacción de sustitución directa o reacción de acoplamiento del compuesto **I-12** y el compuesto **I-13** en el paso e). La reacción de sustitución directa es una reacción de sustitución nucleófila con condiciones alcalinas como las condiciones de reacción correspondientes, por ejemplo, una reacción que

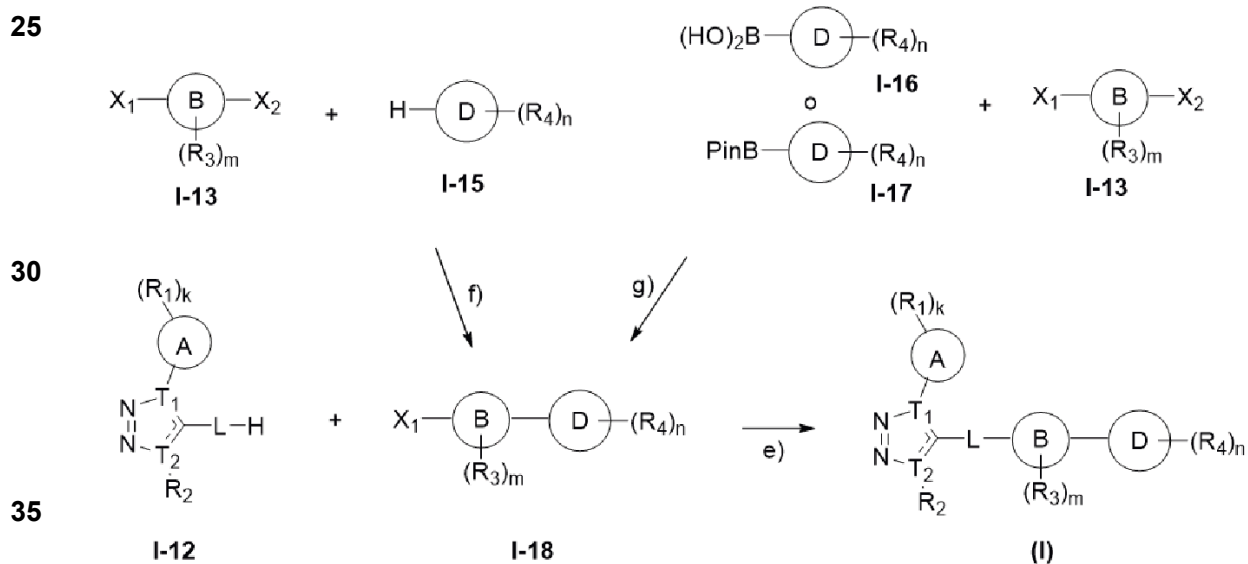
5 usa hidruro de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio como base en diferentes solventes tal como DMF, acetonitrilo o tetrahidrofurano; la reacción de acoplamiento es una reacción de acoplamiento catalizada por metal para la formación de un enlace carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno, que incluye, pero no se limita a, una reacción de Buchwald catalizada por paladio, una reacción de Ullmann catalizada por cobre, etc. Cuando el anillo D se enlaza al anillo B a

10 través de un átomo de nitrógeno, el compuesto (**I**) se puede generar a través de una reacción del compuesto **I-14** y el compuesto **I-15** en el paso f), que corresponde a condiciones de sustitución nucleófila directa alcalina que incluyen, pero no se limitan a, una reacción que usa hidruro de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio como base en diferentes solventes tal como DMF, acetonitrilo o tetrahidrofurano. De manera alternativa, el paso f) representa una

15 reacción de acoplamiento catalizada por metal, tal como una reacción de Buchwald catalizada por paladio, una reacción de Ullmann catalizada por cobre, etc. Cuando el anillo D se enlaza al anillo B a través de un átomo de carbono, el compuesto (**I**) se puede generar a través de una reacción del compuesto **I-14** y el compuesto de ácido bórico **I-16** o el compuesto de éster de borato **I-17** en paso g), que corresponde a una reacción de Suzuki catalizada por paladio, etc.,

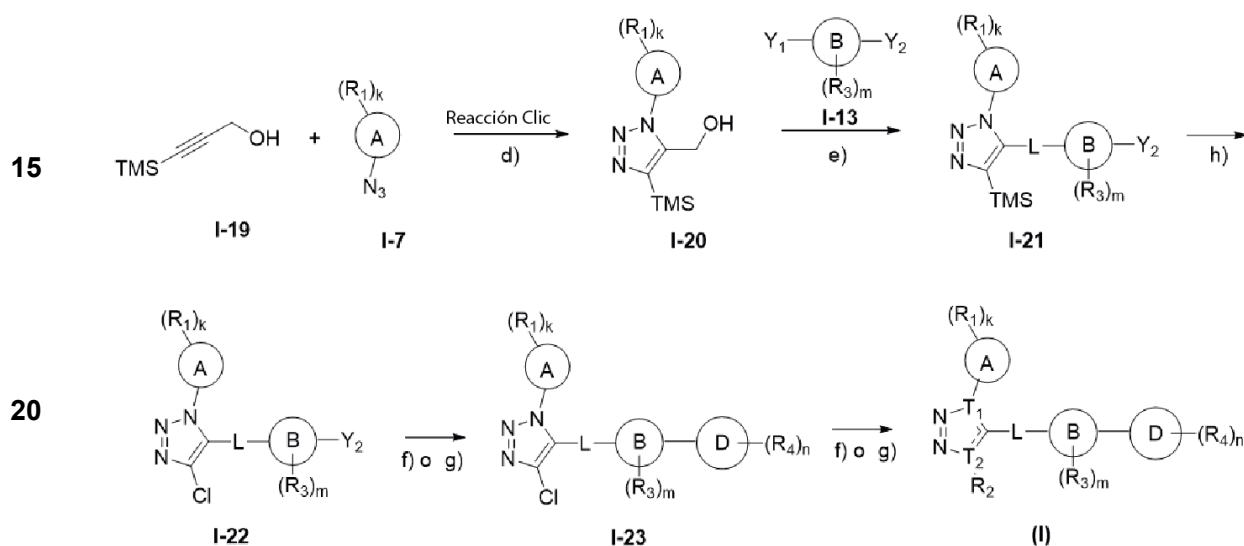
20 y los catalizadores de paladio usados incluyen, pero no se limitan a, Ruphos-Pd-G3, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃, etc. En la porción estructural, Y₁ e Y₂ representan grupos salientes, tal como triflato, *p*-toluenosulfonato, cloro, bromo, *yo*, etc.

Método de síntesis (V):



En otra modalidad proporcionada por la presente divulgación, el compuesto **(I)** se puede sintetizar a través de una reacción de sustitución directa o reacción de acoplamiento del compuesto **I-12** y compuesto **I-18** en el paso e). Cuando el anillo D se enlaza al anillo B a través de un átomo de nitrógeno, el compuesto **I-18** se puede generar a través de una reacción del compuesto **I-13** y el compuesto **I-15** en el paso f); cuando el anillo D se enlaza al anillo B a través de un átomo de carbono, el compuesto **I-18** se puede generar a través de una reacción del compuesto **I-13** y el compuesto de ácido bórico **I-16** o el compuesto de éster de borato **I-17** en el paso g); los pasos de síntesis e), f) y g) son como se describe en el método de síntesis (IV).

10 Método de síntesis (VI):



En otra modalidad proporcionada por la presente divulgación, **I-20** se obtiene como un producto de la reacción Click del compuesto **I-19** y el compuesto **I-7** en el paso d), y después de la introducción del anillo B en el paso e), el trimetilsililo se convierte en cloro en la molécula del compuesto **I-21** en el paso h), que corresponde a las condiciones que usan NCS, DCDMH, etc. como la fuente de cloro y KF, TBAF, etc. como la base. El compuesto de clorotriazol **I-23** se obtiene a través de una reacción de sustitución directa o reacción de acoplamiento del compuesto **I-22** con la introducción del anillo D, y se puede introducir un grupo R₂ en la molécula del compuesto **I-23** a través de una reacción de acoplamiento catalizada por metal, que es adecuada para la síntesis de compuestos con diferentes grupos R₂. Los pasos de síntesis d), e), f) y g) son como se describe en el método de síntesis (IV).

La presente divulgación también se refiere al compuesto de la fórmula general **(I)** como se describió anteriormente, que se prepara mediante el método como se describió anteriormente. Si el método de preparación no se describe en los ejemplos, el compuesto de la fórmula general

(I) y el intermediario del mismo se pueden preparar de acuerdo con un método similar o el método como se describió anteriormente. Las materias primas conocidas en la técnica pueden estar comercialmente disponibles, o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o un método similar con base en los métodos conocidos.

- 5 Es comprensible que el compuesto de la fórmula general (I) de la presente divulgación se pueda derivatizar en el grupo funcional para obtener el derivado que se puede convertir en el compuesto de origen *in vivo*.

Composición farmacéutica

- La presente divulgación proporciona un uso de una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente efectiva de un agonista inverso de $\alpha 5$ -GABA_A. Aunque el agonista inverso de $\alpha 5$ -GABA_A para uso en el tratamiento de la presente divulgación se puede administrar en la forma de un compuesto de materia prima, se prefiere que el prima activo, opcionalmente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, se mezcle en una composición farmacéutica junto con uno o más de un aditivo, excipiente, portador, amortiguador, diluyente y/u otro material auxiliar farmacéutico convencional.

- En una modalidad preferida, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista inverso de $\alpha 5$ -GABA_A, en donde el agonista inverso de $\alpha 5$ -GABA_A se mezcla con uno o más de un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente con otros componentes terapéuticos y/o profilácticos conocidos o usados en la técnica. El portador debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes del preparado y no perjudicial para el receptor del mismo.

- Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente divulgación pueden ser aquellas adecuadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluida bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluida inyección o infusión cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intraocular), o aquellas en una forma adecuada para administración por inhalación o aspersión, incluida administración de aerosol en polvo y líquido, o administración de sistema de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de sistemas de liberación sostenida incluyen una matriz semipermeable de un polímero hidrófobo sólido que contiene el compuesto de la presente divulgación, en donde la matriz puede estar en la forma de un artículo conformado, tal como una película o microcápsula.

- Por lo tanto, el compuesto para uso en la presente divulgación, junto con un aditivo o diluyente convencional, se puede formular en composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria de las mismas. Estas formas incluyen sólidos (especialmente en forma de tabletas, cápsulas llenas, polvos y píldoras) y líquidos (especialmente soluciones, suspensiones, emulsiones y elixires acuosos o no acuosos) y cápsulas llenas con las formas anteriores, todas

las formas para administración oral, supositorios para administración rectal y soluciones inyectables estériles para administración parenteral. Estas composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y estas

5 formas de dosis unitaria pueden contener cualquier dosis efectiva adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosis diaria deseado que se va a emplear.

El compuesto para uso en la presente divulgación se puede administrar en una variedad de formas de dosis oral y parenteral. Para aquellos expertos en la técnica, las siguientes formas de dosis pueden comprender el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del

10 mismo de la presente divulgación como el principio activo.

Para preparar una composición farmacéutica a partir del compuesto para uso en la presente divulgación, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o líquido. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más de una sustancia que también

15 funciona como un diluyente, agente saborizante, solubilizador, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, conservador, agente desintegrador de tabletas o material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que se mezcla con el principio activo finamente dividido.

En tabletas, el principio activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión

20 necesaria en proporciones apropiadas y se comprime en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferentemente 5 % o 10 % a aproximadamente 70 % del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de baja fusión, manteca de cacao, etc. El término

25 “preparación” incluye un compuesto activo formulado con un material de encapsulación como el portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por el portador para asociarse con él. De manera similar, las preparaciones incluyen obleas y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas se pueden usar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se derrite una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicérido de ácido graso o manteca de cacao y entonces el principio activo se dispersa de manera homogénea en el mismo por agitación. La mezcla homogénea fundida entonces se vierte en moldes de tamaño apropiado, se deja enfriar y por lo tanto, se solidifica.

30

Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden estar en forma de

35 supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aspersiones, y las composiciones contienen, además del principio activo, portadores adecuados conocidos en la

técnica.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones de agua-polietilenglicol.

- 5 Por lo tanto, el compuesto para uso en la presente divulgación se puede formular para administración parenteral (por ejemplo, inyección, tal como inyección en bolo o infusión continua) y puede estar presente en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, bolsas de infusión de pequeño volumen o recipientes de múltiples dosis con un conservador adicionado.
- 10 Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en portadores aceitosos o acuosos, y pueden contener ingredientes de preparación tal como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. De manera alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, que se puede obtener por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para constitución con un portador adecuado, tal
- 15 como agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Las soluciones acuosas adecuadas para administración oral se pueden preparar al disolver el principio activo en agua y al adicionar colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y espesantes deseados.

- 20 Las suspensiones acuosas adecuadas para administración oral se pueden preparar al dispersar el principio activo finamente dividido en agua que contiene una sustancia viscosa, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

- 25 También se incluyen preparaciones sólidas diseñadas para la conversión poco antes del uso a preparaciones líquidas para administración oral. Estas preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del principio activo, estas preparaciones pueden incluir colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, etc.

- 30 Para aplicación tópica a la epidermis, el compuesto de la presente divulgación se puede formular como un ungüento, crema o loción, o parche transdérmico. Por ejemplo, los ungüentos y cremas se pueden formular con una matriz acuosa o oleosa más espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una matriz acuosa o oleosa y, en general, también contienen uno o más de un emulsionante, estabilizador, dispersante, agente de suspensión, espesante o colorante.

- 35 Las composiciones adecuadas para administración oral o tópica incluyen grageas que contienen el principio activo en una matriz aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que contienen el principio activo en una matriz inerte tal como gelatina y

glicerol o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que contienen el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se pueden aplicar directamente a la cavidad nasal por métodos convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o nebulizador. La
5 composición se puede proporcionar en forma de dosis individual o de múltiples dosis.

La administración respiratoria también se puede lograr por medio de un aerosol en el cual el principio activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado que incluye clorofluorocarbono (CFC) tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede
10 contener un agente tensioactivo tal como lecitina, como sea apropiado. La dosis del medicamento se puede controlar por una válvula medida.

Además, el principio activo puede estar en la forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto con una matriz de polvo adecuada tal como lactosa, almidón o derivados de almidón tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El
15 portador de polvo permite una fácil formación de gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede estar presente en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos (por ejemplo, cápsulas o cartuchos de gelatina), o en paquetes de blíster en los cuales el polvo se puede administrar por medio de un inhalador.

En composiciones para administración respiratoria (incluidas composiciones intranasales), el compuesto en general tiene un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, un
20 tamaño de partícula de 5 micrómetros o menos. Este tamaño de partícula se puede obtener por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización.

Si se desea, se pueden aplicar composiciones adecuadas para liberación sostenida del principio activo.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosis unitaria. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen la cantidad apropiada del principio activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación encapsulada donde el envase sellado contiene un gran número de preparaciones separadas, tal como tabletas, cápsulas y polvos encapsulados en viales o ampollas. Además, la forma de dosis unitaria
30 puede ser una cápsula, tableta, oblea o pastilla misma, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de las cápsulas y tabletas anteriores en forma encapsulada.

Las tabletas o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa e infusión continua son composiciones preferidas. Se puede encontrar información más detallada sobre las técnicas de preparación y administración en la última
35 edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

La cantidad de principio activo en una preparación de dosis unitaria puede variar

dependiendo de la aplicación específica y la eficacia del principio activo, y se puede ajustar de 0.1 mg a aproximadamente 1 g. Por ejemplo, en el uso farmacéutico, el medicamento se puede administrar en cápsulas de 0.1 a aproximadamente 400 mg una a tres veces al día, y la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles si es necesario.

5 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA MODALIDAD PRFERIDA**

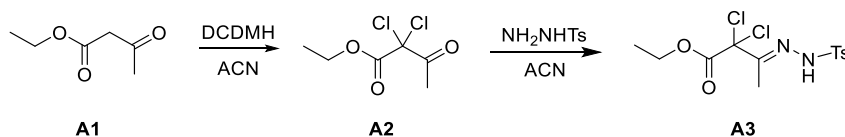
La presente divulgación se describe en detalle mediante los siguientes ejemplos, pero no significa que haya restricciones adversas en la presente divulgación. La presente divulgación se ha descrito con detalle en la presente, y sus ejemplos específicos también se han divulgado; para un experto en la técnica, es obvio realizar diferentes modificaciones y mejoras a los ejemplos específicos de la presente divulgación sin apartarse del espíritu y alcance de la presente divulgación.

Los materiales experimentales y reactivos usados en los siguientes ejemplos se pueden obtener de fuentes comercialmente disponibles a menos que se especifique de otro modo.

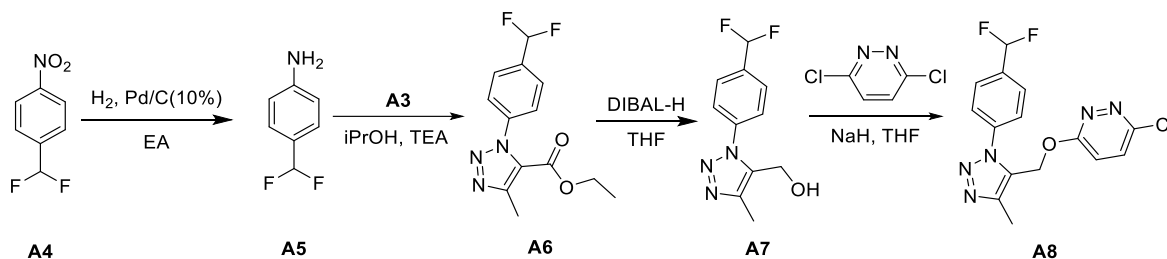
Preparación de los intermediarios:

15 **Síntesis del intermediario A8:**

3-cloro-6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**A8**)



20



25

Paso 1: Síntesis de 2,2-dicloro-3-oxobutanoato de etilo (**A2**)

Se disolvieron **A1** (20 g, 153.7 mmol) y cloruro de amonio (4.11 g, 76.84 mmol) en acetonitrilo (300 ml), entonces se adicionó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (45.42 g, 230.5 mmol) a lo mismo en lotes, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de argón. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en éter de petróleo (300 ml), se lavó con salmuera saturada (200 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (30 g, líquido incoloro).

35

Paso 2: Síntesis de (3*E*)-2,2-dicloro-3-[(4-metilbencenosulfonamido)imino]butanoato de

etilo (**A3**)

Se disolvió *p*-toluenosulfonilhidrazida (13 g, 69.81 mmol) en isopropanol (80 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó **A2** (14.59 g, 73.30 mmol) a la misma, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover la mitad del solvente, y el residuo se dejó a 0 °C durante 2 horas. El residuo se filtró y la torta de filtro se recolectó y se secó a presión reducida para obtener el producto del título (14 g, sólido amarillo).

Paso 3: Síntesis de clorhidrato de 4-(difluorometil)anilina (**A5**)

Se disolvió **A4** (3.6 g, 20.79 mmol) en acetato de etilo (70 ml), se enfrió hasta 0 °C, entonces se adicionó al mismo paladio húmedo sobre carbono (10 %, 0.36 g). El sistema se reemplazó con hidrógeno (balón de hidrógeno), y la reacción se agitó a 0 °C durante 18 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se filtró a 0 °C, y se adicionó solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 ml, 4.0 M) gota a gota al filtrado en tanto que se agitaba. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se filtró y la torta de filtro se recolectó y se secó a presión reducida para obtener el producto del título (3.1 g, sólido amarillo).

Paso 4: Síntesis de 1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (**A6**)

Se mezclaron **A5** (2.3 g, 16.07 mmol) y **A3** (5.9 g, 16.07 mmol) en isopropanol (70 ml), se enfriaron a 0 °C y se adicionó trietilamina (0.36 g, 64.28 mmol) gota a gota a lo mismo. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 18 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con isopropanol (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:3) para obtener el producto del título (3.0 g, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 282.1$.

Paso 5: Síntesis de 1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**A7**)

Se disolvió **A6** (3.0 g, 10.67 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) bajo una atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y se adicionó hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1.5 M, 28.45 ml, 42.68 mmol) gota a gota a lo mismo. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 3 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se vertió lentamente en ácido clorhídrico 1 M (100 ml) a 0 °C para extinguir. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 2), se lavó con agua (200 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (1.4 g, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 240.1$.

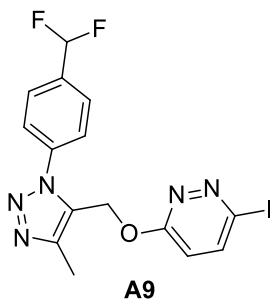
Paso 6: Síntesis de 3-cloro-6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**A8**)

Se disolvió **A7** (1.4 g, 5.85 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) bajo una atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y se adicionó hidruro de sodio (0.35 g, 8.77 mmol, 60%) a lo mismo. La reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 horas, y entonces se adicionó 3,6-dicloropiridazina (1.31 g, 8.77 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada (100 ml) a 0 °C para extinguir. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2), se lavó con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 2:1) para obtener el producto del título (1.8 g, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 352.1$.

Síntesis del intermediario **A9**:

3-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-yodopiridazina (**A9**)



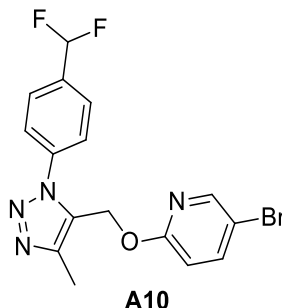
La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **A8**, usando **A7** y 3-cloro-6-yodopiridazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.8$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 4H), 7.02-6.75 (m, 2H), 5.59-5.64 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 3H).

Síntesis del intermediario **A10**:

5-bromo-2-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridina (**A10**)



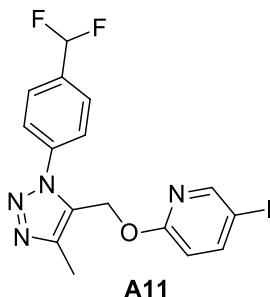
La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **A8**, usando **A7** y 2-fluoro-5-bromopiridina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 395.2, 397.2$.

Síntesis del intermediario A11:

5 2-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-yodopiridina (**A11**)

10



La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **A8**, usando **A7** y 2-fluoro-5-yodopiridina como reactivos para obtener el producto del título.

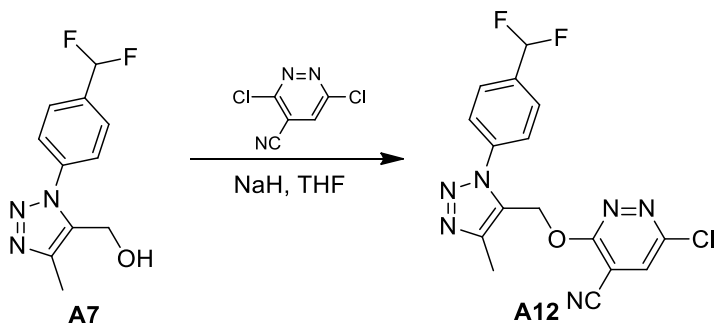
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.0$.

15

Síntesis del intermediario A12:

6-cloro-3-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-4-carbonitrilo (**A12**)

20



25

La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **A8**, usando **A7** y 3,6-dicloropiridazina-4-carbonitrilo como reactivos para obtener el producto del título.

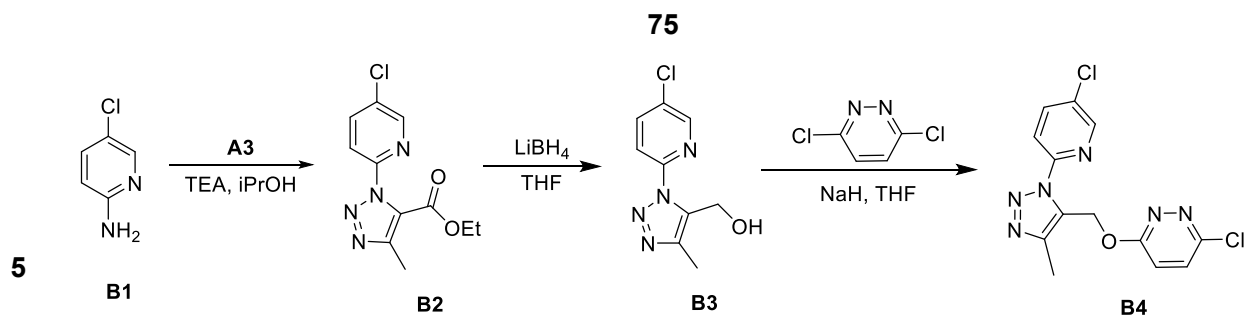
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 377.1$.

30

Síntesis del intermediario B4:

3-cloro-6-((1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**B4**)

35



Paso 1: Síntesis de 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (**B2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en la síntesis del intermediario **A8**, usando los intermediarios **B1** y **A3** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 267.1$.

Paso 2: Síntesis de (1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**B3**)

El compuesto **B1** (200 mg, 0.75 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó borohidruro de litio (0.16 g, 7.50 mmol) a lo mismo, y la reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:2) para obtener el producto del título (0.12 g, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 225.1$.

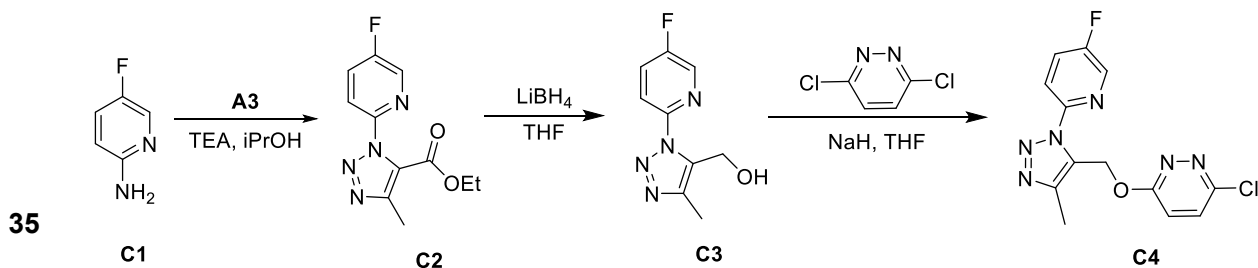
Paso 3: Síntesis de 3-cloro-6-((1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**B4**)

La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **A8**, usando el intermediario **B3** y 3,6-dicloropiridazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 337.0$.

Síntesis del intermediario C4:

3-cloro-6-((1-(5-difluoropiridin-2-il)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**C4**)

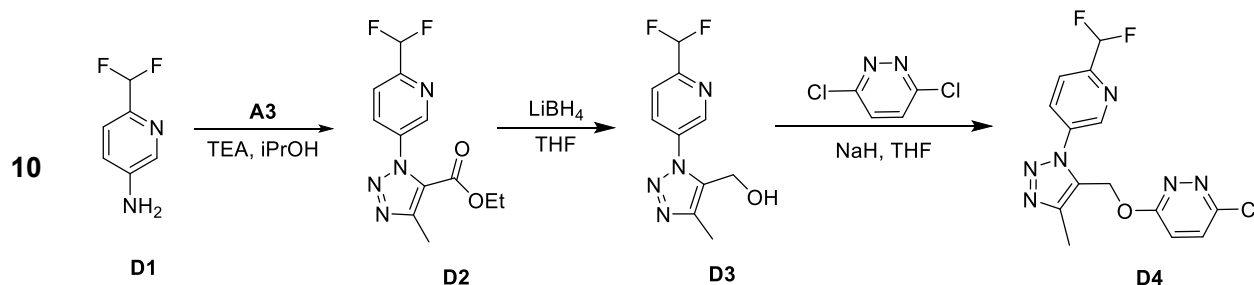


La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **B4**, usando **C1** y como el material inicial para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 321.1$

Síntesis del intermediario **D4**:

5 3-cloro-6-((1-6-(difluorometil)piridin-3-il)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina
(**D4**)

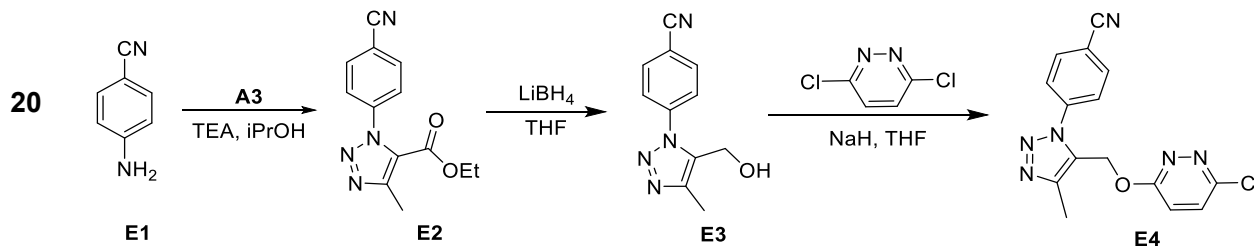


El método de síntesis fue como se describe en la síntesis del intermediario **B4**, usando **D1** como material inicial para obtener el producto del título.

15 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 353.1$.

Síntesis del intermediario **E4**:

3-cloro-6-((1-(4-cianofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**E4**)

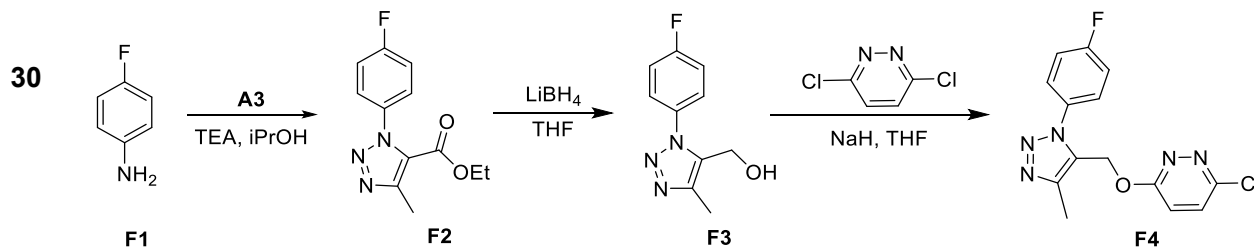


El método de síntesis fue como se describe en la síntesis del intermediario **B4**, usando **E1** como material inicial para obtener el producto del título.

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 327.0$.

Síntesis del intermediario **F4**:

3-cloro-6-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**F4**)

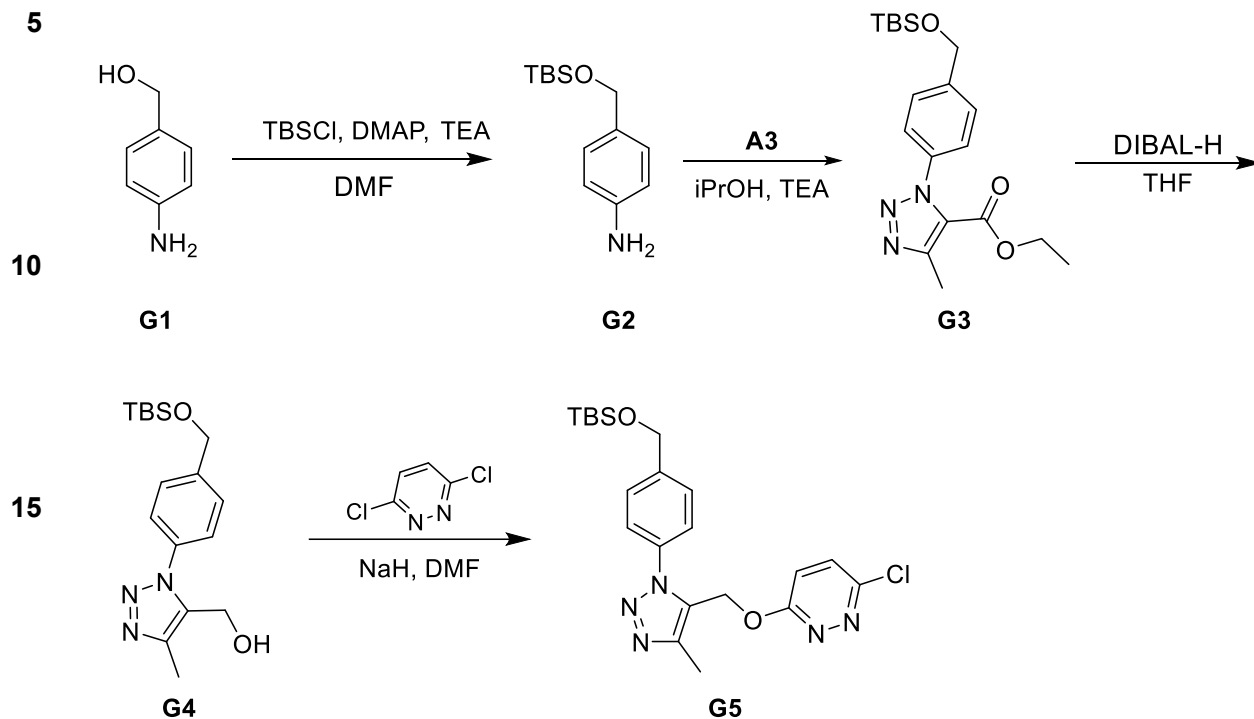


El método de síntesis fue como se describe en la síntesis del intermediario **B4**, usando **F1** como material inicial para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 319.8$.

Síntesis del intermediario G5:

3-((1-(4-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-cloropiridazina (**G5**)



Paso 1: Síntesis de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina (**G2**)

El compuesto **G1** (3.0 g, 24.4 mmol), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4.04 g, 26.8 mmol), DMAP (0.98 g, 8.04 mmol) y trietilamina (2.71 g, 26.8 mmol) se adicionaron secuencialmente a DMF (40.0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5.70 g, líquido rojo).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (**G3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en la síntesis del intermediario **A8**, usando los intermediarios **A3** y **G2** como reactivos para obtener el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.43 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.27 (q,

$J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

Paso 3: Síntesis de (1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**G4**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 5 en la síntesis del intermediario **A8**, usando el intermediario **G3** como reactivo para obtener el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.57 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.70-4.65 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

Paso 4: Síntesis de 3-((1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-cloropiridazina (**G5**)

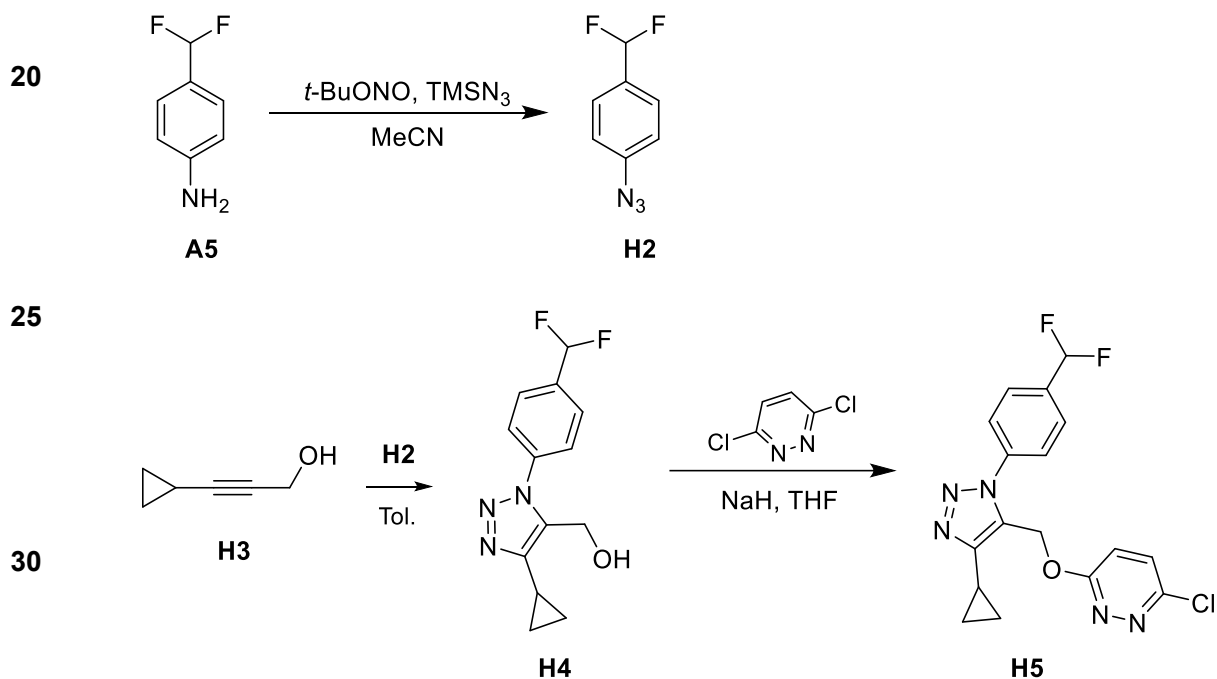
La operación experimental fue como se describe en el paso 6 en la síntesis del intermediario **A8**, usando el intermediario **G4** y 3,6-dicloropiridazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.2$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.45 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

Síntesis del intermediario H5:

3-cloro-6-((4-ciclopropil-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**H5**)



Paso 1: Síntesis de 1-azido-4-(difluorometil)benceno (**H2**)

Se adicionó lentamente **A5** (1.0 g, 5.59 mmol) a una solución mixta de ácido sulfúrico (1 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C , entonces se adicionó lentamente solución acuosa de

nitrito de sodio (501 mg, 7.26 mmol) (5 ml) gota a gota a la mezcla anterior, y la reacción se llevó a cabo a 0 °C durante 0.5 horas. A esta temperatura, se adicionó lentamente solución acuosa de azida de sodio (700 mg, 10.8 mmol) (2 ml) gota a gota a la mezcla anterior, y la mezcla de reacción se calentó a 16 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se adicionó solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % para ajustar el pH a 9, se agitó durante 10 minutos y entonces se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto de título (1.03 g, líquido marrón).

10 Paso 2: Síntesis de (4-ciclopropil-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**H4**)

Se adicionaron **H3** (500 mg, 5.2 mmol) y **H2** (2.64 g, 15.6 mmol) a tolueno (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La generación de producto se detectó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto crudo se separó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Phenomenex C18 150 × 40 mm × 5 µm; fase móvil: agua (ácido trifluoroacético al 0.225 %) - acetonitrilo; gradiente: de 25% a 45%/10 min; tasa de flujo: 60 ml/min) para obtener el producto del título (270 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 266.1$.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.79 (m, 4H), 7.16 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.92-0.91 (m, 2H).

Paso 3: Síntesis de 3-cloro-6-((4-ciclopropil-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**H5**)

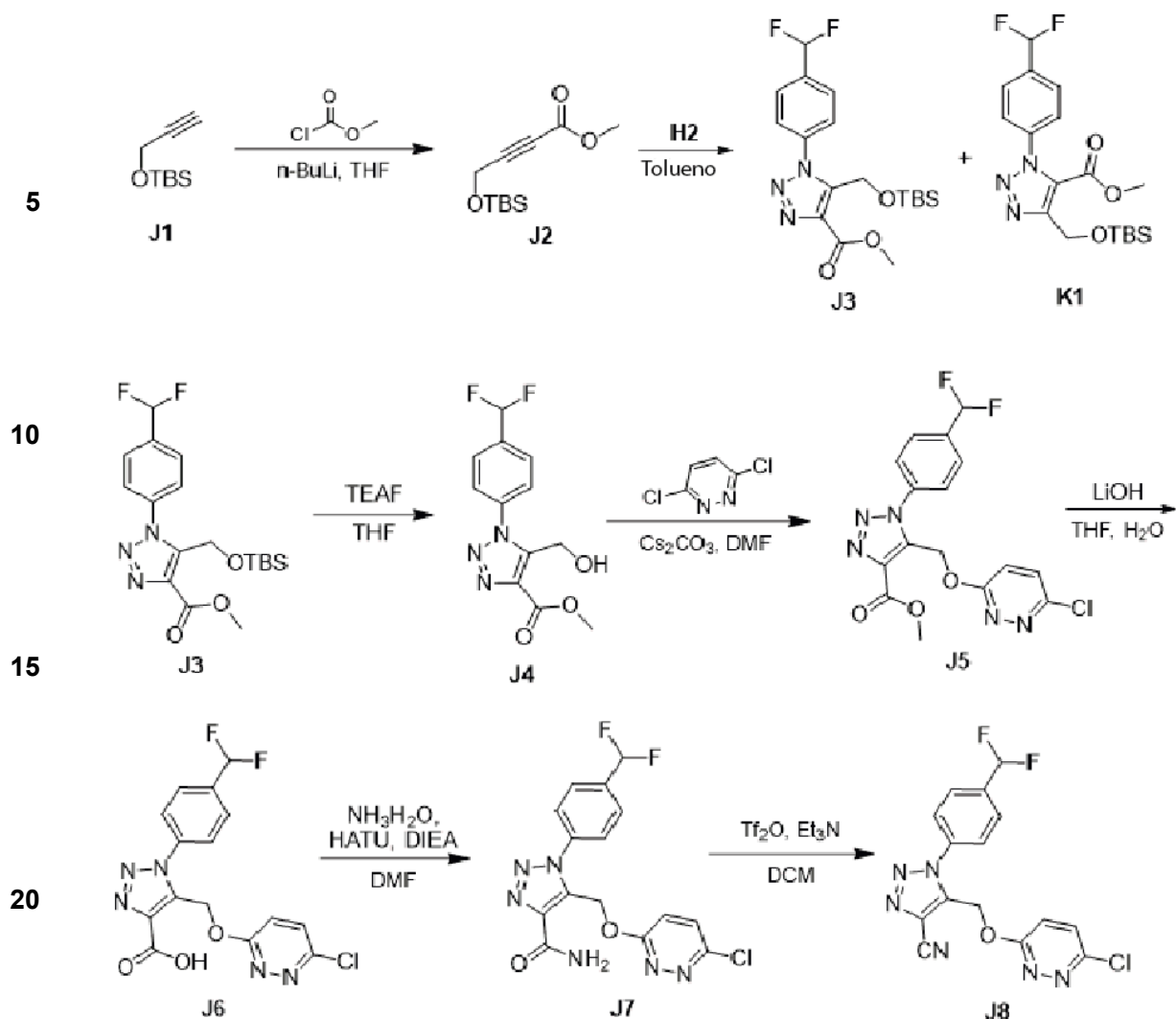
25 La operación experimental fue como se describe en la síntesis del intermediario **A8**, usando **H4** y 3,6-dicloropiridazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 378.0$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.66 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.72 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2 H), 2.07-2.03 (m, 1 H), 1.06-1.05 (m, 2H), 1.04-1.03 (m, 2H).

30 Síntesis del intermediario **J8**:

5-(((6-Cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (**J8**)



Paso 1: Síntesis de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)but-2-inoato de metilo (**J2**)

25 Se disolvió **J1** (5.0 g, 29.4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), se enfrió a -78 °C y se adicionó lentamente una solución de *n*-butil litio en tetrahidrofurano (14.1 ml, 2.5 M, 35.3 mmol) gota a gota a lo mismo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se adicionó lentamente cloroformiato de metilo (3.18 g, 33.8 mmol) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 horas. TLC mostró que se consumieron todas las materias primas.

30 La mezcla de reacción se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:3) para obtener el producto del título (4.36 g, líquido amarillo).

35

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi) metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (**J3**)

El compuesto **J2** (135 mg, 0.59 mmol) y el compuesto **H2** (100 mg, 0.59 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro (5.0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C, se agitó y se hizo reaccionar durante 12 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 3:1) para obtener el producto del título **J3** (27 mg, sólido amarillo claro) y el compuesto de isómero **K1** (27 mg, aceite amarillo) de **J3**.

10 Compuesto **J3**:

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86-7.81 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)

Compuesto **K1**:

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)

Paso 3: Síntesis de 1-(4-(difluorometil)fenil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (**J4**)

Se adicionaron secuencialmente **J3** (200 mg, 0.504 mmol) y TEAF (378 mg, 2.52 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente, y el sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 40 °C durante 1 hora. TLC mostró que se consumieron todas las materias primas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:3) para obtener el producto del título (105 mg, sólido blanco).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 6.77 (t, *J* = 56.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)

Paso 4: Síntesis de 5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (**J5**)

El compuesto **J4** (65 mg, 0.23 mmol), 3,6-dicloropiridazina (51 mg, 0.34 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0.69 mmol) se adicionaron secuencialmente a DMF anhidro (4.0 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo durante 14 horas. TLC mostró que se consumieron todas las materias primas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera saturada (5 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (metanol: diclorometano = 0:1 a 1:10) para obtener el producto del título (95 mg, aceite

amarillo).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

5 Paso 5: Síntesis de ácido 5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (**J6**)

Se disolvió **J5** (95.0 mg, 0.25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó hidróxido de litio monohidratado (33 mg, 0.79 mmol) a la misma, y la reacción se llevó a cabo durante 2 horas. TLC mostró que se consumieron todas las materias primas. A la mezcla de reacción se adicionó ácido clorhídrico diluido 1.0 M para ajustar el pH a 4 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y entonces se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (95 mg, sólido amarillo).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H)

15 Paso 6: Síntesis de 5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (**J7**)

Se adicionaron secuencialmente **J6** (95.0 mg, 0.25 mmol), HATU (142 mg, 0.37 mmol) y DIEA (96 mg, 0.75 mmol) a DMF anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo durante 1 hora. Entonces se adicionó hidróxido de amoníaco (21.0 mg, 30 %, 0.37 mmol) a lo mismo y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante otras 13 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de ácido cítrico (5 ml x 3), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml x 3) y salmuera saturada (5 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (200 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H)

30 Paso 7: Síntesis de 5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (**J8**)

Se adicionaron secuencialmente **J7** (95.0 mg, 0.25 mmol), trietilamina (63 mg, 0.62 mmol) y anhídrido trifluoroacético (176 mg, 0.62 mmol) a diclorometano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo durante 15 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera saturada (10 ml x 3). La

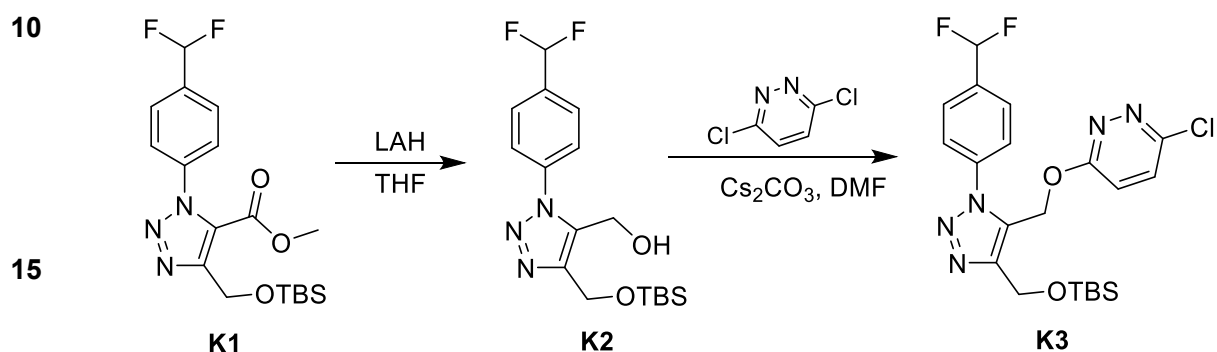
fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (metanol: diclorometano = 0:1 a 1:10) para obtener (40 mg, líquido oleoso amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 362.8$.

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 4H), 7.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H)

Síntesis del intermediario K3:

3-((4-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-cloropiridazina (**K3**)



Paso 1: Síntesis de (4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**K2**)

20 El compuesto **K1** (500 mg, 1.26 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C, entonces se adicionó $LiAlH_4$ (48.0 mg, 1.26 mmol) a lo mismo, y el sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. TLC mostró que la reacción se completó. Se adicionaron secuencialmente agua (0.5 ml), solución de hidróxido de sodio (15 %, 0.5 ml) y agua (1.5 ml) a la mezcla. Entonces se adicionó acetato de etilo (100 ml) a lo mismo para diluir. Después de

25 que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se adicionó sulfato de sodio anhidro sólido a la misma, y la mezcla resultante se agitó durante otros 15 minutos. La fase orgánica se filtró y concentró a presión reducida para obtener el producto del título (250 mg, sólido amarillo).

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)

Paso 3: Síntesis de 3-((4-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-cloropiridazina (**K3**)

35 El compuesto **K2** (250 mg, 0.675 mmol) y 3,6-dicloropiridazina (143 mg, 1.012 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó carbonato de cesio (441 mg, 1.35 mmol) a la misma, y el sistema se reemplazó con

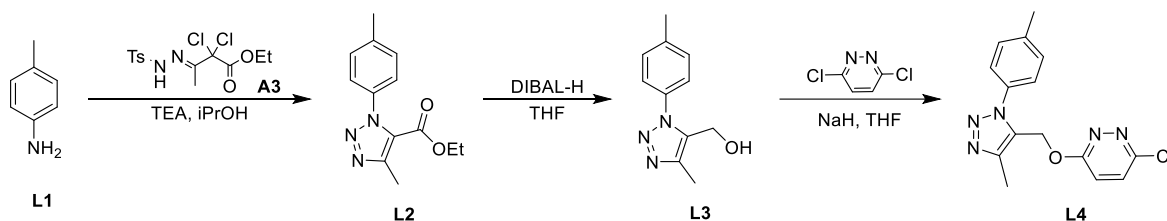
nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 19 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (100 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 482.0$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 4H), 7.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

Síntesis del intermediario L4:

3-cloro-6-((4-metil-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**L4**)

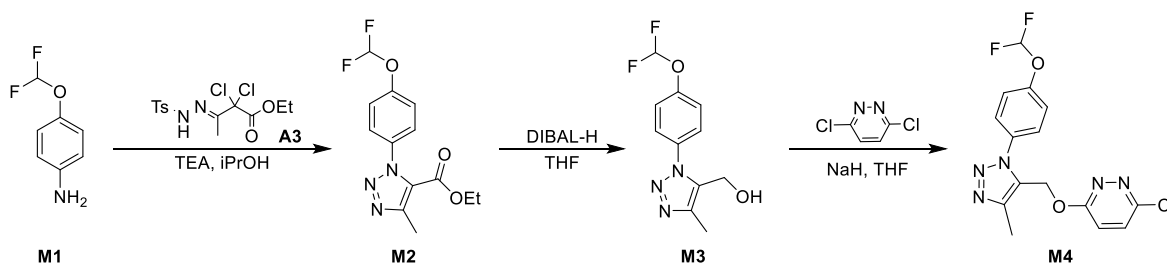


El método de síntesis fue como se describe en los pasos 4 a 6 en la síntesis del intermediario **A8**, usando **L1** como material inicial para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 301.1$.

Síntesis del intermediario M4:

3-cloro-6-((1-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**M4**)

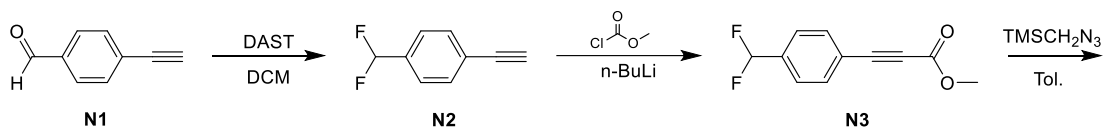


El método de síntesis fue como se describe en los pasos 4 a 6 en la síntesis del intermediario **A8**, usando **M1** como material inicial para obtener el producto del título.

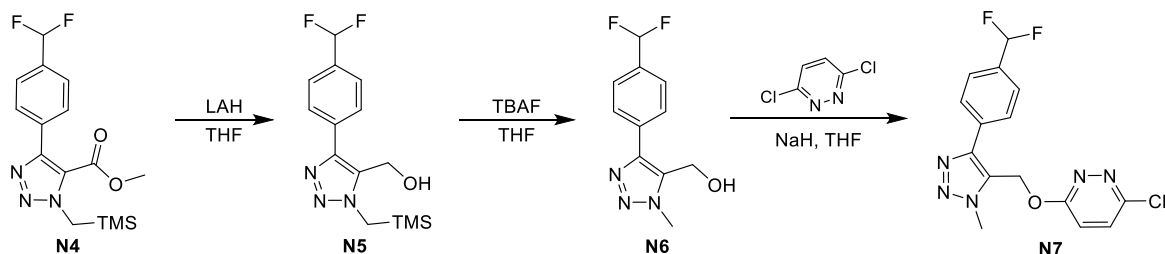
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 337.1$.

Síntesis del intermediario N7:

3-cloro-6-((4-(4-(difluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**N7**)



5



10

Paso 1: Síntesis de 1-(difluorometil)-4-etinilbenceno (**N2**)

Se adicionó DAST (7.43 g, 46.1 mmol) gota a gota a una solución del compuesto **N1** (4 g, 30.74 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 12 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se

extinguió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (4.5 g, sólido amarillo).

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 6.65 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H)

20

Paso 2: Síntesis de 3-(4-(difluorometil)fenil)propiolato de metilo (**N3**)

Se adicionó lentamente *n*-butillitio (5.8 ml, 14.5 mmol, 2.5 M) gota a gota a una solución del compuesto **N2** (1 g, 6.6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0.5 horas. Se adicionó lentamente cloroformiato de metilo (745 mg, 7.89 mmol) gota a gota a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante otras 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. Se adicionó lentamente solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) gota a gota a lo mismo a -78 °C para extinguir la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 95:5) para obtener el producto del título (500 mg, sólido amarillo).

25

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

35

Paso 3: Síntesis de 4-(4-(difluorometil)fenil)-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (**N4**)

Se adicionó trimetilsililmetil azida (3.44 g, 26.6 mmol) a una solución del compuesto **N3** (1.4 g, 6.66 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 horas. La generación del producto se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Xtimate C18 150 * 40 mm * 5 µm; fase móvil: agua (ácido trifluoroacético) - acetonitrilo; gradiente: de 45% a 75%; tasa de flujo: 60 ml/min) para obtener el producto del título (660 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 340.1$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.11 (s, 9H)

Paso 4: Síntesis de (4-(4-(difluorometil)fenil)-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**N5**)

Se adicionó hidruro de litio y aluminio (106 mg, 2.8 mmol) a una solución del compuesto **N4** (660 mg, 1.87 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C en lotes. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar de manera secuencial agua (2 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml, 15 %) y agua (6 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (550 mg, sólido amarillo).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 0.23 (s, 9H)

Paso 5: Síntesis de (4-(4-(difluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**N6**)

Se adicionó fluoruro de tetrabutilamonio (791 mg, 5.3 mmol) a una solución del compuesto **N5** (550 mg, 1.77 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agitó a 22 °C durante 3 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el producto del título (340 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 240.0$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.18 (s, 3H)

Paso 6: Síntesis de 3-cloro-6-((4-(4-(difluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**N7**)

El compuesto **N6** (100 mg, 0.28 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. Hidruro de sodio (50 mg, 1.25 mmol, contenido: 60 %) se adicionó a lo mismo, entonces la mezcla de reacción se agitó durante media hora, y se adicionó lentamente 3,6-dicloropiridazina

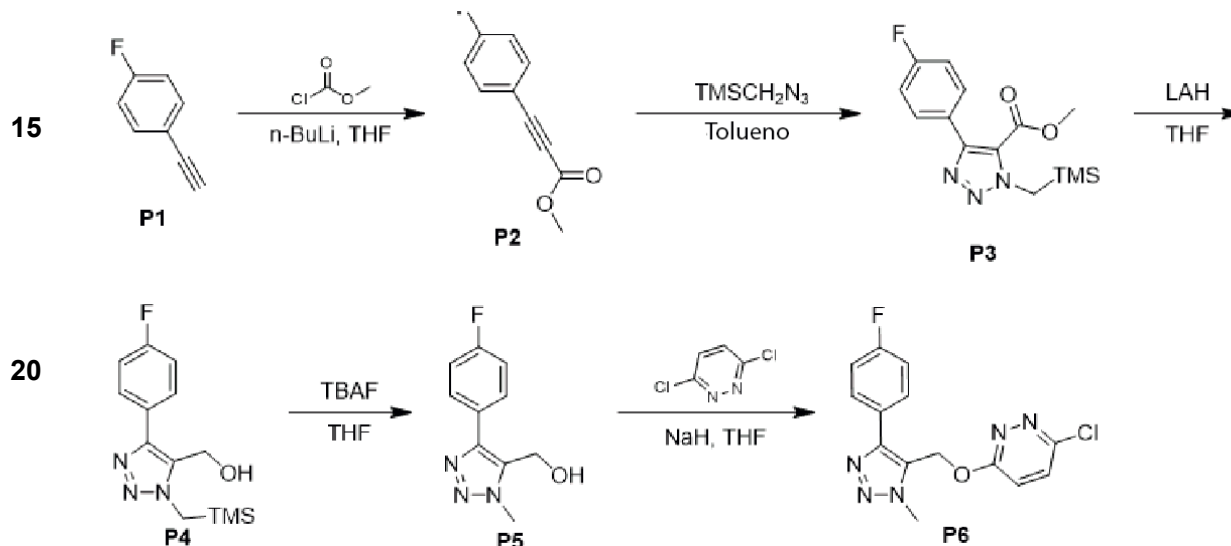
(187 mg, 1.25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a lo mismo. La mezcla de reacción se calentó a 19 °C y se agitó durante otras 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se extinguió al adicionar agua (2 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el producto del título (230 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 353.0$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.81 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2 H), 4.28 (s, 3 H)

Síntesis del intermediario P6:

3-cloro-6-((4-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**P6**)

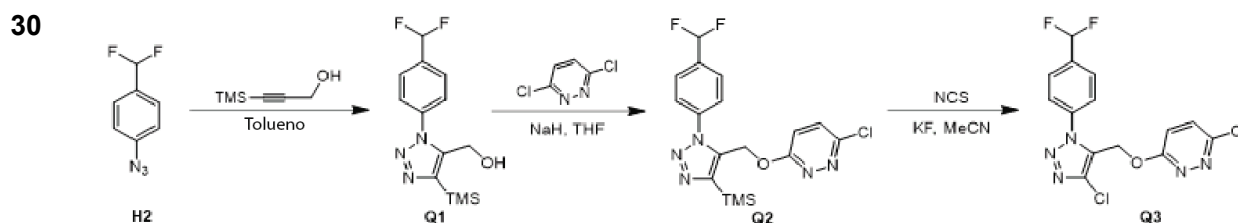


25 El método de síntesis fue como se describe en los pasos 2 a 6 en la síntesis del intermediario **N7**, usando **P1** como material inicial para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 320.1$.

Síntesis del intermediario Q3:

3-cloro-6-((4-cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**Q3**)



Paso 1: Síntesis de (1-(4-(difluorometil)fenil)-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol

(Q1)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en la síntesis del intermediario **H5**, usando el intermediario **H2** y 3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol como reactivos para obtener el producto del título.

5 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 298.1$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.68 (m, 4H), 6.73 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 0.43 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 3-cloro-6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**Q2**)

10 La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en la síntesis del intermediario **H5**, usando el intermediario **Q1** y 3,6-dicloropiridazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 410.1$.

15 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 0.40 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de 3-cloro-6-((4-cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**Q3**)

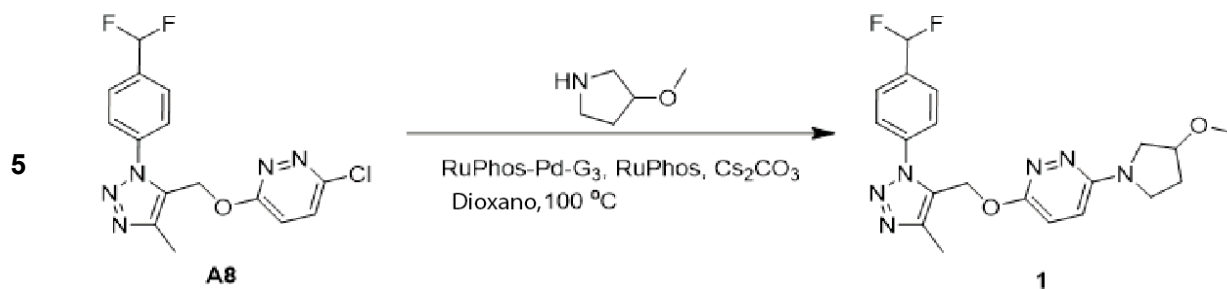
20 El compuesto **Q2** (40.0 mg, 0.098 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo fluoruro de potasio (34.8 mg, 0.58 mmol) y *N*-clorosuccinimida (130 mg, 0.97 mmol), y la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2.0 ml). Los filtrados se combinaron y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1) para obtener el producto del título (100 **25** mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 372.0$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 4H), 7.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H).

Ejemplo 1:

30 3-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridazina (**1**)



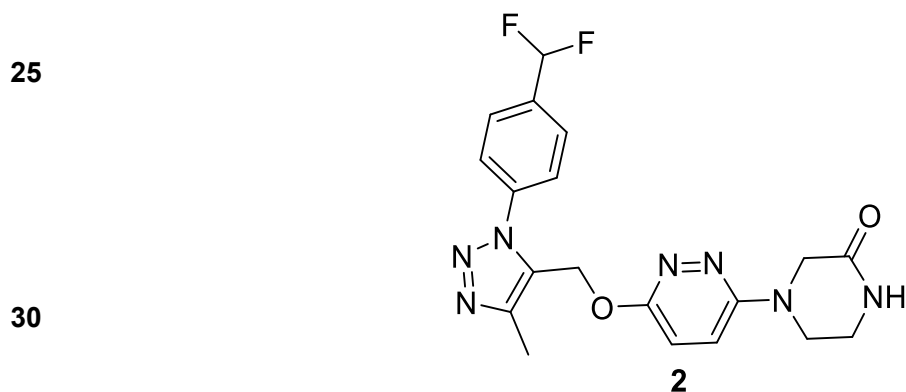
Se disolvieron **A8** (30 mg, 0.085 mmol) y 3-metoxipirrolidina (8.6 mg, 0.085 mmol) en
 10 dioxano (3.0 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionaron secuencialmente a lo
 mismo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (4 mg, 0.0085 mmol), carbonato de
 cesio (28 mg, 0.085 mmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-
 bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (7 mg, 0.0085 mmol), y la mezcla de reacción se agitó
 a 100 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La
 15 mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró bajo
 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 417.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (s, 4H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m,
 2H), 5.43 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (s,
 20 3H), 2.04-2.03 (m, 2H).

Ejemplo 2:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-
 il)piperazin-2-ona (**2**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 2-
 piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

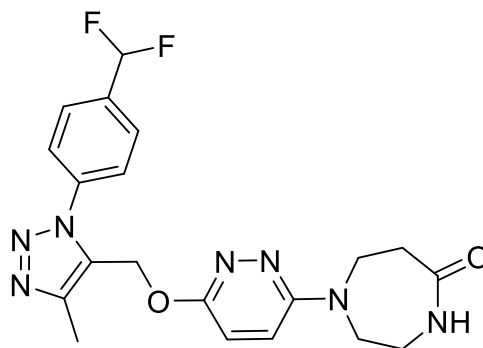
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14

(t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 3:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1,4-diazepan-5-ona (**3**)



3

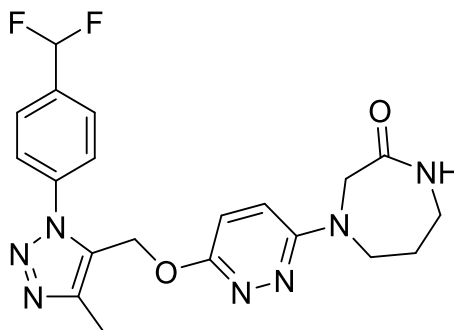
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de 1,4-diazepan-5-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.61 (br s, 1H), 7.37 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 4:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1,4-diazepan-2-ona (**4**)



4

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de 1,4-diazepan-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

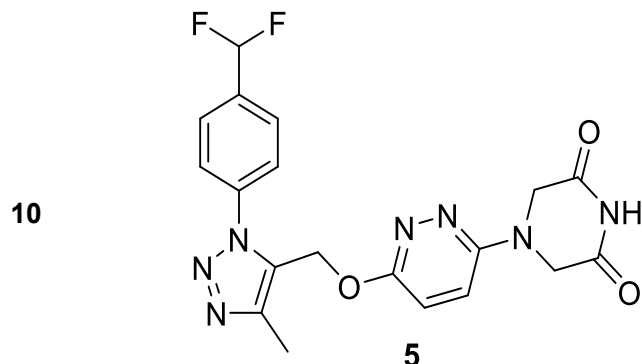
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.45 (br s, 1H), 7.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H),

7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.67-1.65 (m, 2H).

Ejemplo 5:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2,6-diona (**5**)



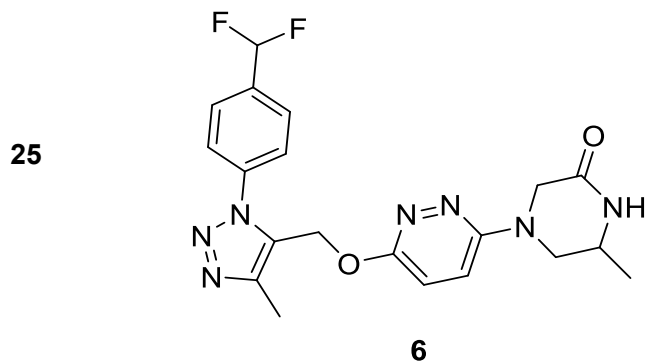
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y piperazina-2,6-diona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (s, 4H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 6:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-metilpiperazin-2-ona (**6**)



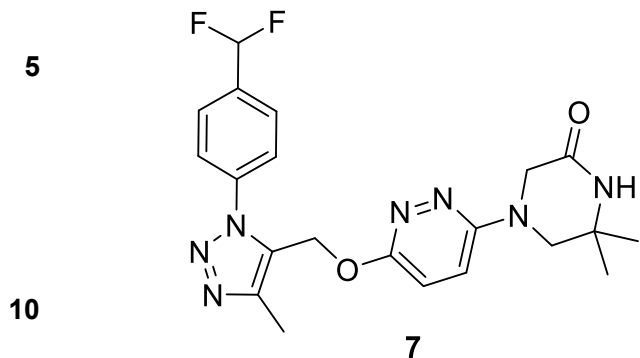
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y el compuesto 6-metilpiperazin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

Ejemplo 7:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6,6-dimetilpiperazin-2-ona (**7**)



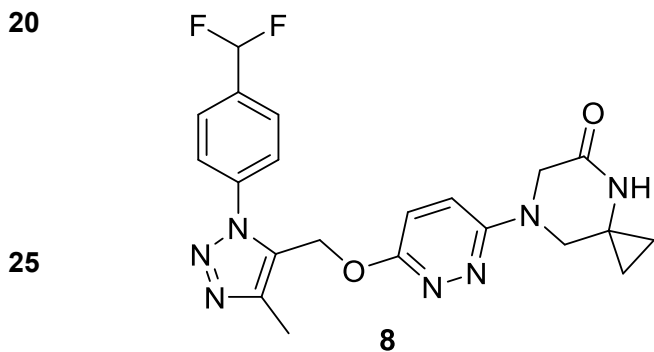
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 6,6-dimetilpiperazin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.9$.

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).

Ejemplo 8:

7-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-5-ona (**8**)



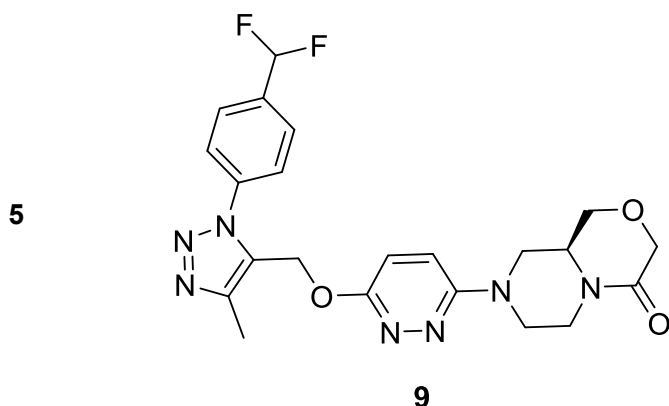
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 4,7-diazaespiro[2.5]octan-5-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 442.1$.

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.72-7.06 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 4H).

Ejemplo 9:

35 (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (**9**)



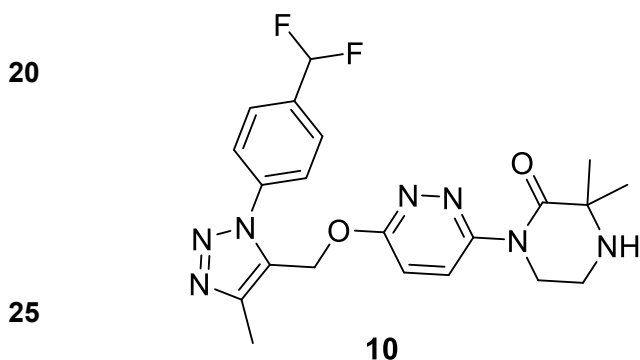
10 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y (S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-4(3H)-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 472.2$.

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (s, 4H), 7.43(d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 10:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (**10**)



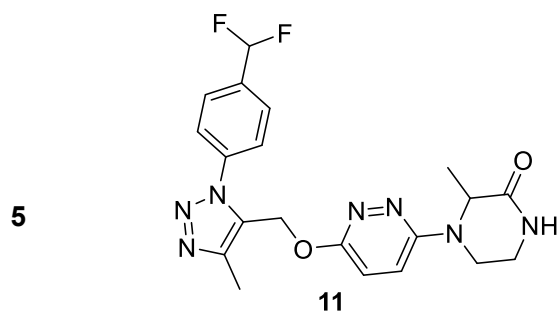
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 3,3-dimetilpiperazin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

30 ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80-7.78 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).

Ejemplo 11:

35 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-metilpiperazin-2-ona (**11**)



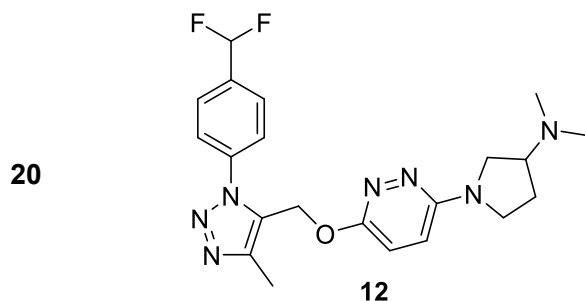
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 3-metilpiperazin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 12:

15 1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (**12**)



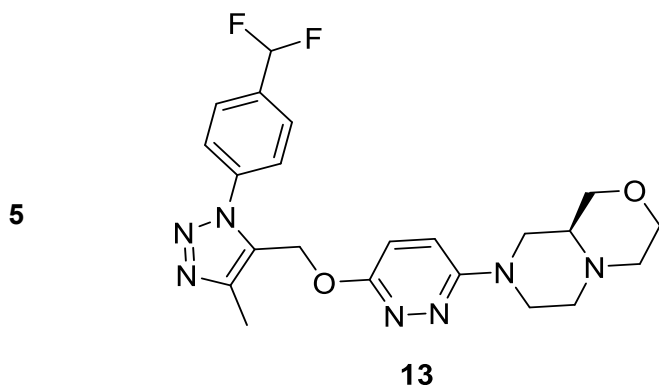
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de N,N-dimetilpirrolidin-3-amina como reactivos para obtener el producto del título.

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H).

Ejemplo 13:

(S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (**13**)



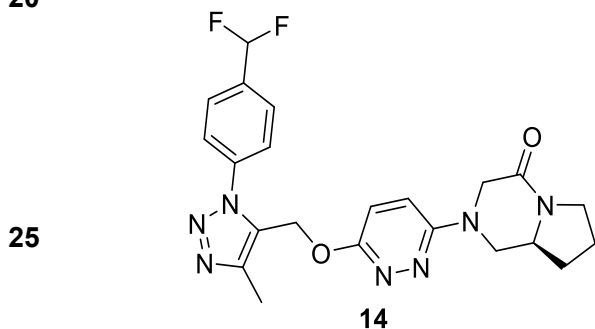
10 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de (S)-octahidropirazino [2,1-c][1,4]oxazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 458.2$.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 3H).

Ejemplo 14:

20 (S)-2-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-4(1H)-ona (**14**)



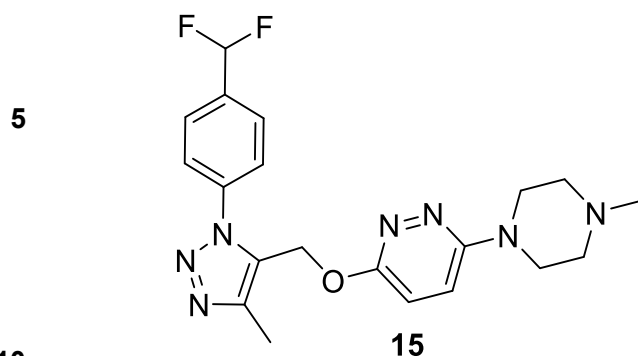
30 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de (S)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-4(1H)-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 456.2$.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H).

Ejemplo 15:

3-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazina (**15**)



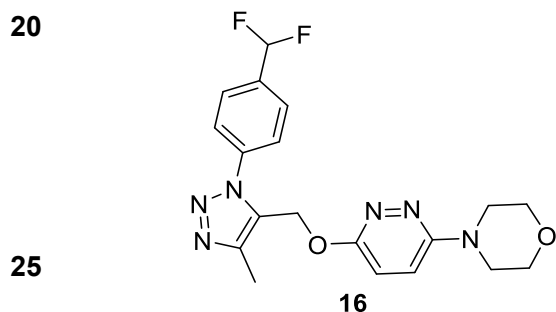
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 1-metilpiperazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.2$.

15 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.55 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.64 (br. s, 4H), 2.65 (br. s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Ejemplo 16:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)morfolina (**16**)



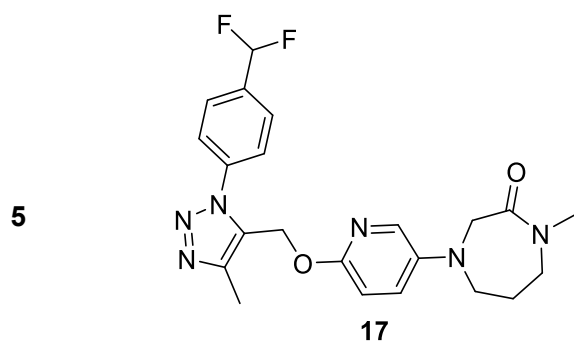
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y morfolina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 403.1$.

30 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72-7.65 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 17:

35 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)-1-metil-1,4-diazepan-2-ona (**17**)



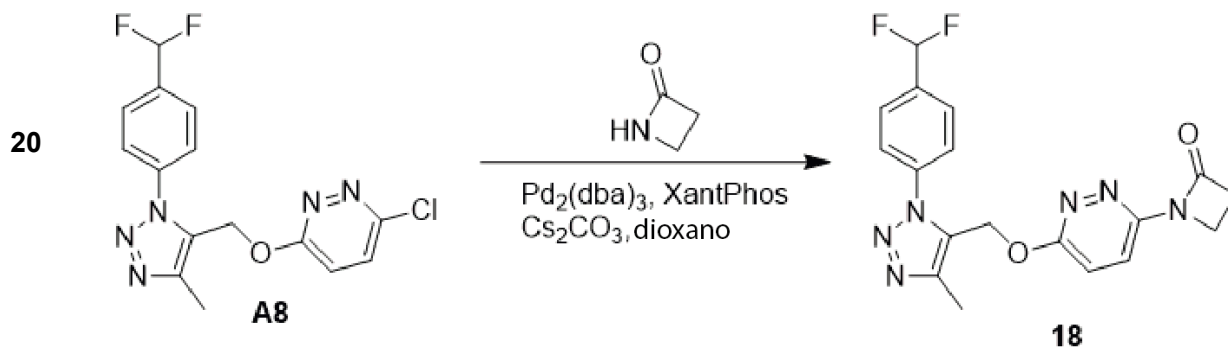
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de 1-metil-1,4-diazepan-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 18:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-2-ona (**18**)



Se disolvieron **A8** (42.2 mg, 0.12 mmol) y 2-azetidinona (12.8 mg, 0.18 mmol) en tolueno (2 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6.94 mg, 0.012 mmol), carbonato de cesio (78.20 mg, 0.24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (10.99 mg, 0.012 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) para obtener el producto del título (25 mg, sólido blanco).

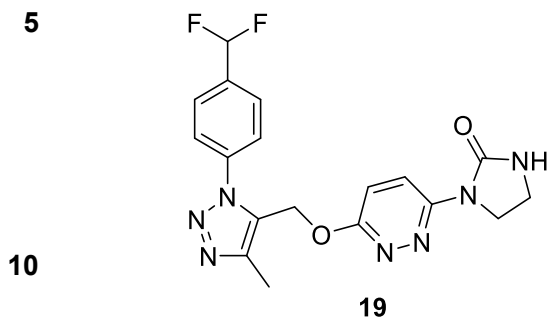
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 387.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.24 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H),

2.41 (s, 3H).

Ejemplo 19:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)imidazolidin-2-ona (**19**)



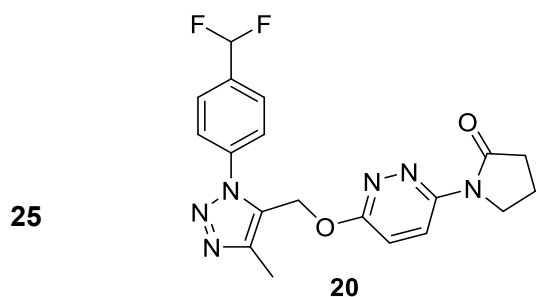
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando **A8** y 2-imidazolidinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 402.1$.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.98 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 20:

20 1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)pirrolidin-2-ona (**20**)



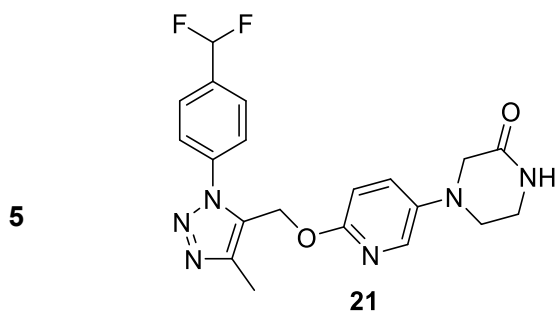
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando **A8** y pirrolidin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 401.1$.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H).

Ejemplo 21:

35 4-(6-[(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]piridin-3-il)piperazin-2-ona (**21**)



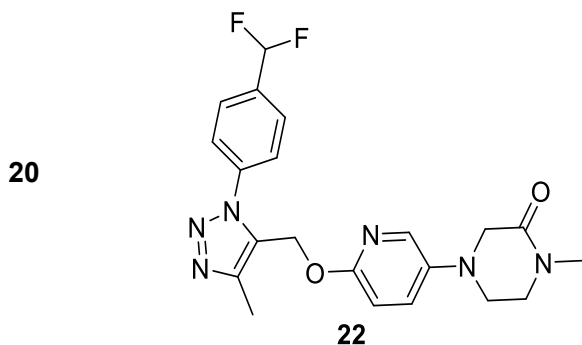
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando **A10** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 415.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28 (br. s, 4H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 22:

15 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)-1-metilpiperazin-2-ona (**22**)



25 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando **A10** y 1-metil-2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

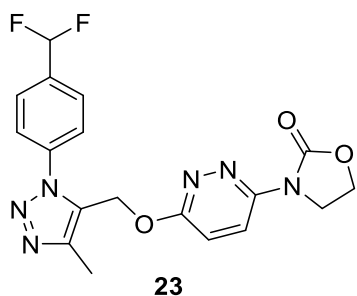
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 429.2$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.65 (m, 5H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.85-6.58 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

Ejemplo 23:

30 3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)oxazolidin-2-ona (**23**)

5



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando **A8** y oxazolidin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

10

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 403.1$.

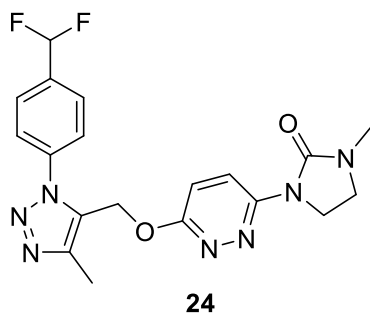
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

Ejemplo 24:

15

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-metilimidazolidin-2-ona (**24**)

20



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando **A8** y 1-metilimidazolidin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

25

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.1$.

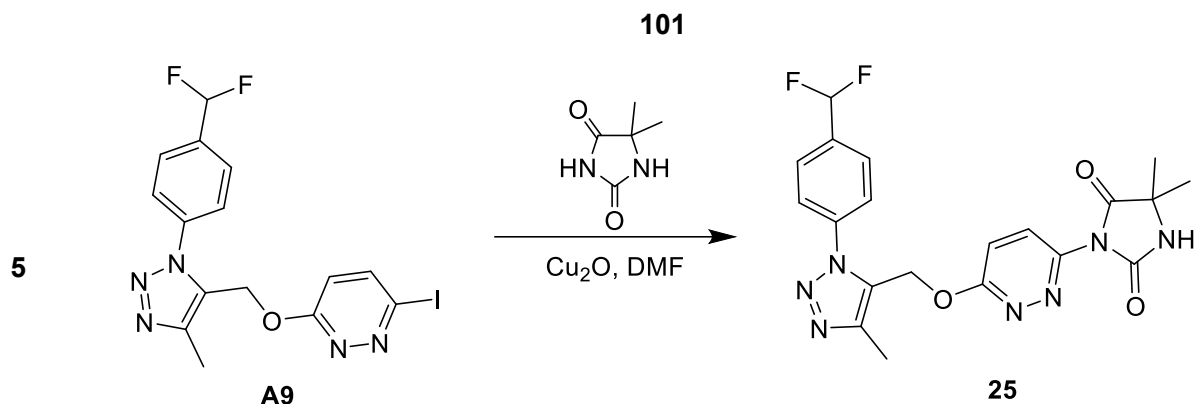
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (br. s, 2H), 3.54 (br. s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

Ejemplo 25:

30

3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (**25**)

35



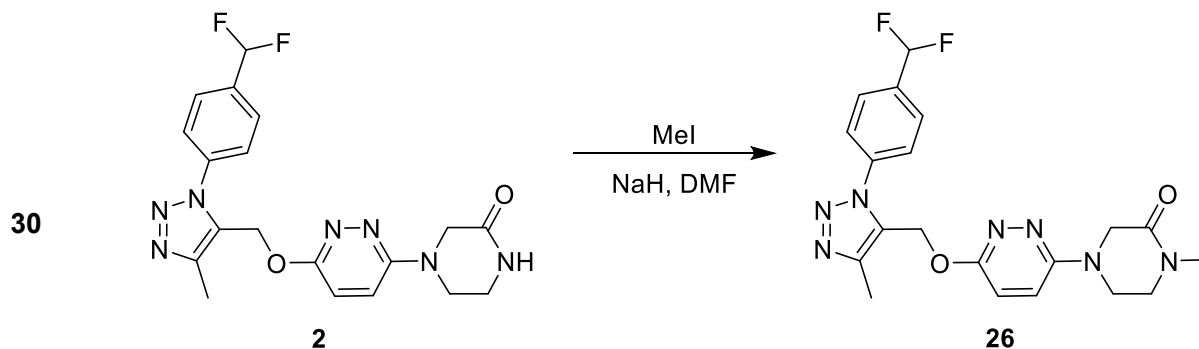
El compuesto **A9** (350 mg, 0.79 mmol), 5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (350.0 mg, 0.79 mmol) y óxido cuproso (112 mg, 0.79 mmol) se adicionaron secuencialmente a *N,N*-dimetilformamida anhidra (10.0 ml), y el sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 180 °C durante 2.5 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (condiciones de separación: columna cromatográfica: Phenomenex C18 75 × 30 mm × 3 μm; fase móvil: agua (solución de ácido trifluoroacético al 0.225 %) - acetonitrilo; gradiente: % de B: de 30% a 50%; tasa de flujo: 30 ml/min) para obtener el producto del título (63.0 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

Ejemplo 26:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-metilpiperazin-2-ona (**26**)



El ejemplo **2** (40 mg, 0.096 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) bajo una atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y entonces se adicionó hidruro de sodio (5.3 mg, 60 %, 0.12 mmol) a lo mismo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y entonces se adicionó yoduro

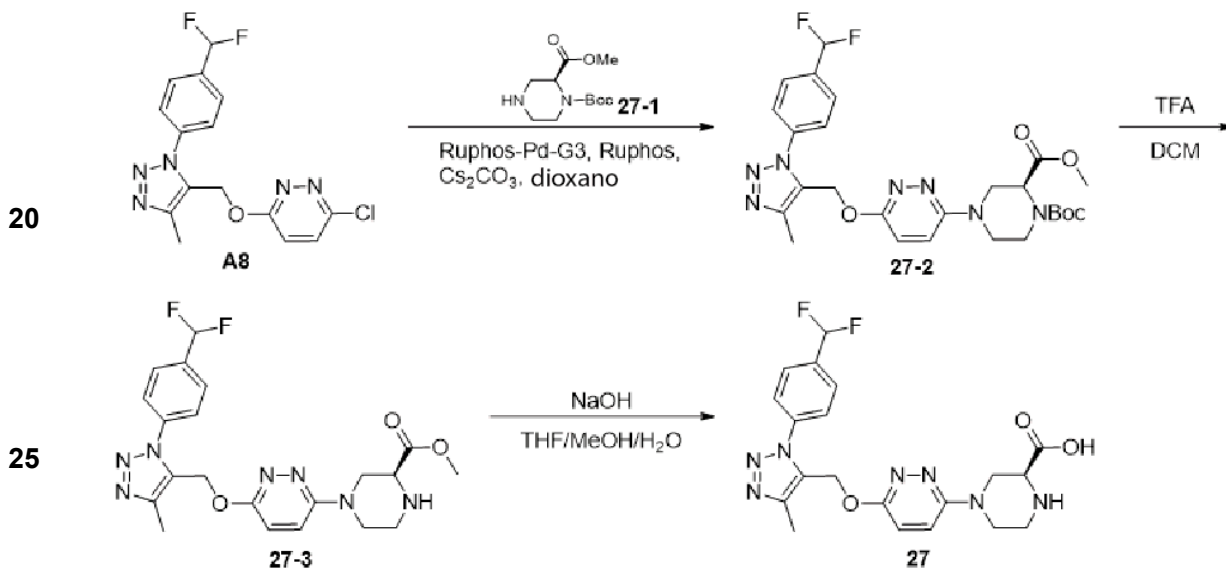
de metilo (16 mg, 0.11 mmol) gota a gota a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al verterla en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) y cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (7 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 4H), 7.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 27:

Ácido (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxílico (**27**)



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 2-metilo (**27-2**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y **27-1** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 560.2$.

Paso 2: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**27-3**)

Se disolvió **27-2** (130 mg, 0.23 mmol) en diclorometano (10 ml), entonces se adicionó

ácido trifluoroacético (1 ml) a lo mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título **27-3** (130 mg, aceite amarillo), y el producto crudo se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 460$.

Paso 3: Síntesis de ácido (*S*)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxílico (**27**)

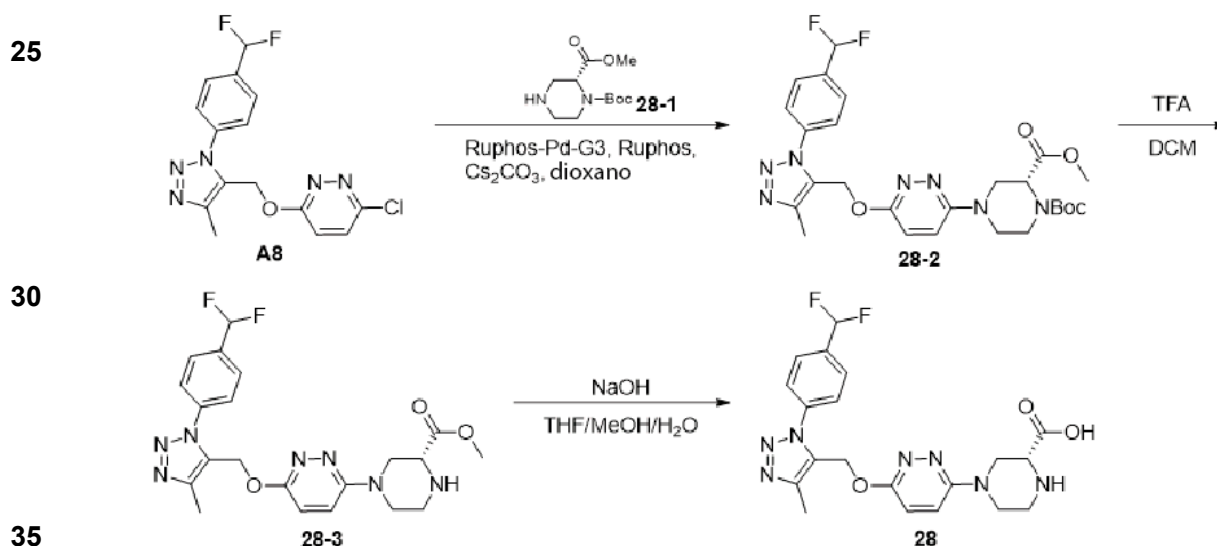
Se disolvió **27-3** (130 mg, 0.23 mmol) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), entonces se adicionó hidróxido de sodio (46 mg, 1.15 mmol) a lo mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó ácido clorhídrico diluido 1.0 M para ajustar el pH a 3 y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 35 %) para obtener el producto del título (30 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 446.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.56 (br. s, 1H), 3.20-3.14 (m, 3H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 28:

Ácido (*R*)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxílico (**28**)



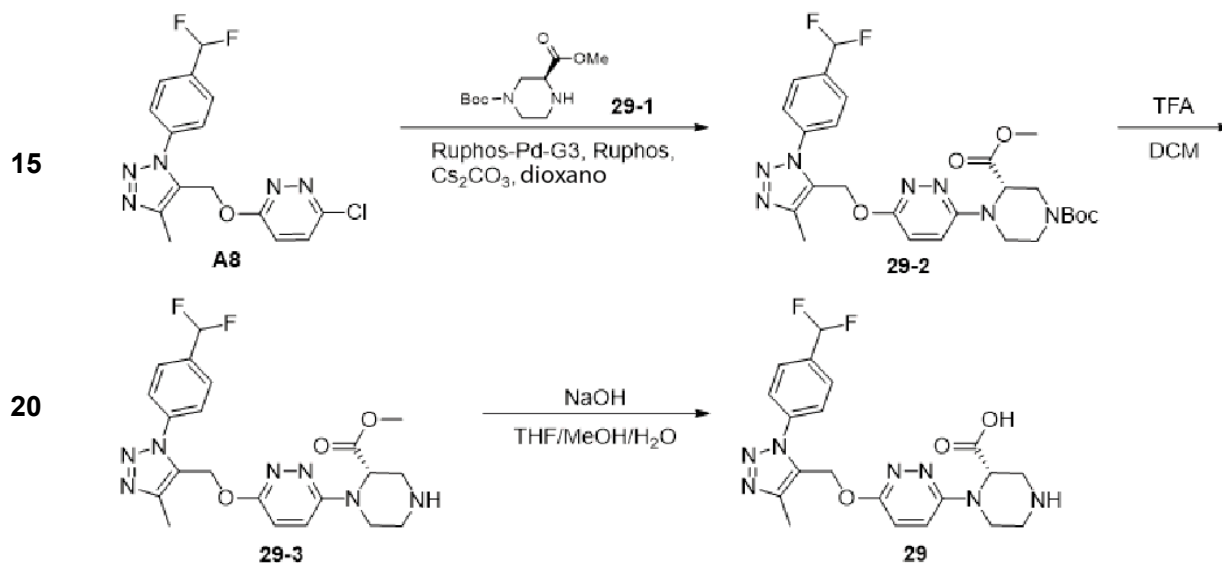
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 27, usando **A8** y 3-metilpiperazina-1,3-dicarboxilato de (*R*)-1-*tert*-butilo como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, desprotección e hidrólisis para obtener el producto del título.

5 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 446.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.56 (br. s, 1H), 3.20-3.14 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 29:

10 Ácido (*S*)-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxílico (**29**)



25 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 27, usando **A8** y 3-metilpiperazina-1,3-dicarboxilato de (*S*)-1-*tert*-butilo como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, desprotección e hidrólisis para obtener el producto del título.

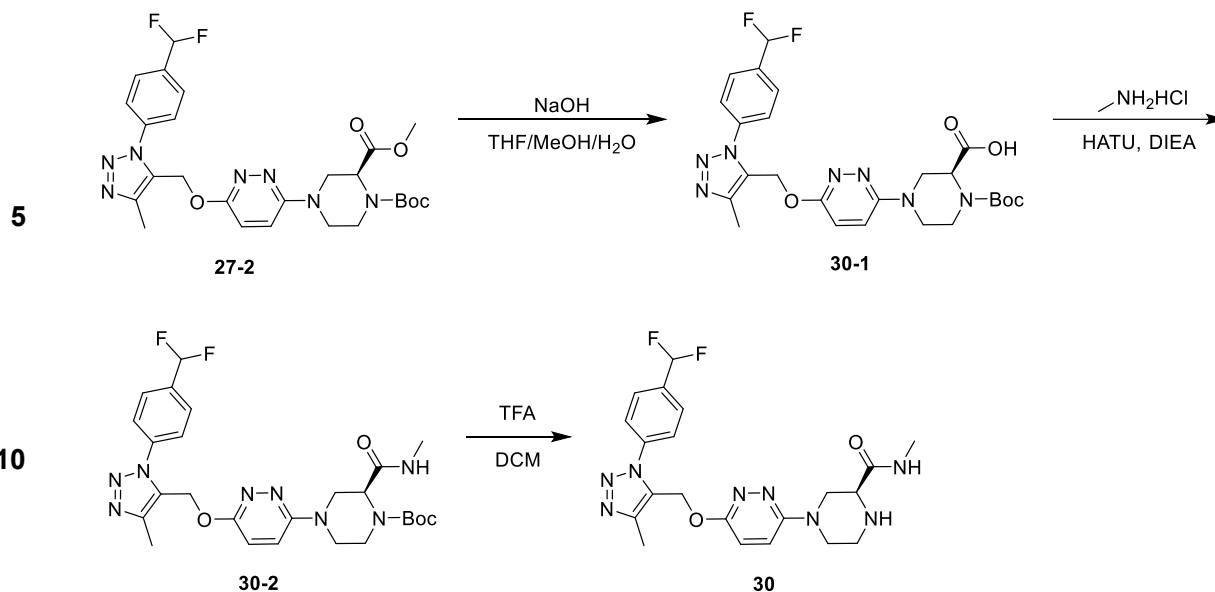
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 446.2$.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 30:

35 (*S*)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-metilpiperazin-2-carboxamida (**30**)

105



Paso 1: Síntesis de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il) piperazin-2-carboxílico (**30-1**)

Se disolvió **27-2** (200 mg, 0.36 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), entonces se adicionó hidróxido de sodio (14 mg, 0.36 mmol) a lo mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó ácido clorhídrico diluido 1.0 M para ajustar el pH a 3 y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto de título (150 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 546.2$.

Paso 2: (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(metilcarbamoyl)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**30-2**)

Se disolvieron **30-1** (50 mg, 0.092 mmol) y clorhidrato de metilamina (7 mg, 0.10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), entonces se adicionaron HATU (38 mg, 0.10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (36 mg, 0.28 mmol) a lo mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó salmuera saturada (20 ml) y se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto de título (50 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 559.3$.

Paso 3: (S)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-metilpiperazin-2-carboxamida (**30**)

Se disolvió **30-2** (50 mg, 0.09 mmol) en diclorometano (5 ml), entonces se adicionó ácido

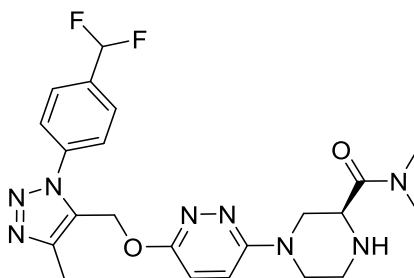
trifluoroacético (0.5 ml) a lo mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 35 %) para obtener el producto del título (20 mg, sólido blanco).

5 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 459.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 3H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H).

10 **Ejemplo 31:**

(S)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-N,N-dimetilpiperazin-2-carboxamida (**31**)



31

20 La operación experimental fue como se describe en los pasos 2 y 3 en el ejemplo **30**, usando el intermediario **30-1** y clorhidrato de dimetilamina como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de condensación y desprotección para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 473.2$.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (br. s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

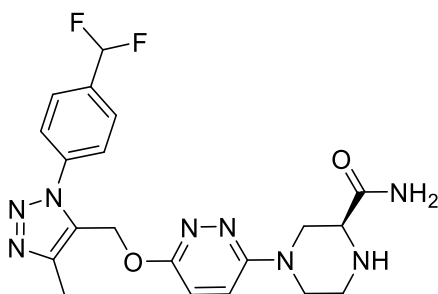
Ejemplo 32:

(S)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-amida (**32**)

30

35

5



32

La operación experimental fue como se describe en los pasos 2 y 3 en el ejemplo 30, usando el intermediario 30-1 y cloruro de amonio como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de condensación y desprotección para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 445.2$.

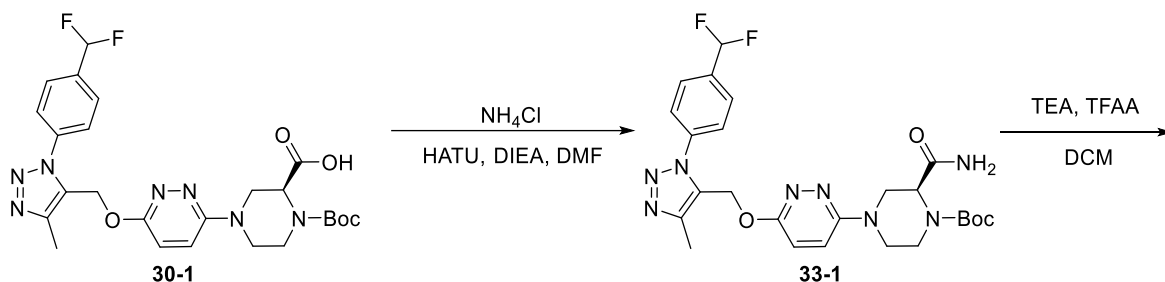
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

15

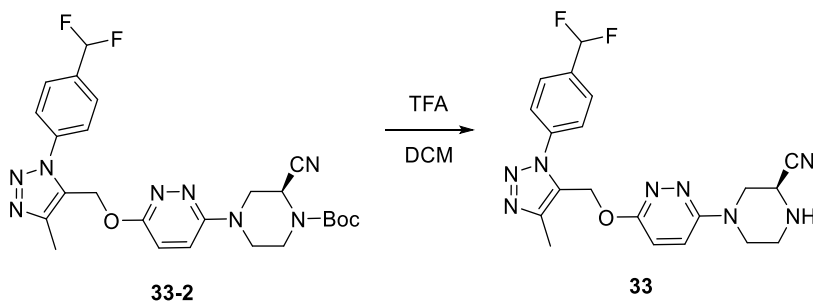
Ejemplo 33:

(S)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carbonitrilo (33)

20



25



30

Paso 1: Síntesis de 2-carbamoil-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo *terc*-butilo (33-1)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo 30, usando el intermediario 30-1 y cloruro de amonio como reactivos para obtener el producto del título (33-1).

35

Paso 2: Síntesis de (S)-2-ciano-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**33-2**)

Se disolvió **33-1** (100 mg, 0.18 mmol) en diclorometano (8 ml), entonces se adicionó trietilamina (73 mg, 0.72 mmol) a lo mismo y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se adicionó lentamente anhídrido trifluoroacético (76 mg, 0.36 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7.0 y se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 3:1) para obtener el producto del título (45 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 527.2$.

Paso 3: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carbonitrilo (**33**)

Se disolvió **33-2** (45 mg, 0.085 mmol) en diclorometano (5 ml), entonces se adicionó ácido trifluoroacético (0.8 ml, 10.73 mmol) a lo mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7.0 y se extrajo con diclorometano (10 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 35 %) para obtener el producto del título (17 mg, sólido amarillo claro).

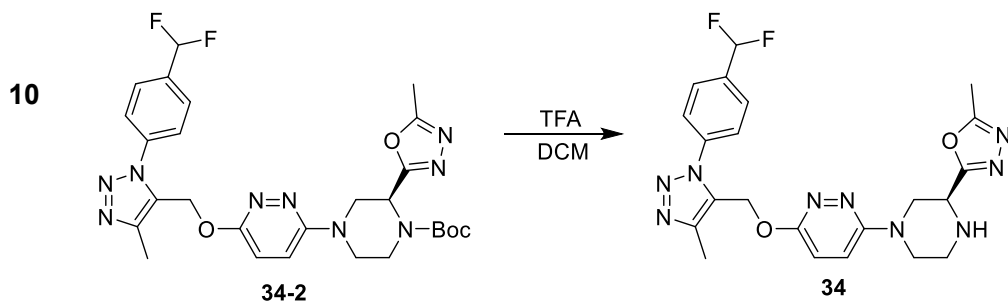
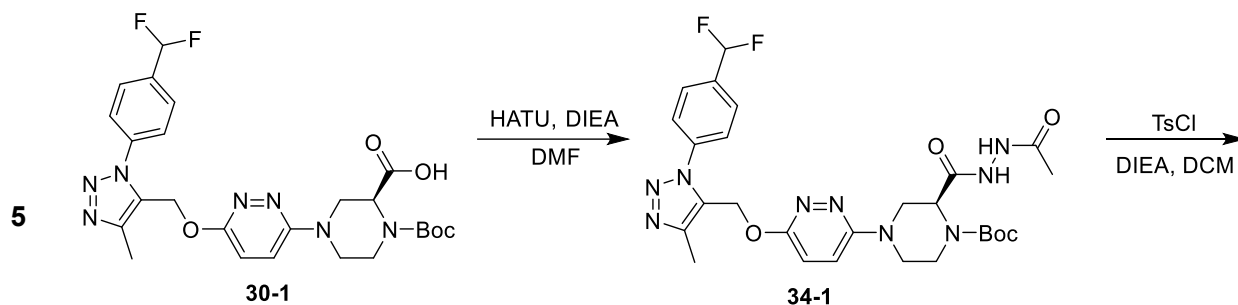
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 427.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 34:

(S)-2-(4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**34**)

109



15 Paso 1: Síntesis de (S)-2-(2-acetilhidrazin-1-carbonil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**34-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **30**, usando el intermediario **30-1** y acetilhidrazina como reactivos para obtener el producto del título (**34-1**).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 602.3$.

20 Paso 2: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**34-2**)

Se disolvieron **34-1** (100 mg, 0.17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (220 mg, 1.70 mmol) en diclorometano (15 ml), entonces se adicionó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (320 mg, 1.70 mmol) a lo mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó salmuera saturada (20 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el producto del título (90 mg, sólido amarillo).

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 584.2$.

30 Paso 3: Síntesis de (S)-2-(4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**34**)

Se disolvió **34-2** (90 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (5 ml), entonces se adicionó ácido trifluoroacético (1 ml) a lo mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

35 El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró

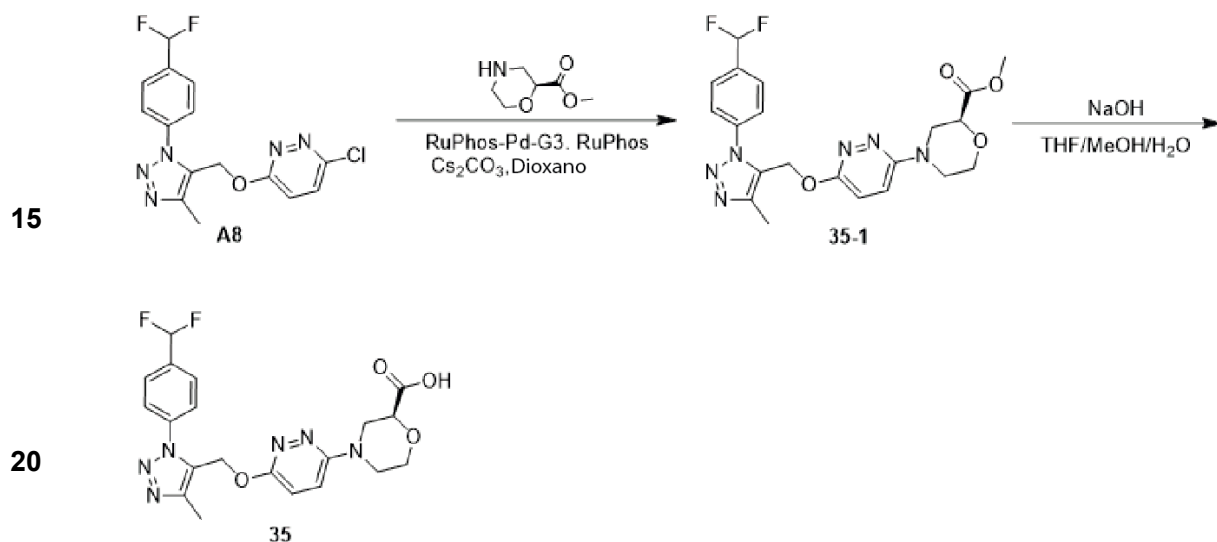
a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 35 %) para obtener el producto del título (31 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 484.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 35:

Ácido (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)morfolin-2-carboxílico (**35**)



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)morfolin-2-carboxilato de metilo (**35-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y (S) - morfolina-2-carboxilato de metilo como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 461.2$.

Paso 2: Síntesis de ácido (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)morfolin-2-carboxílico (**35**)

Se disolvió **35-1** (50 mg, 0.11 mmol) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), entonces se adicionó hidróxido de sodio (46 mg, 1.15 mmol) a lo mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó ácido clorhídrico diluido 1.0 M para ajustar el pH a 3 y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua

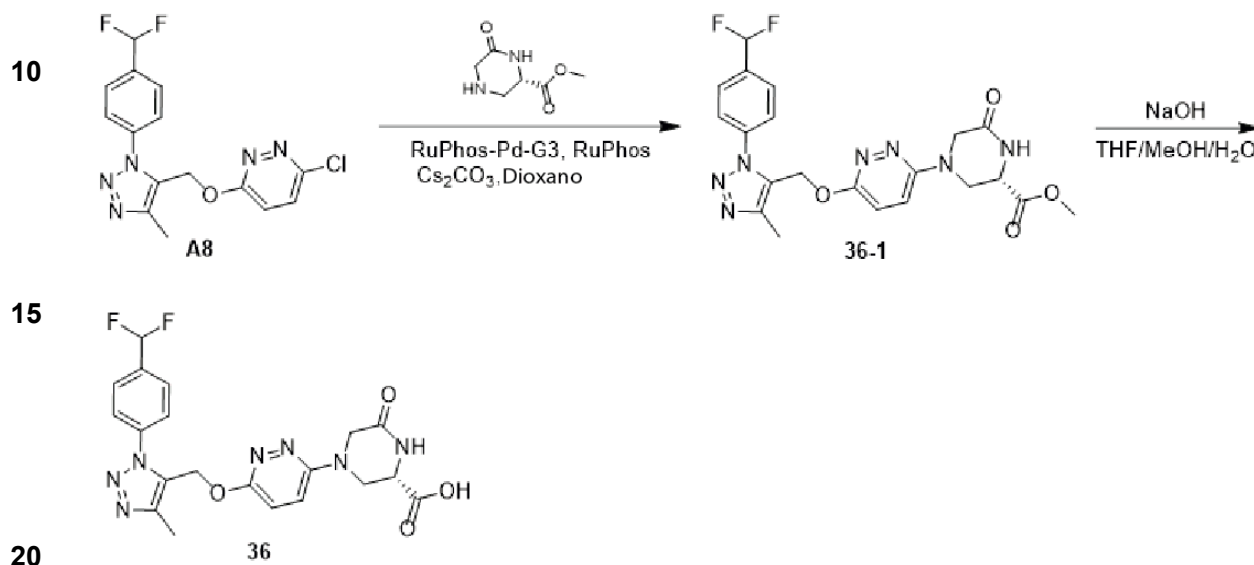
= 0 a 35 %) para obtener el producto del título (18 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 447.3$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 36:

Ácido (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-oxopiperazin-2-carboxílico (**36**)



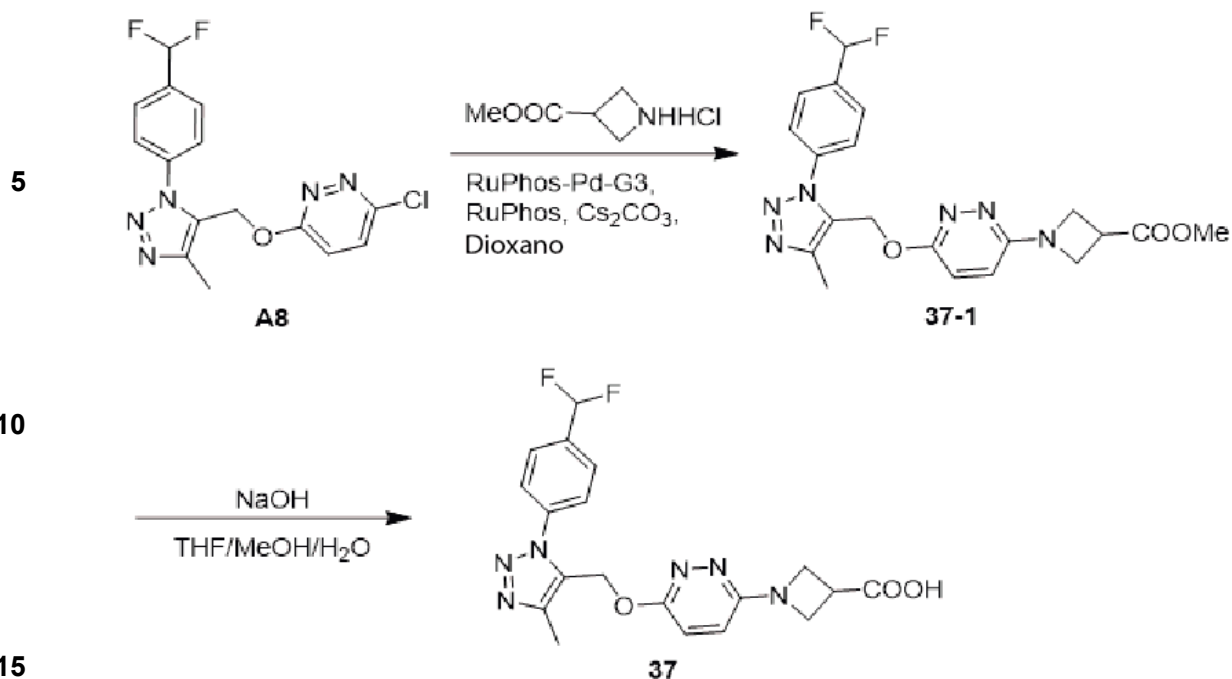
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **35**, usando **A8** y (S)-6-oxopiperazina-2-carboxilato de metilo como reactivos y a través del acoplamiento e hidrólisis para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 460.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (br. s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.17-4.05 (m, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 37:

Ácido 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidina-3-carboxílico (**37**)



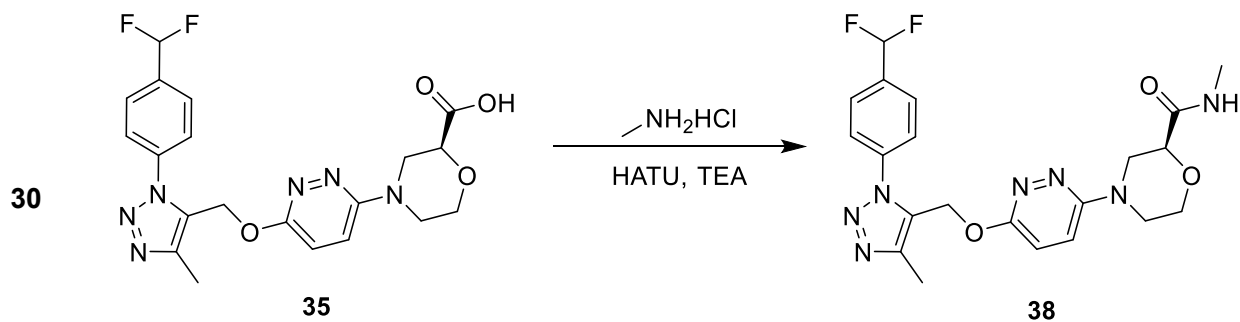
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 35, usando **A8** y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo como reactivos y a través del acoplamiento e hidrólisis para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 417.1$.

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.79 (s, 4H), 7.15 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 38:

(S)-4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-metilmorfolín-2-carboxamida (**38**)



Se disolvieron el ejemplo 35 (60 mg, 0.13 mmol), clorhidrato de metilamina (17.55 mg, 0.26 mmol) y HATU (152.95 mg, 0.26 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó trietilamina (37.02 mg, 0.39 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se

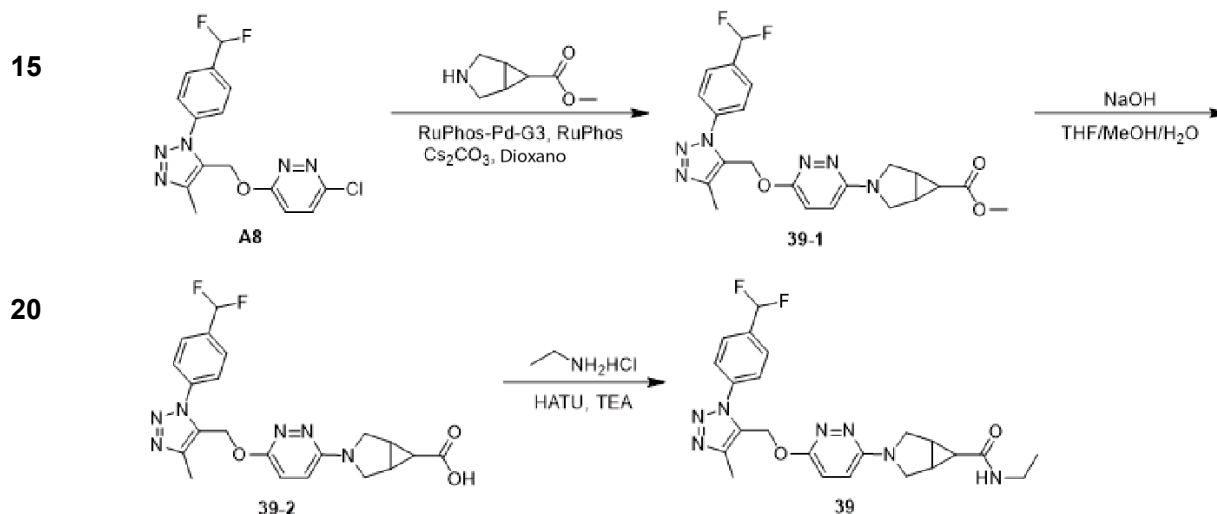
agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 3). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (10 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 460.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 39:

3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (**39**)



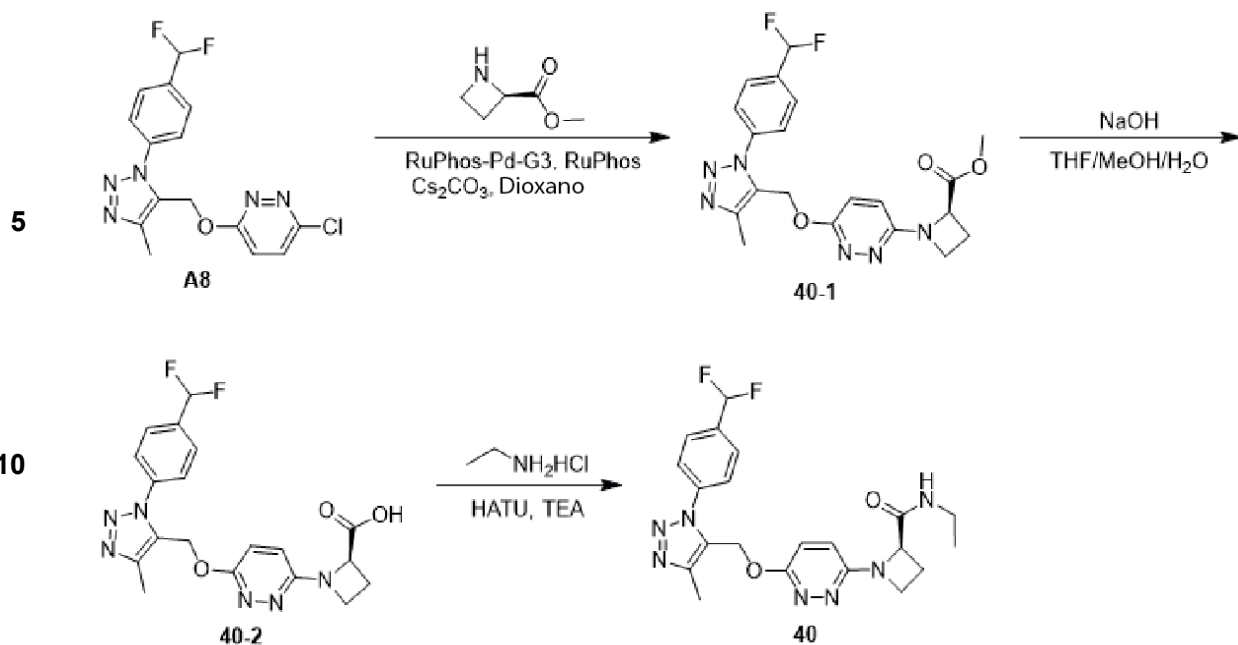
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **35** y ejemplo **38**, usando el intermediario **A8** y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de metilo como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, hidrólisis y condensación para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.3$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.97 (s, 2H), 1.42 (s, 1H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 40:

(*R*)-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-azetidín-2-carboxamida (**40**)



15 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **35** y ejemplo **38**, usando el intermediario **A8** y azetidín-2-carboxilato de metilo como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, hidrólisis y condensación para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

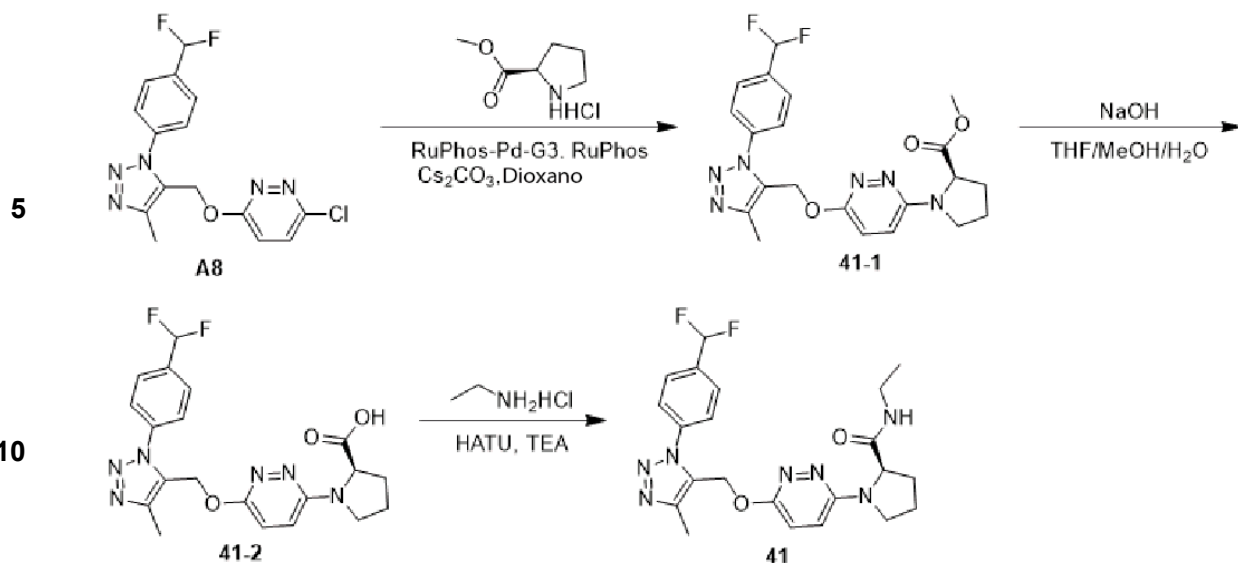
20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.04-8.03 (m, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.33-3.07 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 41:

25 (*R*)-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etilpirrolidin-2-carboxamida (**41**)

30

35



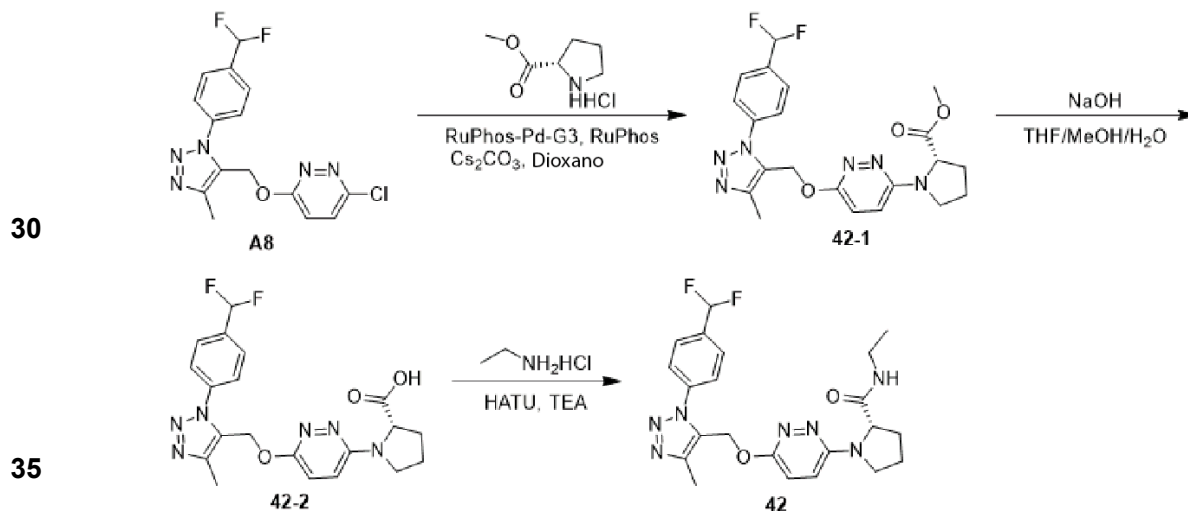
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **35** y ejemplo **38**, usando el intermediario **A8** y clorhidrato de éster metílico de (*R*)-prolina como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, hidrólisis y condensación para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.15 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 42:

(*S*)-1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etilpirrolidin-2-carboxamida (**42**)



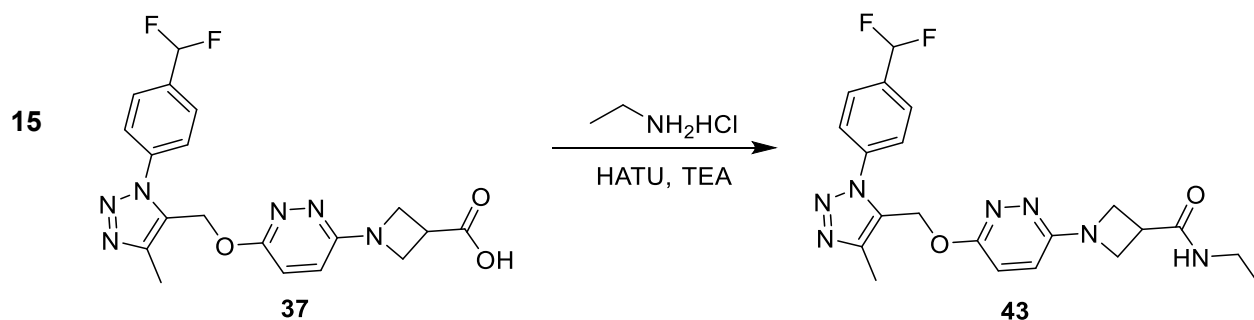
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **35** y ejemplo **38**, usando el intermediario **A8** y clorhidrato de éster metílico de (S)-prolina como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, hidrólisis y condensación para obtener el producto del título.

5 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.15 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 43:

1-(6-[(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]piridazin-3-il)-*N*-etilazetidina-3-carboxamida (**43**)



20 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y clorhidrato de etilamina como reactivos para obtener el producto del título.

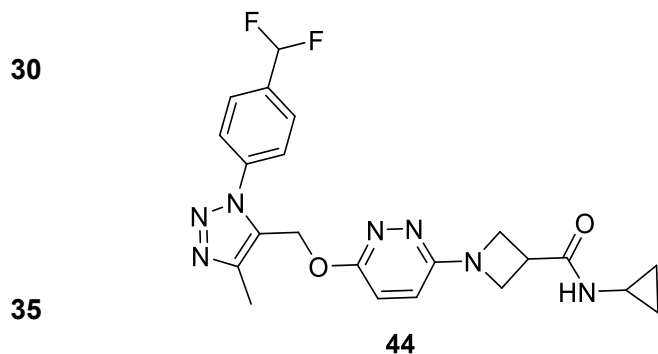
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.22 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

25

Ejemplo 44:

N-ciclopropil-1-(6-[(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]piridazin-3-il)azetidina-3-carboxamida (**44**)



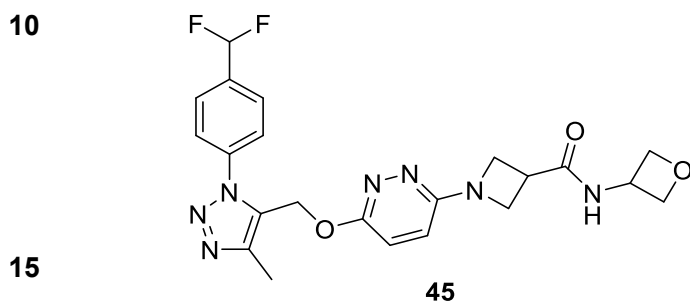
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y ciclopropilamina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 456.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.22 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.65-0.56 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H).

Ejemplo 45:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(oxetan-piridin-3-il)azetidin-3-carboxamida (**45**)



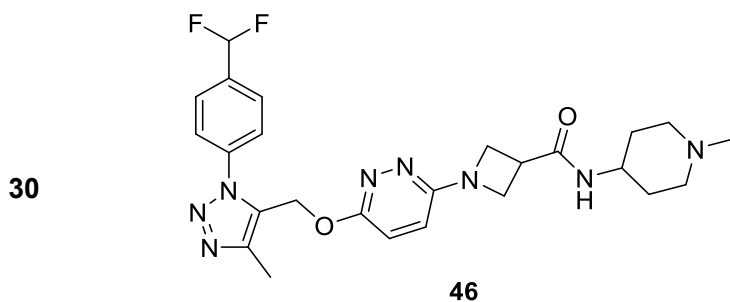
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 3-oxetanamina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 472.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 46:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)azetidin-3-carboxamida (**46**)



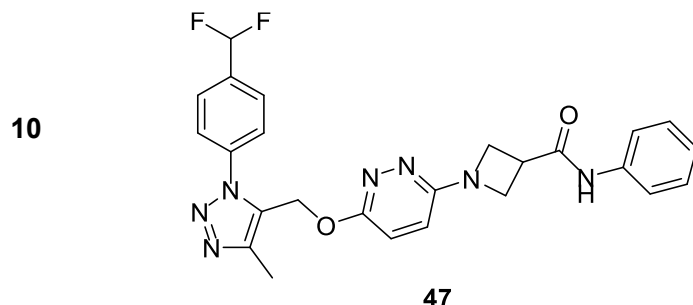
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 1-metil-4-aminopiperidina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 513.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H).

5 Ejemplo 47:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida (**47**)



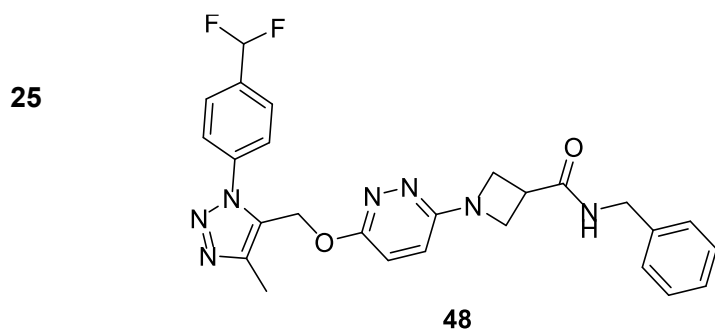
15 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y anilina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 492.2.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 4H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.74-3.76 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).

20 **Ejemplo 48:**

N-bencil-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidina-3-carboxamida (**48**)



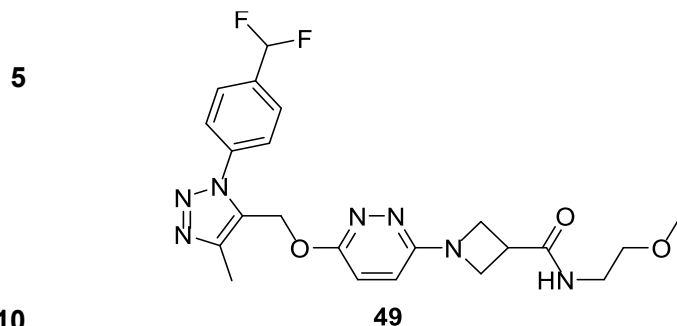
30 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y bencilamina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 506.2.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (br. s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.33-7.13 (m, 6H), 6.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 49:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(2-metoxietil)azetidin-3-carboxamida (**49**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 2-metoxietilamina como reactivos para obtener el producto del título.

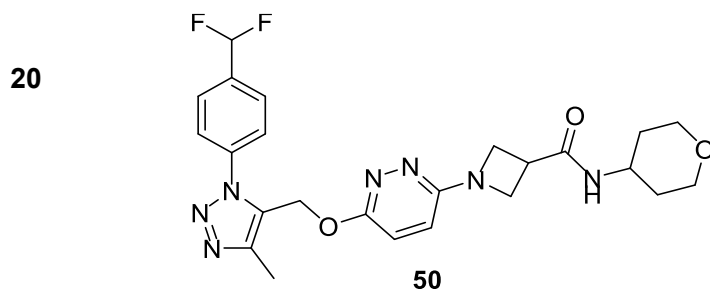
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 474.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (br. s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.28-7.00 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.17-4.02 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 7H), 2.39 (s, 3H).

15

Ejemplo 50:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)azetidin-3-carboxamida (**50**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 4-amino-tetrahidropirano como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 500.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H).

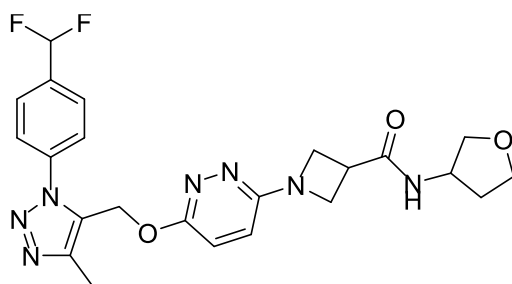
30

Ejemplo 51:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(tetrahydrofuran-3-il)azetidin-3-carboxamida (**51**)

35

5



51

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 3-aminotetrahidrofurano como reactivos para obtener el producto del título.

10

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 486.2$.

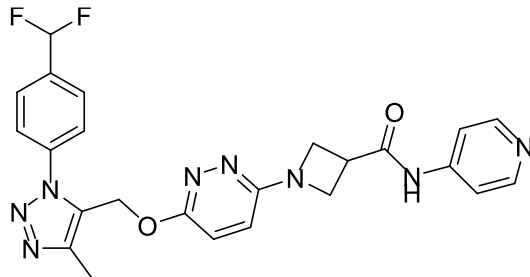
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (br. s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H).

15

Ejemplo 52:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(piridin-4-il)azetidin-3-carboxamida (**52**)

20



52

25

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 4-aminopiridina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 493.2$.

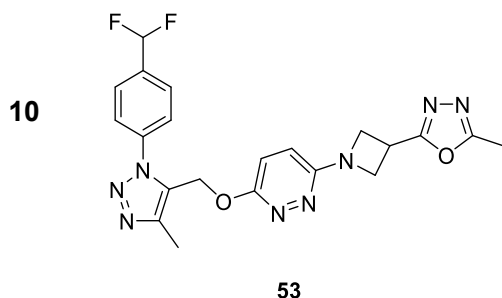
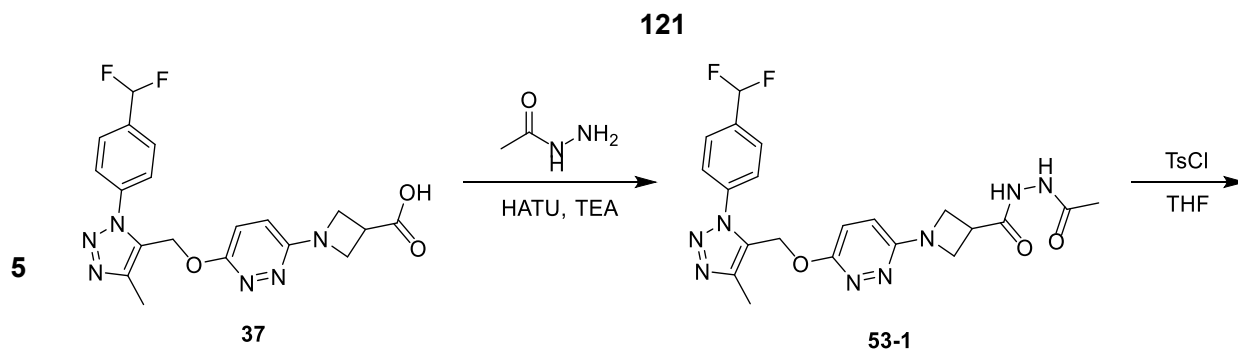
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

30

Ejemplo 53:

2-(1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**53**)

35



15 Paso 1: Síntesis de *N'*-acetil-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-carbohidrazida (**53-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando **37** y acetilhidrazina como reactivos para obtener el producto del título.

20 Paso 2: Síntesis de 2-(1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**53**)

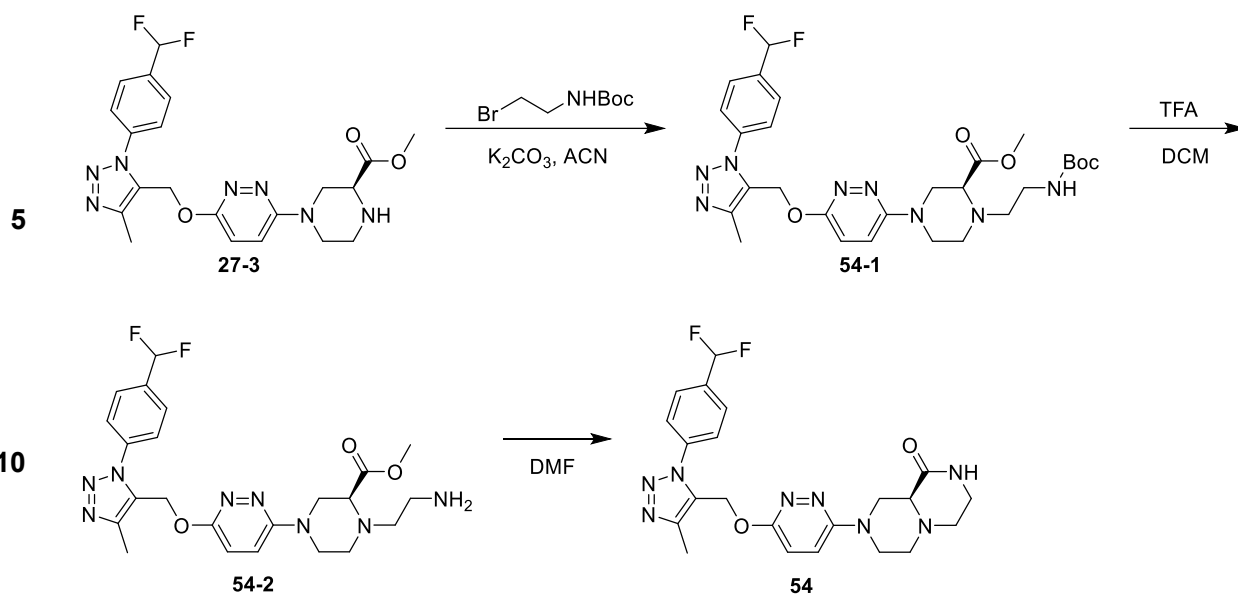
Se disolvieron **53-1** (150 mg, 0.22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (220 mg, 1.70 mmol) en diclorometano (15 ml), entonces se adicionó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (320 mg, 1.70 mmol) a lo mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó salmuera saturada (20 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el producto del título (63 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 455.2$.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 54:

35 (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**54**)



Paso 1: Síntesis de (S)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**54-1**)

Se disolvió **27-3** (110 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (15 ml), entonces se adicionaron secuencialmente carbonato de potasio (66 mg, 0.48 mmol) y *N*-(2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (81 mg, 0.36 mmol) a lo mismo. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó salmuera saturada (15 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1 a 1:0) para obtener el producto del título (80 mg, sólido incoloro).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 603.3$.

Paso 2: Síntesis de (S)-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**54-2**)

Se disolvió **54-1** (78 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (5 ml), entonces se adicionó ácido trifluoroacético (1 ml) a lo mismo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se monitoreó por LCMS, y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a neutro con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto de título (65 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503.2$.

Paso 3: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-

il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**54**)

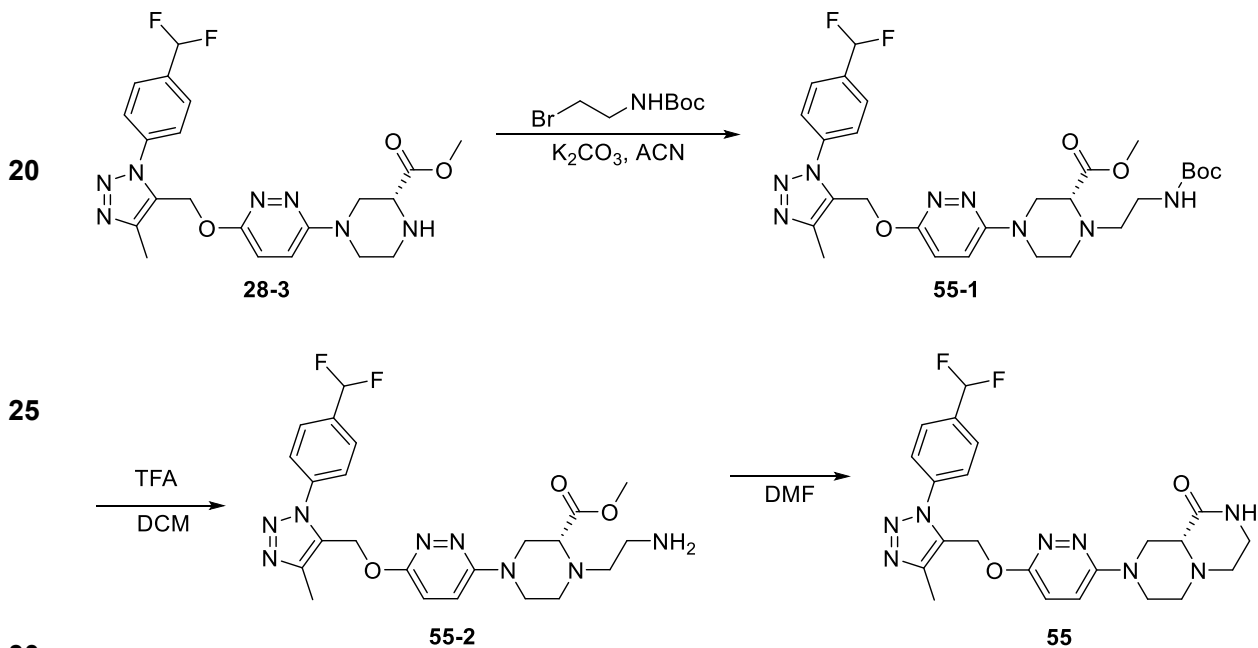
Se disolvió **54-2** (50 mg, 0.099 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La finalización de la reacción se monitoreó por LCMS, y a la mezcla de reacción se adicionó salmuera saturada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 35 %) para obtener el producto del título (12 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 471.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (s, 5H), 7.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H).

Ejemplo 55:

(*R*)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**55**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **54**, usando el intermediario **28-3** como el reactivo, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y ciclación para obtener el producto del título.

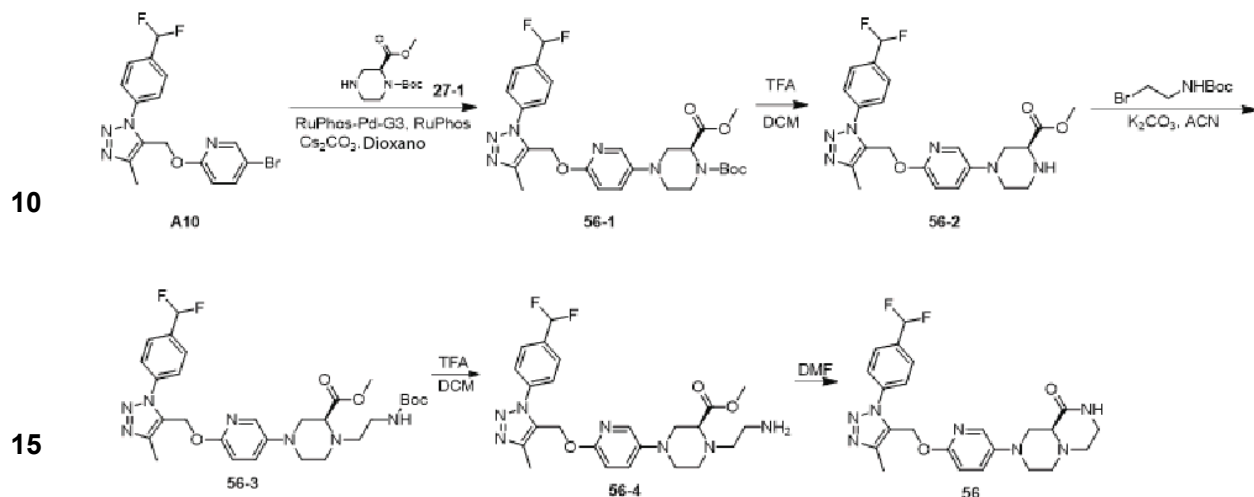
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 471.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (s, 5H), 7.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.37-3.35

(m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H).

Ejemplo 56:

(S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)octahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1-ona (**56**)



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 2-metilo (**56-1**)

20 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **A10** y **27-1** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 559.2$.

Paso 2: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**56-2**)

25 La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo 27, usando el intermediario **56-1** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 459.2$.

Paso 3: Síntesis de (S)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**56-3**)

30 La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo 54, usando el intermediario **56-2** y (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 602.2$.

35 Paso 4: Síntesis de (S)-1-(2-aminoetil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**56-4**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo 54, usando el intermediario **56-3** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 502.2$.

Paso 5: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)octahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-1-ona (**56**)

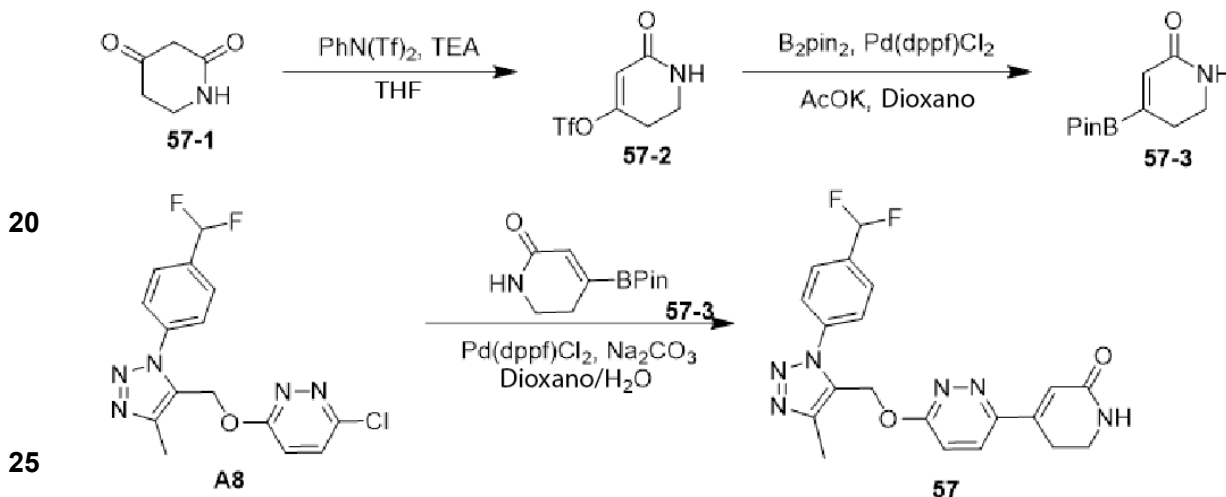
La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo 54, usando el intermediario **56-4** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 2H).

Ejemplo 57:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (**57**)



Paso 1: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (**57-2**)

Se disolvieron piperidin-2,4-diona (1 g, 8.8 mmol) y trietilamina (1.8 g, 17.7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (3.8 g, 10.6 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto del título (1.8 g, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 245.9$.

5 Paso 2: Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-2-
2(1*H*)-ona (**57-3**)

Se disolvieron trifluorometanosulfonato de 6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (500 mg, 2.04 mmol) y bis(pinacolato)diboron (620 mg, 2.45 mmol) en dioxano (20 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (150 mg, 0.20 mmol) y acetato de potasio (400 mg, 4.08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1.5 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo **57-3** (500 mg). El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 224.0$.

15 Paso 3: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona (**57**)

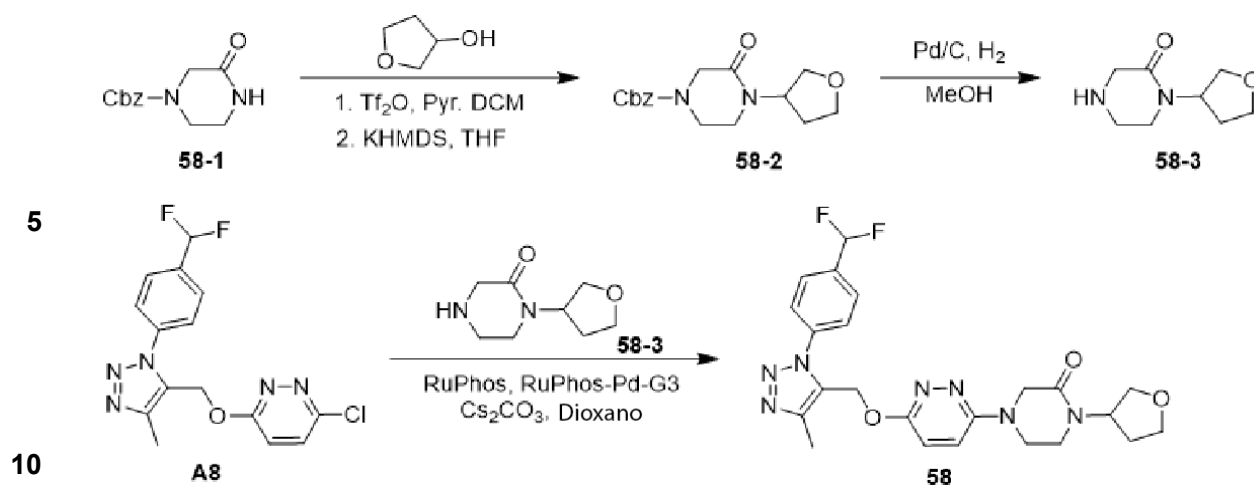
Se disolvieron 3-cloro-6-(((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (100 mg, 0.28 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-2-2(1*H*)-ona (69 mg, 0.31 mmol) en un solvente mixto de dioxano (4 ml) y agua (4 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (21 mg, 0.028 mmol) y carbonato de sodio (74 mg, 0.70 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al verterla en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía preparativa de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) y cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (20 mg, sólido blanco).

30 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 413.1$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

Ejemplo 58:

35 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(tetrahydrofuran-3-il)piperazin-2-ona (**58**)



Paso 1: Síntesis de 3-oxo-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (**58-2**)

Se disolvieron tetrahidrofuran-3-ol (1 g, 11.35 mmol) y piridina (1.18 g, 14.87 mmol) en diclorometano (30 ml) bajo una atmósfera de argón, se enfriaron a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo, y entonces se adicionó anhídrido trifluorometanosulfónico (2.3 ml) gota a gota a lo mismo. La mezcla de reacción se agitó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, entonces se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 horas para obtener una solución de 3-trifluorometanosulfonato-tetrahidrofurano. Se disolvió 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0.85 mmol) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (13 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) bajo una atmósfera de argón, y se enfrió a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se adicionó bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.2 ml, 1.2 mmol) gota a gota a lo mismo, y la mezcla resultante se mantuvo a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos antes de calentarse a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante otra 1 hora, se adicionó a lo mismo la solución de 3-trifluorometanosulfonato-tetrahidrofurano (220 mg, 1.02 mmol) preparada anteriormente, y la reacción se agitó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otras 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar agua pura (30 ml), se diluyó al adicionar acetato de etilo (50 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo ($20\text{ ml} \times 3$). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:3) para obtener el producto del título (120 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.1$.

Paso 2: Síntesis de 1-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-2-ona (**58-3**)

Se disolvió 3-oxo-4-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0.39 mmol) en metanol (20 ml) y se adicionó paladio/carbono (20 mg, 10 %) a la mezcla de reacción.

Después de que el sistema de reacción se reemplazó con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador y se concentró a presión reducida para obtener el producto de título **58-3** (60 mg, aceite incoloro).

5 **3** (60 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 171.1$.

Paso 3: 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)piperazin-2-ona (**58**)

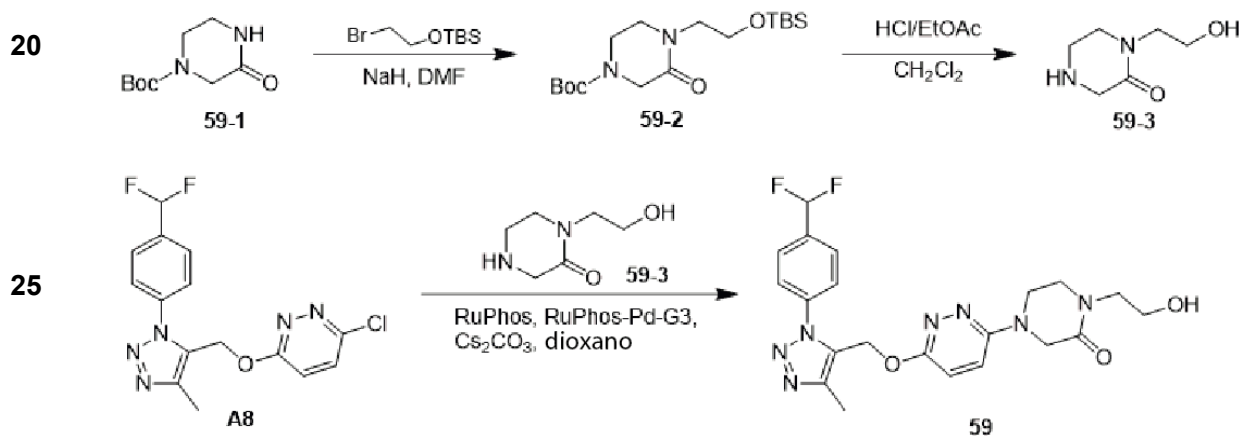
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y **10** intermediario **58-3** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 486.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 3H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), **15** 1.87-1.83 (m, 1H).

Ejemplo 59:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona (**59**)



Paso 1: Síntesis de 4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**59-2**)

El compuesto **59-1** (1.0 g, 4.99 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó hidruro de sodio (399 mg, 9.99 mmol, 60 %) a lo mismo en lotes, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar durante media hora. Se adicionó el compuesto (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (2.99 g, 12.5 mmol) a lo mismo, y la mezcla **35** de reacción se agitó y se hizo reaccionar durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se

extinguió con agua (10 ml), se concentró a presión reducida para remover el solvente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el producto del título (1.43 g, líquido aceitoso incoloro).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona (**59-3**)

El compuesto **59-2** (630 mg, 1.68 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (5 ml, 4.0 M) a lo mismo, y la reacción se agitó durante media hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (250 mg, sólido amarillo), que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.85 (s, 2H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.50-3.29 (m, 4H)

Paso 3: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona (**59**)

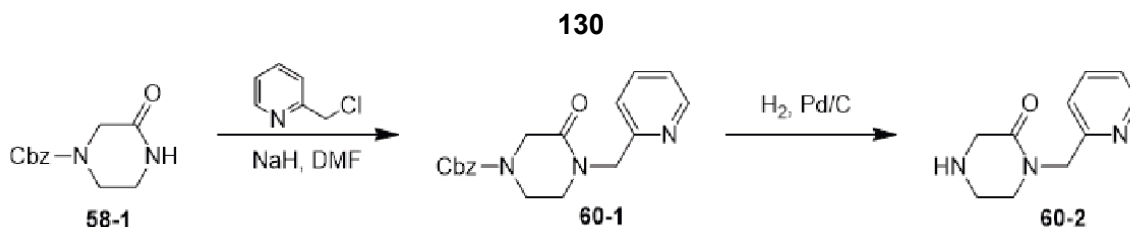
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y intermediario **59-3** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 460.2.

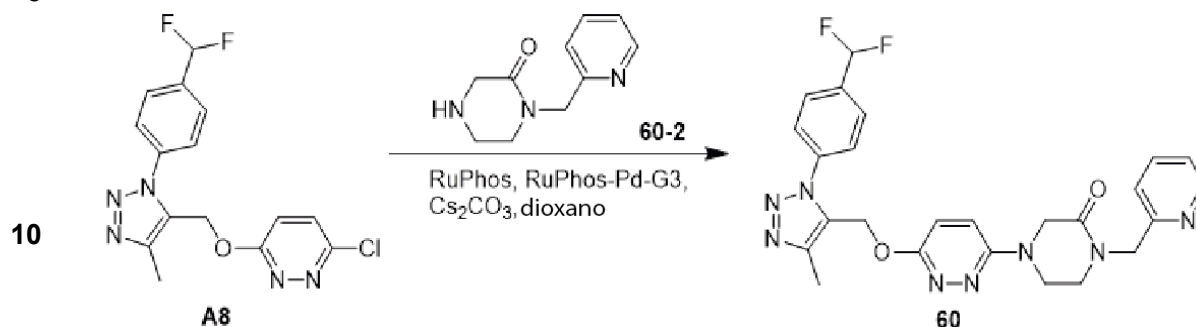
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 60:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)piperazin-2-ona (**60**)



5



15

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo **59** y los pasos 2 a 3 del ejemplo **58**, usando 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo y 2-(clorometil)piridina como materiales iniciales, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 507.2$.

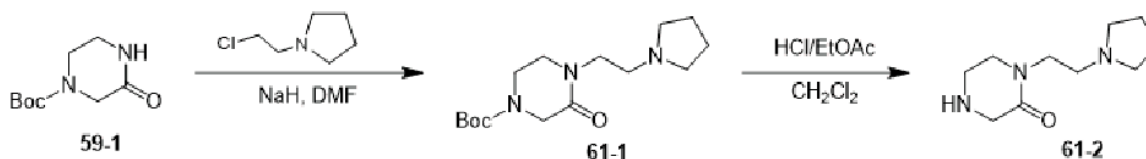
20

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.74 (dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

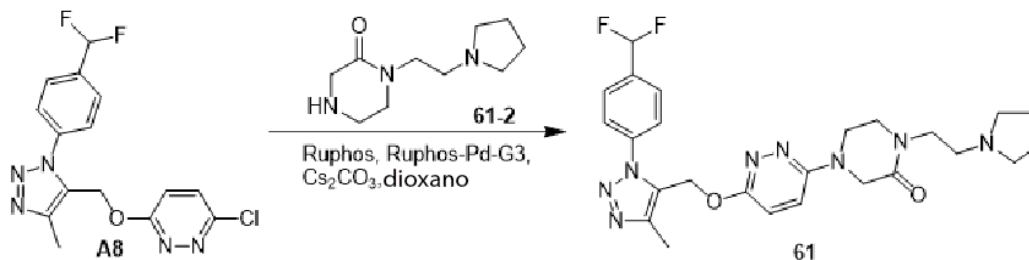
Ejemplo 61:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperazin-2-ona (**61**)

25



30



35

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **59**, usando 3-

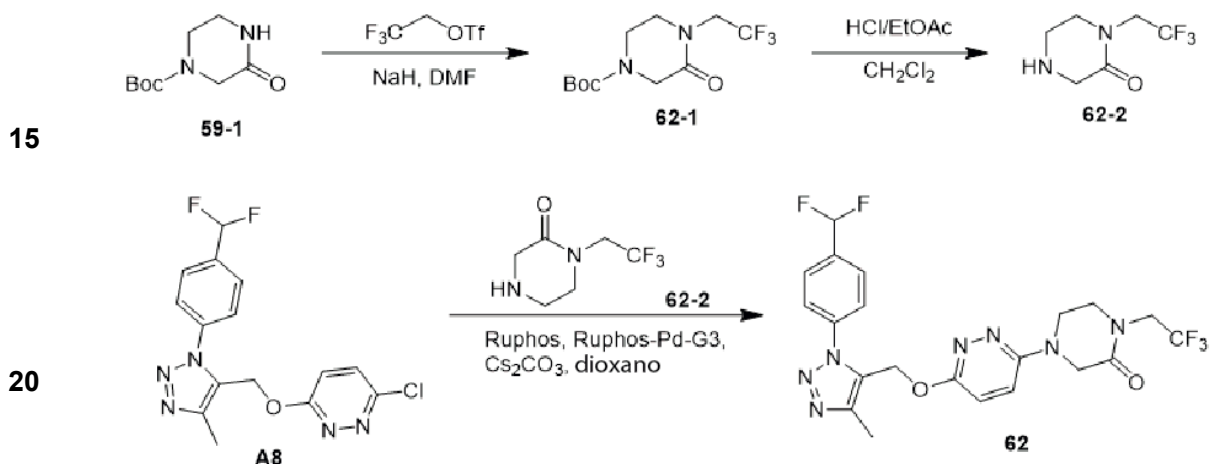
oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-(2-cloroetil)pirrolidina como materiales iniciales, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 513.2$.

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.47 (s, 2H), 2.52-2.43 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 4H)

Ejemplo 62:

10 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (**62**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **59**, usando 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como materiales iniciales, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

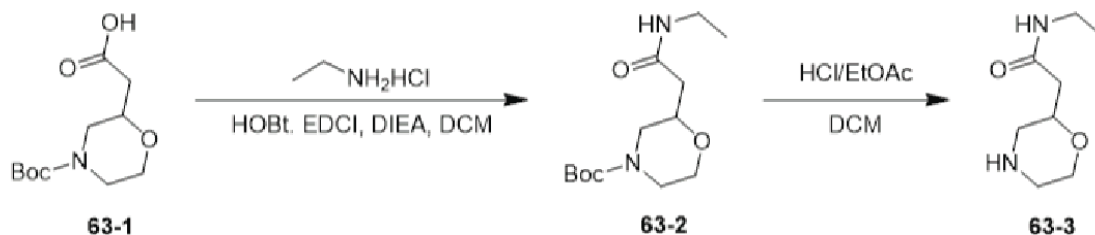
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 498.1$.

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.24-4.19 (m, 4H), 3.85-3.82 (m, 2H), **30** 3.70-3.67 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

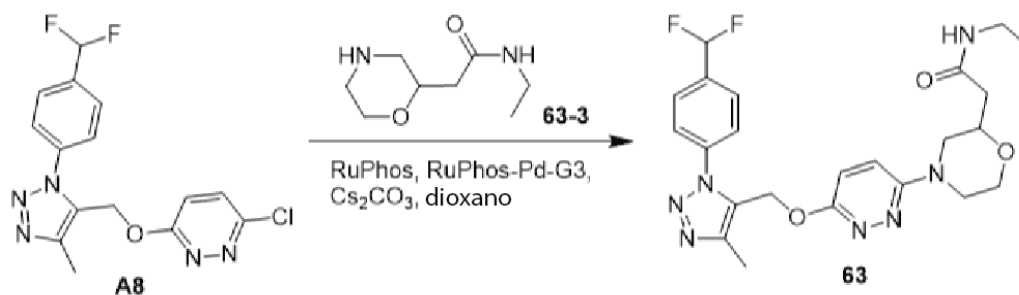
Ejemplo 63:

2-(4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)morfolin-2-il)-*N*-etilacetamida (**63**)

5



10



Paso 1: Síntesis de 2-(2-(etilamino)-2-oxoetil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**63-2**)

15

El compuesto **63-1** (250 mg, 1.01 mmol), clorhidrato de etilamina (98.0 mg, 1.22 mmol), HOBt (179 mg, 1.32 mmol), EDCI (254 mg, 1.32 mmol) y diisopropiletilamina (395 mg, 3.05 mmol) se adicionaron secuencialmente a diclorometano anhidro (10.0 ml) a temperatura ambiente, y el sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se completó. Se adicionó diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó con salmuera (15.0 ml $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener (260 mg, aceite amarillo).

20

25

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 3H), 3.51-3.48 (m 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

Paso 2: Síntesis de *N*-etil-2-(morfolin-2-il)acetamida (**63-3**)

30

El compuesto **63-2** (260 mg, 0.955 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (4.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (2 ml, 4.0 M) a la mezcla, y el sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 16 °C durante 2 horas. TLC mostró que el material inicial reaccionó completamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (160 mg, sólido blanco, producto crudo).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.16-4.01 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.29-3.08 (m, 4H), 2.97 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

35

Paso 3: Síntesis de 2-(4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)morfolin-2-il)-*N*-etilacetamida (**63**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y intermediario **63-3** como reactivos para obtener el producto del título.

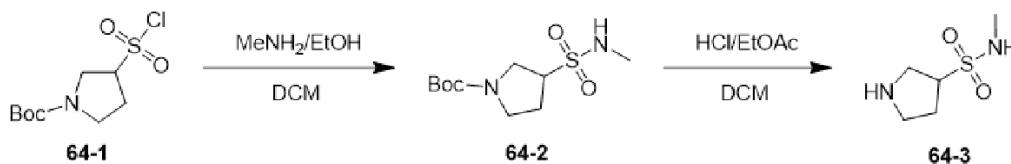
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 488.0$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.04-6.73 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

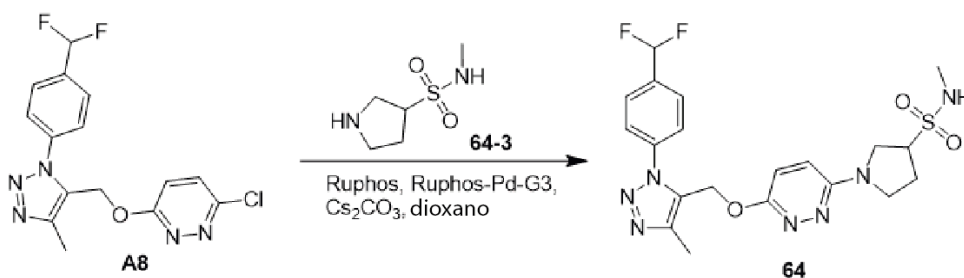
Ejemplo 64:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-metilpirrolidin-3-sulfonamida (**64**)

10



15



20

Paso 1: Síntesis de 3-(*N*-metilsulfamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**64-2**)

25

El compuesto **64-1** (125 mg, 0.46 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (5.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó una solución de metilamina en etanol (247 mg, 2.32 mmol, 30 %) a lo mismo y la reacción se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (150 mg, líquido oleoso amarillo).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.95-3.84 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de *N*-metilpirrolidin-3-sulfonamida (**64-3**)

30

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo 59, usando **64-2** como reactivo para obtener el producto del título.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.15-4.06 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.41 (m, 2H)

35

Paso 3: Síntesis de 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-metilpirrolidin-3-sulfonamida (**64**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y

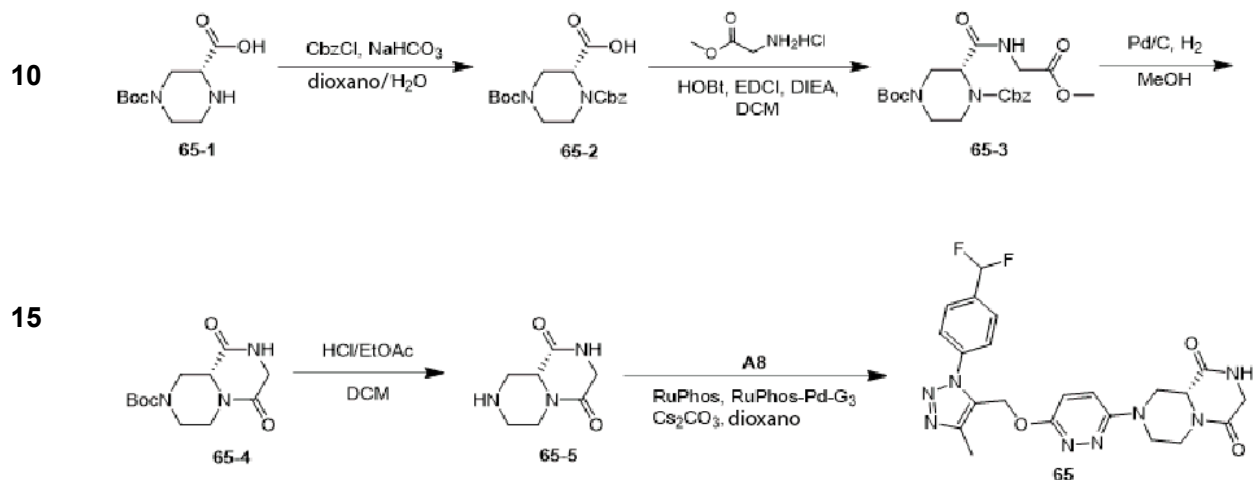
intermediario **64-3** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 480.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.02-6.74 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.46-2.43 (m, 2H).

Ejemplo 65:

(*R*)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1,4(6*H*)-diona (**65**)



Paso 1: Síntesis de ácido (*R*)-1-((benciloxi)carbonil)-4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (**65-2**)

El compuesto **65-1** (2.00 g, 8.70 mmol) se disolvió con dioxano (20.0 ml) y agua (20.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron bicarbonato de sodio sólido (1.46 g, 17.4 mmol) y cloroformiato de bencilo (1.78 g, 10.4 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La generación de producto se detectó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20.0 ml) y se adicionó con ácido clorhídrico (1.0 M) para ajustar el pH a aproximadamente 3–4, y entonces se extrajo con acetato de etilo (20.0 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener (2.36 g, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M-t-Bu+H]^+ = 306.1$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.31 (m, 5H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.83-4.58 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.32-3.08 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de (*R*)-2-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoyl)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*tert*-butilo (**65-3**)

El compuesto **65-2** (1.00 g, 2.70 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (25.0 ml) a

temperatura ambiente, entonces se adicionaron HOBt (556 mg, 4.1 mmol), EDCI (789 mg, 4.1 mmol), diisopropiletilamina (1.06 g, 8.2 mmol) y clorhidrato de glicinato de metilo (0.4 g, 3.24 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La generación de producto se detectó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25.0 mL) y se extrajo con diclorometano (25.0 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener (800 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M-t-Bu+H]^+ = 380.1$.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 6.73-6.58 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.72-4.49 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de (*R*)-6,9-dioxohexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-2(6*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (**65-4**)

El compuesto **65-3** (800 mg, 1.84 mmol) se disolvió en metanol (10.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó a lo mismo paladio/carbono húmedo al 10 % (100 mg). La mezcla de reacción se reemplazó con hidrógeno tres veces y entonces se hizo reaccionar a 20 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (103.421 kPa). La generación de producto se detectó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol (25.0 ml). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron hasta sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener (300 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M-Boc+H]^+ = 214.1$.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 3H), 3.96 (dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Paso 4: Síntesis de (*R*)-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1,4-(6*H*)-diona (**65-5**)

El compuesto **65-4** (300 mg, 1.11 mmol) se disolvió en diclorometano (3.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó lentamente solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo (1.5 ml, 4.0 M) gota a gota a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. LCMS detectó que se consumieron todas las materias primas. La mezcla de reacción se concentró directamente para obtener el clorhidrato del producto del título (212 mg, sólido blanco, producto crudo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.87-4.68 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 2H).

Paso 5: Síntesis de (*R*)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1,4(6*H*)-diona (**65**)

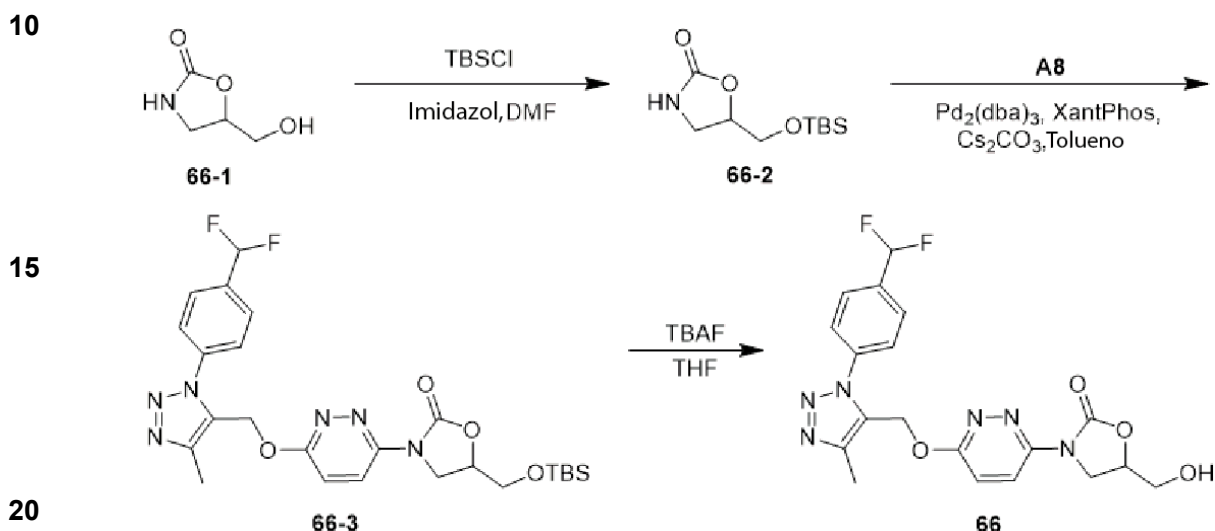
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y intermediario **65-5** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.1$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.03-6.75 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo 66:

3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (**66**)



Paso 1: Síntesis de 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazolidin-2-ona (**66-2**)

Se disolvieron **66-1** (300 mg, 2.56 mmol) e imidazol (348 mg, 5.12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó *tert*-butilclorodimetilsilano (463 mg, 3.07 mmol) a lo mismo y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo el producto del título (330 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 232.1$.

Paso 2: Síntesis de 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)oxazolidin-2-ona (**66-3**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 18, usando **A8** y **66-2** como reactivos para reaccionar en tolueno para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 547.2$.

Paso 3: Síntesis de 3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (**66**)

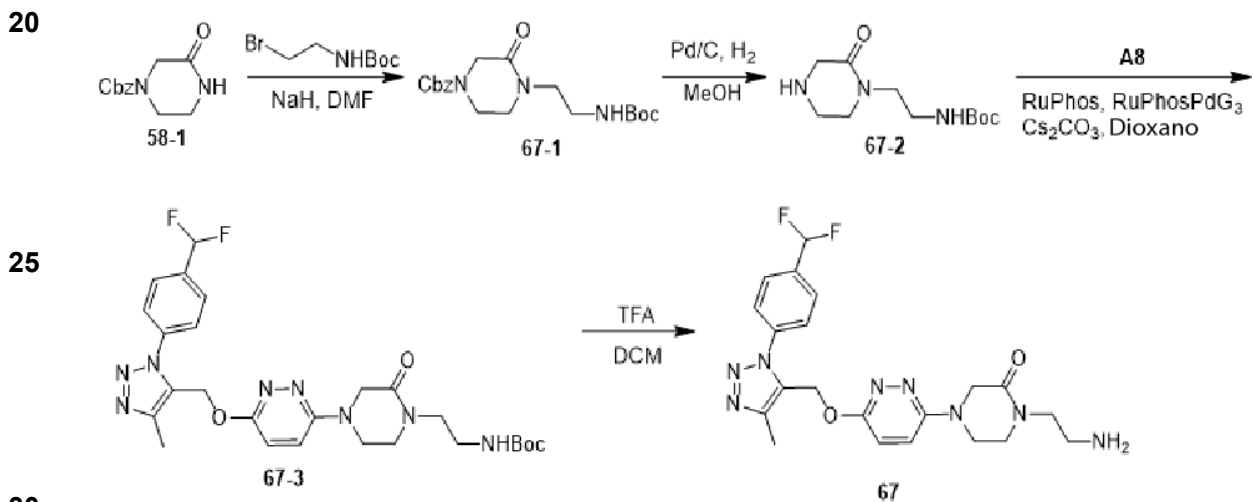
Se disolvió **66-3** (60 mg, 0.11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (3 ml, 1.5 M) a lo mismo y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. A la mezcla de reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía preparativa de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) y cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (13 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 433.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.26 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.19 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H).

Ejemplo 67:

1-(2-aminoetil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**67**)



Paso 1: Síntesis de 4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)-1-2-azaalquil)etil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (**67-1**)

Se disolvió **58-1** (700 mg, 2.99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó hidruro de sodio (160 mg, 6.58 mmol, 60 %) a lo mismo y la reacción se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Se adicionó bromoetilcarbamato de

terc-butilo (740 mg, 3.29 mmol) a lo mismo y la reacción se agitó a 25 °C durante otras 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (200 mg, líquido oleoso amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 378.2$.

Paso 2: Síntesis de (2-(2-oxopiperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**67-2**)

Se disolvió **67-1** (150 mg, 0.4 mmol) en metanol (20 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó paladio sobre carbono (40 mg) a lo mismo. El sistema se reemplazó con hidrógeno tres veces, y la reacción se agitó a 25 °C durante otras 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se filtró, entonces la torta de filtro se lavó con metanol (10 ml × 2) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (80 mg, líquido oleoso amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 244.1$.

Paso 3: Síntesis de (2-(4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (**67-3**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **A8** y intermediario **67-2** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 559.2$.

Paso 4: Síntesis de 1-(2-aminoetil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**67**)

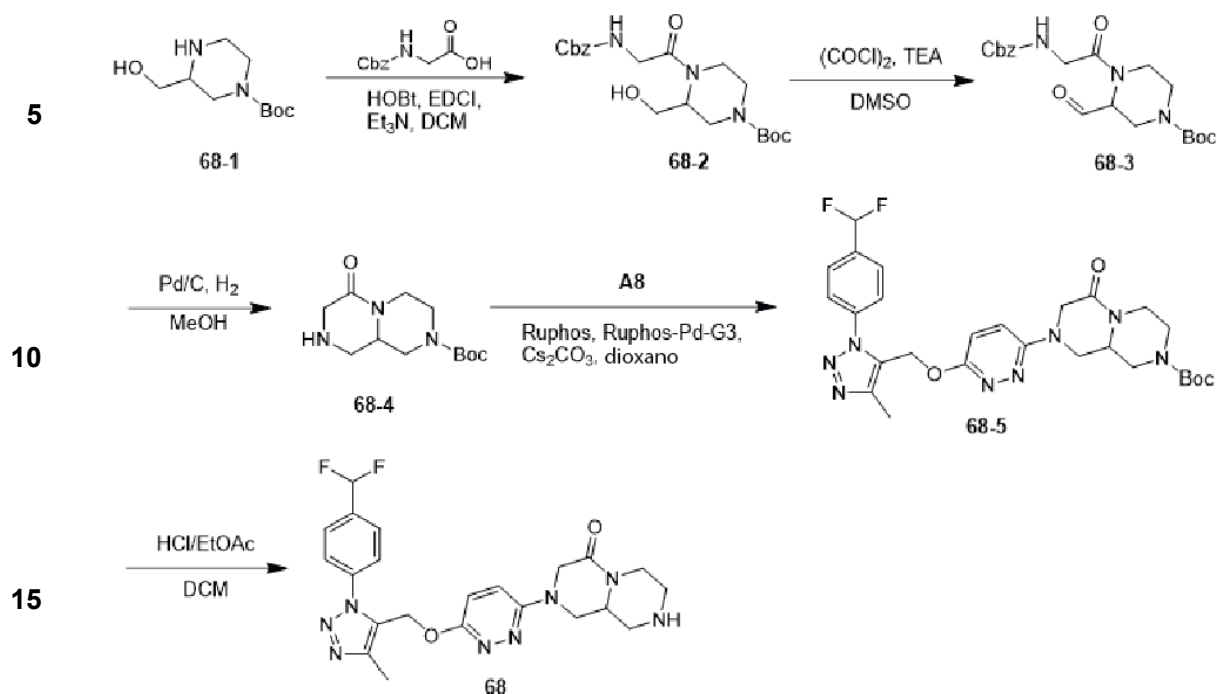
Se disolvió **67-3** (40 mg, 0.072 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó ácido trifluoroacético (2 ml) a lo mismo y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (2 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 459.2$.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.45 (br. s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.66-2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 68:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-4(6*H*)-ona (**68**)



Paso 1: Síntesis de 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)acetyl)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**68-2**)

20 Se disolvieron secuencialmente **68-1** (1000 mg, 4.62 mmol), HOBT (625 mg, 4.63 mol), EDCI (886 mg, 4.62 mmol), trietilamina (936 mg, 9.25 mmol) y *N*-carbobenciloxiglicina (645 mg, 3.08 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 20 °C durante 16 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL × 3).

25 Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (metanol: diclorometano = 1:20) para obtener el producto del título (800 mg, sólido blanco).

(ESI) m/z $[M+H]^+ = 408.2$.

30 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.30 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.63-4.36 (m, 1H), 4.14-3.99 (m, 4H), 3.82-3.26 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 4-(2-((benciloxi)carbonil)amino)acetyl)-3-formilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**68-3**)

35 Se adicionó lentamente cloruro de oxalilo (206 mg, 1.62 mmol) gota a gota a una solución de dimetilsulfóxido (230 mg, 2.94 mmol) en diclorometano anhidro (5.0 ml) a -60 °C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se adicionó lentamente una solución del compuesto **68-2** (600 mg, 1.47 mmol) en diclorometano anhidro (5.0 ml) gota a gota a la mezcla anterior, y la

mezcla resultante se agitó durante otros 15 minutos. Se adicionó trietilamina (745 mg, 7.36 mmol) gota a gota a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se completó. La reacción se extinguió al adicionar agua (10.0 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (metanol: diclorometano = 1:20) para obtener el producto del título (300 mg, aceite incoloro), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 Paso 3: Síntesis de 6-oxo-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-2(6*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (**68-4**)

Se disolvió **68-3** (150 mg, 0.74 mol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y entonces se adicionó a lo mismo paladio/carbono húmedo al 10 % (30 mg). El sistema se reemplazó con hidrógeno tres veces, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol (10 ml). Los filtrados se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener el producto del título (100 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 256.2$.

15 Paso 4: Síntesis de 8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-oxohexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-2-(6*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (**68-5**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y intermediario **68-4** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 571.2$.

20 Paso 5: Síntesis de 2-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-4(6*H*)-ona (**68**)

Se disolvió **68-5** (137.0 mg, 0.24 mmol, 84 %) en diclorometano anhidro (4.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 ml, 4.0 M) gota a gota a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente, y el producto crudo se separó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Phenomenex C18 80 * 40 mm * 3 μ m; fase móvil: agua (hidróxido de amoníaco al 0.05 %) - acetonitrilo]; B %: 23 % a 53 %, 8 min; tasa de flujo: 30 ml/min) para obtener el producto del título (25.8 mg, sólido amarillo claro).

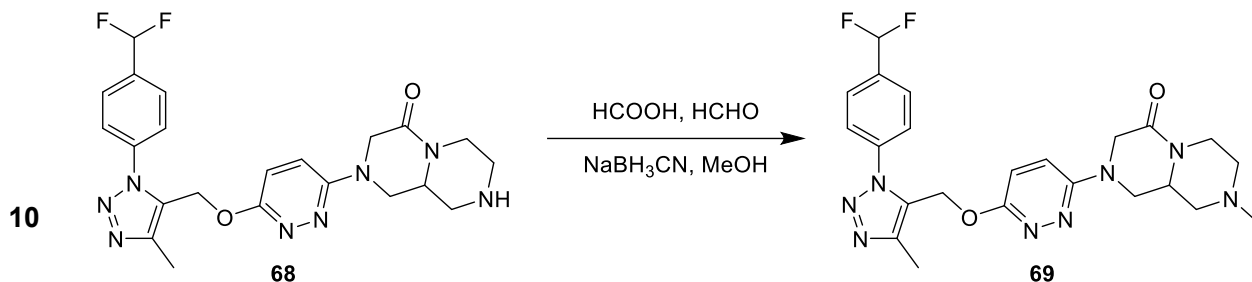
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 471.2$.

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.16-4.14 (m,

1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 69:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-8-metilhexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-4(6*H*)-ona (**69**)



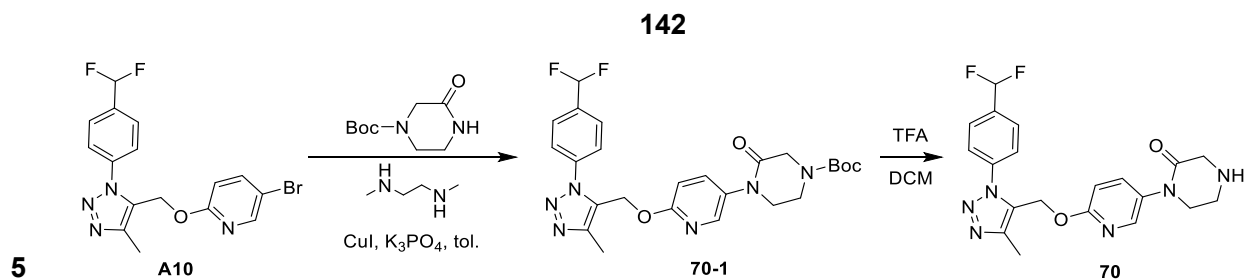
El ejemplo **68** (70.0 mg, 0.17 mmol, clorhidrato) se disolvió en metanol anhidro (2.0 ml) a temperatura ambiente, y entonces se adicionó trietilamina (34.5 mg, 0.34 mol) a lo mismo. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol anhidro (2.0 ml), entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo una solución acuosa de formaldehído al 37 % (138 mg, 1.7 mmol) y ácido fórmico (78.3 mg, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se reemplazó con nitrógeno y se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (32 mg, 0.51 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó durante otras 16 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se separó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Boston Green ODS 150 * 30 mm * 5 µm; fase móvil: agua (ácido trifluoroacético al 0.225 %) - acetonitrilo; B %: 10 % a 40 %, 7 min; tasa de flujo: 35 ml/min) para obtener el producto del título (16.0 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.2$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H).

Ejemplo 70:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperazin-2-ona (**70**)



Paso 1: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**70-1**)

Se disolvieron **A10** (0.13 g, 0.33 mmol) y 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (66 mg, 0.33 mmol) en tolueno (1 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (29 mg, 0.033 mmol), fosfato de potasio (140 mg, 0.66 mmol) y yoduro cuproso (63 mg, 0.033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) para obtener el producto del título (85 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 515.2$.

Paso 2: 1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperazin-2-ona (**70**)

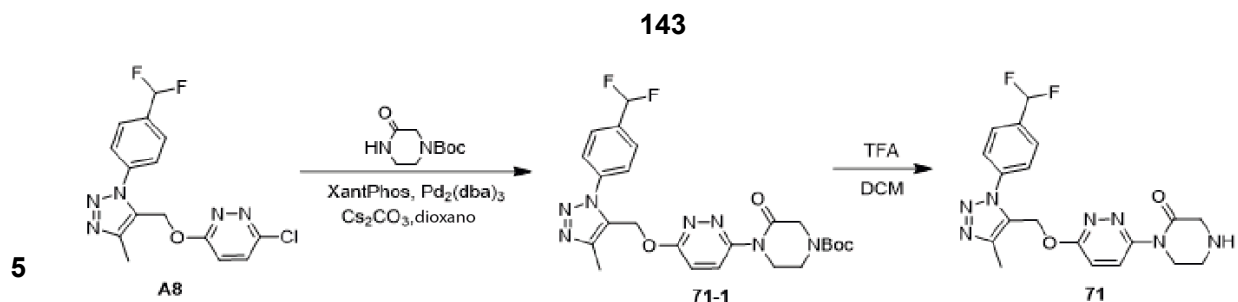
Se disolvió **70-1** (82 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a lo mismo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) a 0 °C y se extrajo con diclorometano (80 ml x 2, que contiene metanol al 10 %). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (33 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.68 (dd, $J = 2.6$, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.99 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.76 (br. s, 1H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 71:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-ona (**71**)



Paso 1: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**71-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 18, usando **A8** y 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 516.2$.

Paso 2: Síntesis de 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-ona (**71**)

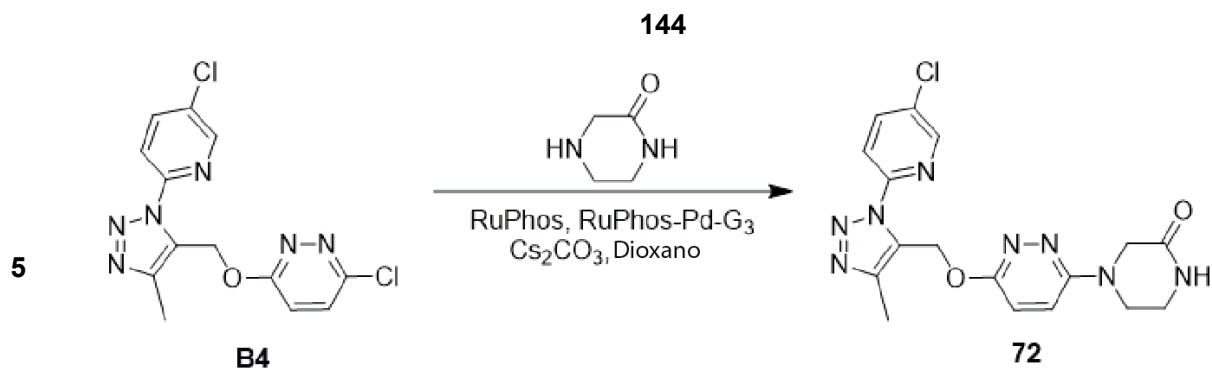
Se disolvió **71-1** (50 mg, 0.097 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo una atmósfera de argón, entonces se adicionó ácido trifluoroacético (2 ml) a lo mismo y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante TLC. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía preparativa de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) y cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (13 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.18 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 72:

4-(6-((1-(5-Cloropiridin-2-il)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**72**)



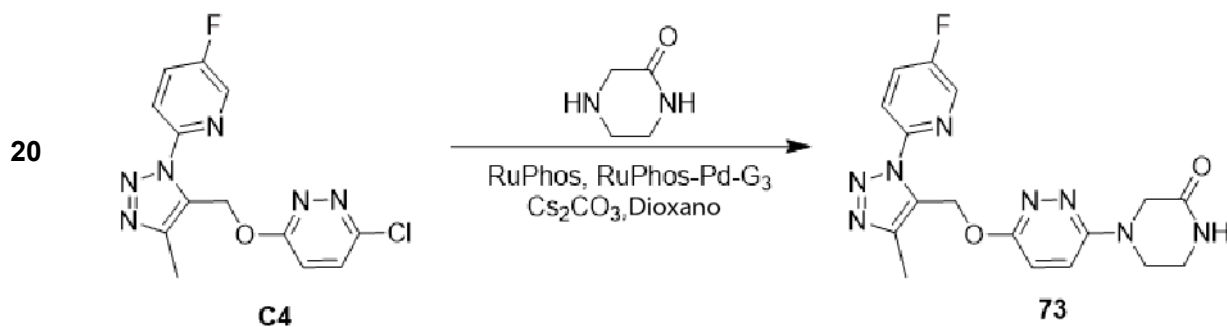
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **B4** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 401.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 73:

4-(6-((1-(5-Fluoropiridin-2-il)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**73**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **C4** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

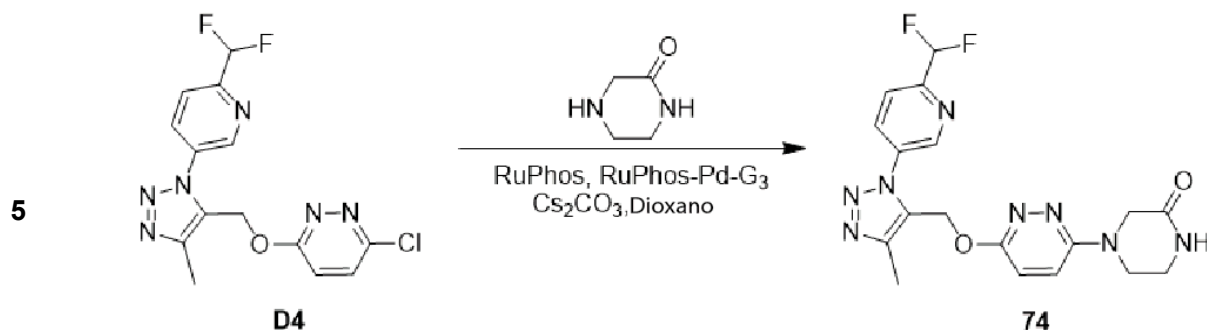
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 385.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.10-7.97 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 74:

4-(6-((1-(6-(Difluorometil)piridin-3-il)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**74**)

145



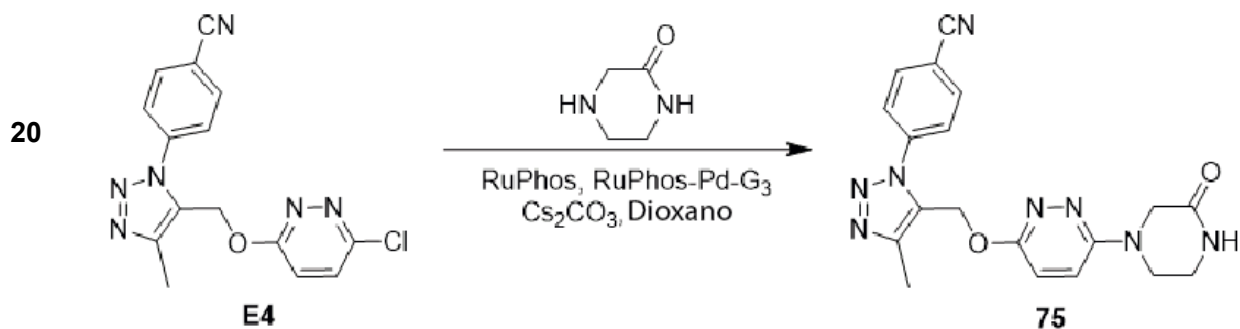
10 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **D4** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 417.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

15 **Ejemplo 75:**

4-(6-((1-(4-Cianofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona
(**75**)



25 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **E4** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

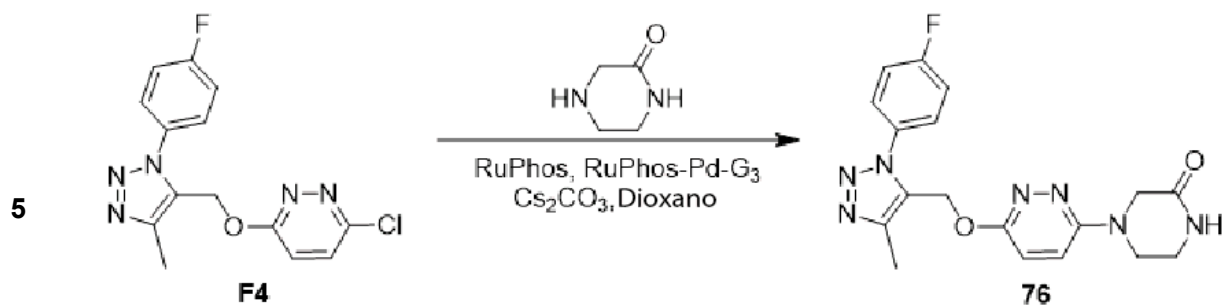
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 391.2$.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09-8.07 (m, 3H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 76:

4-(6-((1-(4-Fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona
(**76**)

35



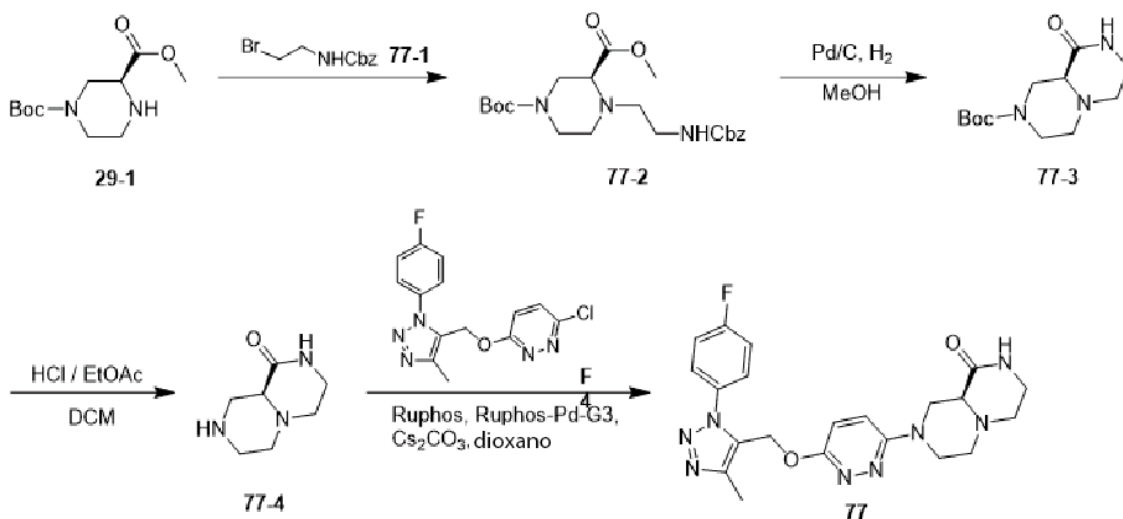
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **F4** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 384.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 77:

(S)-8-(6-(((1-(4-Fluorofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-1H-pirazino[1,2-a]pirazin-1-ona (**77**)



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)etil)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 3-metilo (**77-2**)

Se disolvieron **77-1** (1.0 g, 4.09 mmol) y **77-1** (1.27 g, 4.91 mmol) en DMF anhidro (15.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó carbonato de potasio (678 mg, 4.91 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml $\times$ 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (40 ml $\times$ 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílíce rápida (metanol: diclorometano = 0:1 a 1:10) para obtener el producto del título (370 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 422.5$.

5 Paso 2: Síntesis de (S)-*terc*-butil-9-oxohexahidro-1*H* -pirazino[1,2-*a*]pirazin-2(6*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (**77-3**)

10 Se disolvió **77-2** (370 mg, 0.87 mmol) en metanol (6.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó paladio/carbono (30 mg, 10 %) a lo mismo y la reacción se llevó a cabo durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (103.421 kPa). TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (210 mg, aceite amarillo).

Paso 3: Síntesis de (S)-octahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1-ona (**77-4**)

15 Se disolvió **77-2** (60 mg, 0.24 mmol) en diclorometano anhidro (4.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó lentamente solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4.0 ml, 4.0 M) gota a gota a lo mismo, y la reacción se agitó durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (50 mg, sólido amarillo, clorhidrato).

Paso 4: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1-ona (**77**)

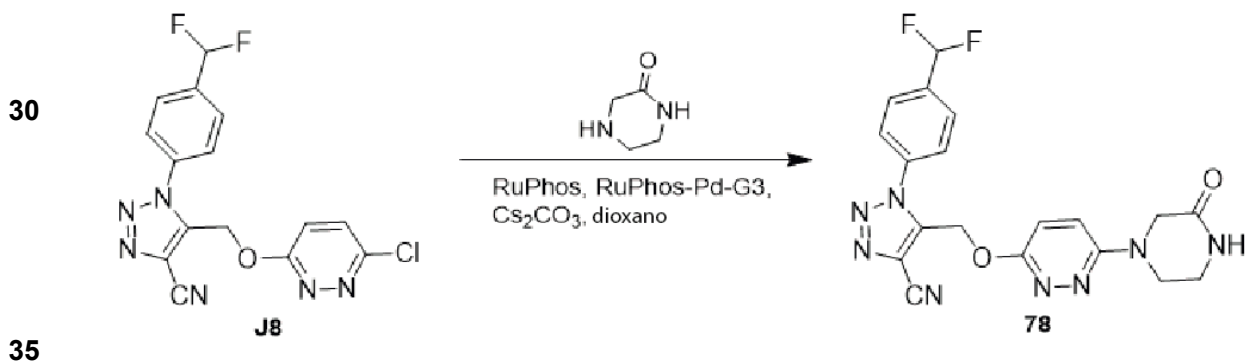
20 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **F4** y **77-4** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 439.0$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H).

25 Ejemplo 78:

1-(4-(Difluorometil)fenil)-5-(((6-(3-oxopiperazin-1-il)piridazin-3-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (**78**)



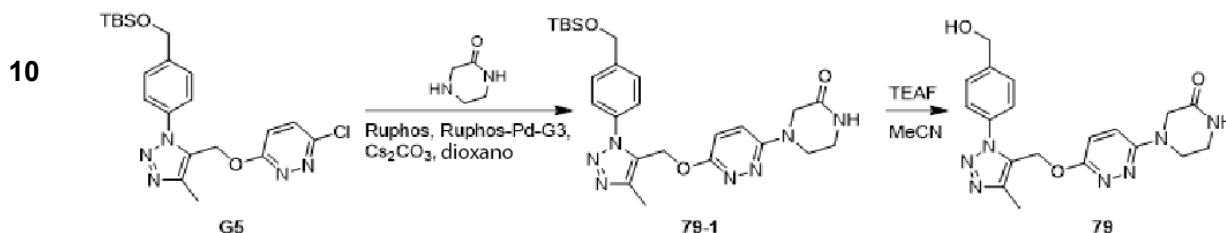
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **J8** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 427.2$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H)

Ejemplo 79:

4-(6-((1-(4-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**79**)



Paso 1: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**79-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **G5** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49-7.64 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)

Paso 2: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(hidroximetil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**79**)

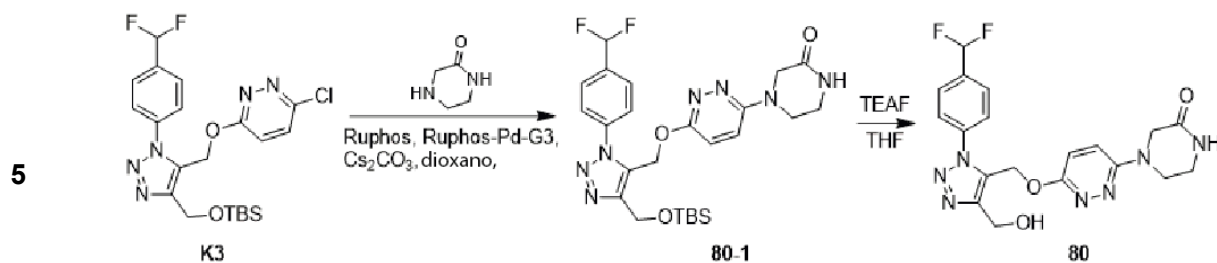
Se adicionaron **79-1** (60.0 mg, 0.118 mmol) y TEAF (98.5 mg, 0.60 mmol) a acetonitrilo anhidro (1.0 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo a 40 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 99:1 a 10:1) para obtener el producto del título (39 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 396.5$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (br. s, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42-5.33 (m, 3H), 4.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)

Ejemplo 80:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**80**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 79, usando el intermediario **K3** y 2-piperazinona como reactivos, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento y desprotección para obtener el producto del título.

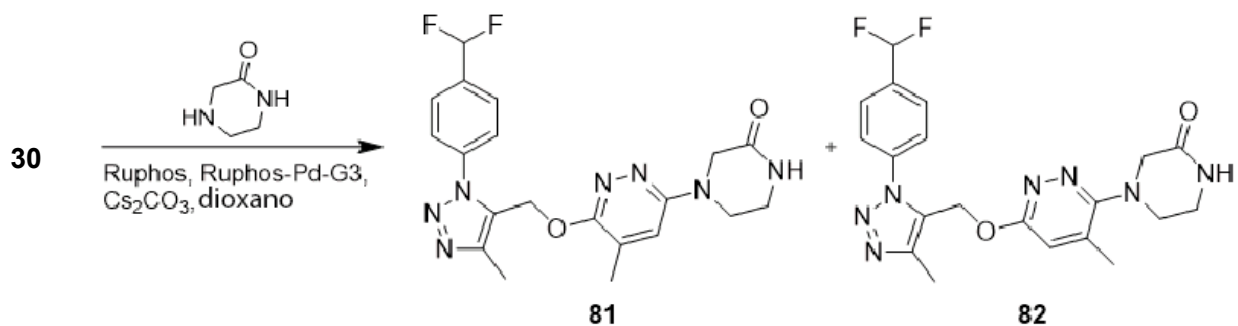
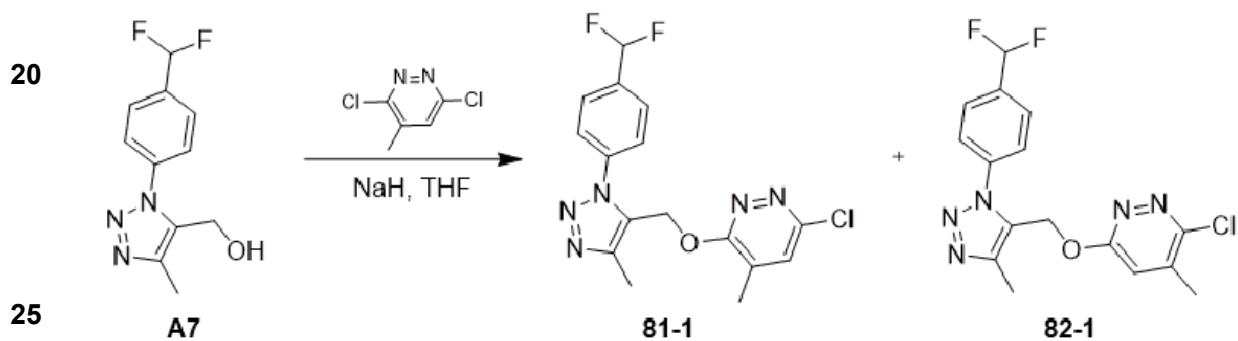
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 432.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (s, 4H), 7.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.04-6.74 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H).

Ejemplo 81 y Ejemplo 82:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-metilpiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**81**)

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metilpiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**82**)



Paso 1: Síntesis de una mezcla de 6-cloro-3-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metilpiridazina (**81-1**) y 3-cloro-6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-

1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metilpiridazina (**82-1**)

El intermediario **A7** (200 mg, 0.84 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) a 0 °C, entonces se adicionó hidruro de sodio (30.2 mg, 1.26 mmol, 60 %) a lo mismo y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 0.5 horas. Se adicionó 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (164 mg, 1.01 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. A la mezcla de reacción se adicionó agua (30 ml) para extinguir la reacción y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:1) para obtener una mezcla de los productos del título **81-1** y **82-1** (240 mg, sólido amarillo).

81-1: MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 366.1.

82-1: MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 366.1.

Paso 2: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-metilpiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**81**) y 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metilpiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**82**)

La mezcla de **81-1** y **82-1** del paso 1 (370 mg, 1.01 mmol) y 2-piperazinona (121 mg, 1.21 mmol) se disolvieron en dioxano (10.0 ml), entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (47 mg, 0.1 mmol), carbonato de cesio (658 mg, 2.0 mmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (84 mg, 0.1 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 15:1) para obtener los productos del título **81** (3 mg, sólido blanco) y **82** (3 mg, sólido blanco), respectivamente.

Compuesto 81:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 430.2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, *J* = 55.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

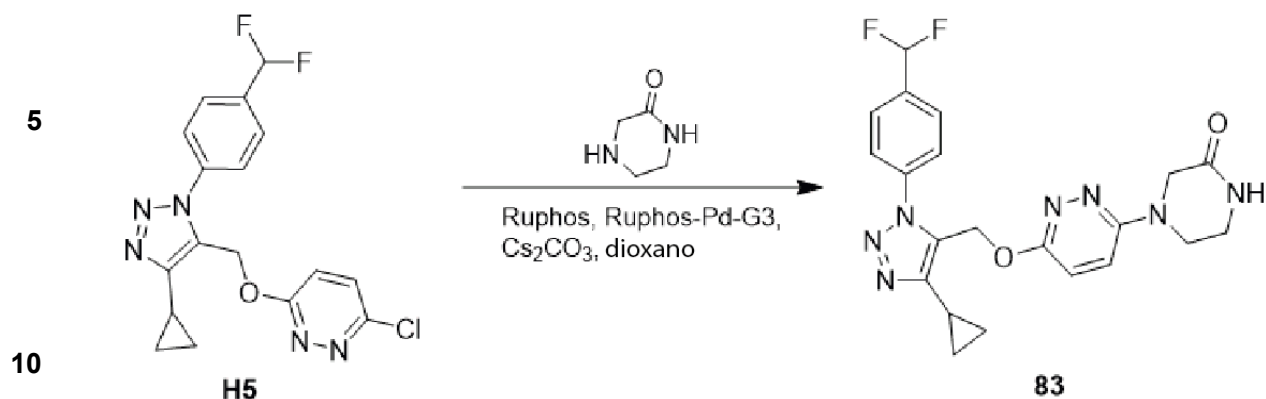
Compuesto 82:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 430.2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (br. s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.13 (s, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Ejemplo 83:

4-(6-((4-ciclopropil-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**83**)



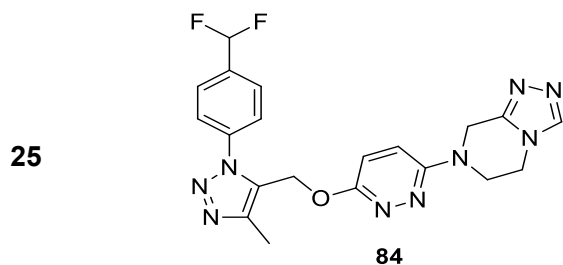
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **H5** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 442.1$.

15 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.15 (br. s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H).

Ejemplo 84:

20 7-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (**84**)



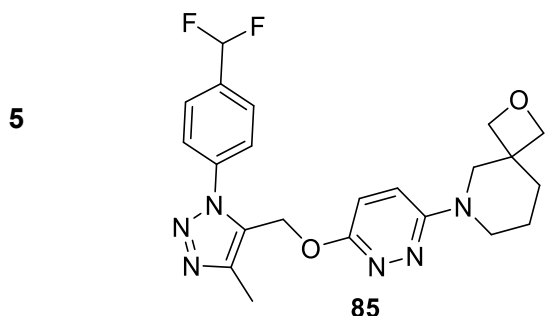
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 439.9$.

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H)

35 **Ejemplo 85:**

6-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano (**85**)



10 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano como reactivos para obtener el producto del título.

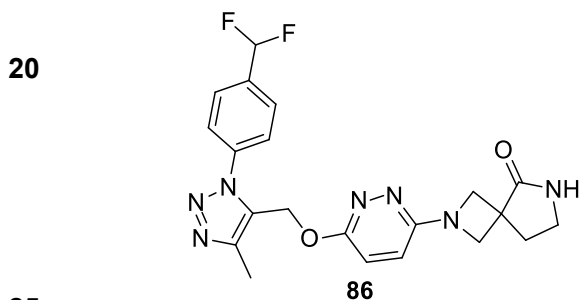
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.47 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H).

15

Ejemplo 86:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-5-ona (**86**)



25

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y clorhidrato de 2,6-diazaespiro[3.4]octan-5-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 442.2$.

^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.77 (s, 4H), 6.97 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

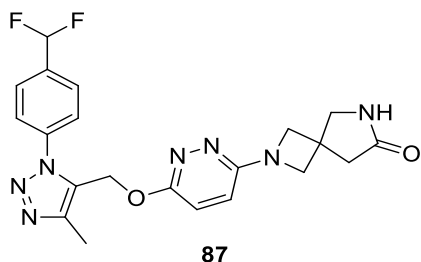
30

Ejemplo 87:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-7-ona (**87**)

35

5



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y *p*-toluenosulfonato de 2,6-diazaespiro[3.4]octan-7-ona como reactivos para obtener el producto del título.

10

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 442.2$.

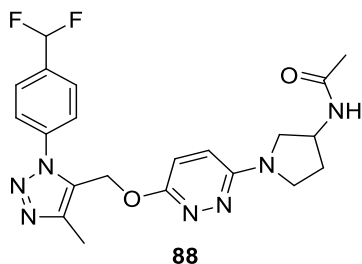
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 6.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 88:

15

N-(1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)acetamida (**88**)

20



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y *N*-(pirrolidin-3-il)acetamida como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

25

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.80 (s, 3H).

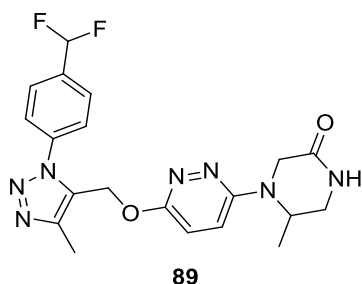
Ejemplo 89:

30

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-5-metilpiperazin-2-ona (**89**)

35

5



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando **A8** y 5-metilpiperazin-2-ona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 430.1$.

10

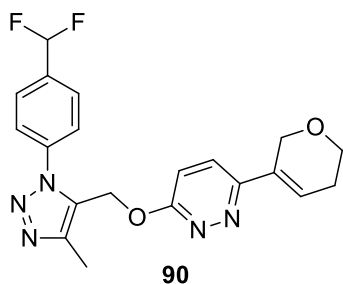
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.51-3.50 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 90:

15

3-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)piridazina (**90**)

20



La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo 57, usando **A8** y 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano como reactivos para obtener el producto del título.

25

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 400.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.17 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.76 (br. s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.28 (m, 2H).

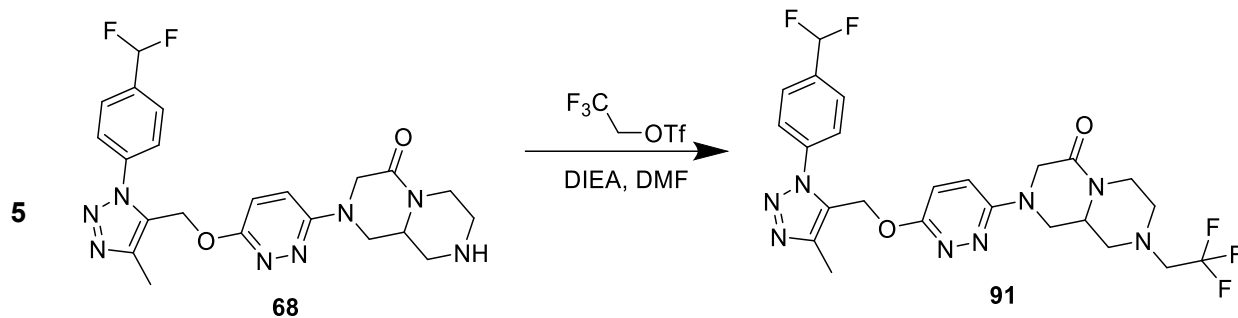
30

Ejemplo 91:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)octahidro-4H-pirazino[1,2-a]pirazin-4-ona (**91**)

35

155



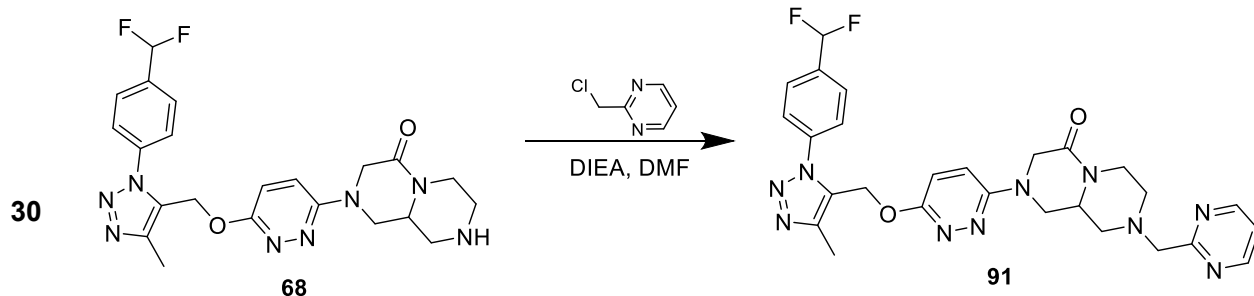
El ejemplo **68** (50.0 mg, 0.11 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo diisopropiletilamina (41.2 mg, 0.32 mol) y triflato de trifluoroetilo (37 mg, 0.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se extinguió al adicionar agua (10 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Phenomenex C18 150 * 40 mm * 5 µm; fase móvil: agua (ácido trifluoroacético al 0.225 %) - acetonitrilo]; B %: de 30% a 60%; tasa de flujo: 60 ml/min) para obtener el producto del título (16.8 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 553.2$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.43-3.20 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H).

Ejemplo 92:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-8-(pirimidin-2-ilmetil)octahidro-4*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-4-ona (**92**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **91**, usando **68** y 2-(clorometil)pirimidina como reactivos para obtener el producto del título.

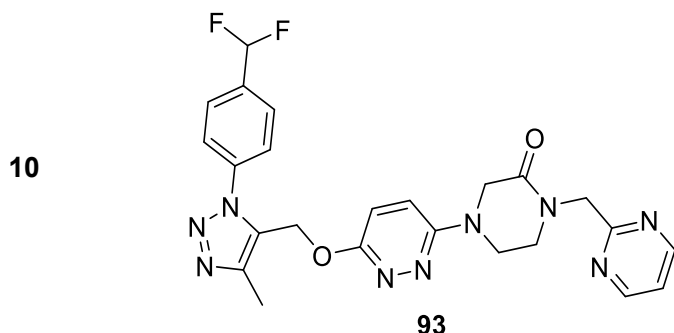
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 563.2$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.76 (s, 4H), 7.46-7.36 (m, 2H),

6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H).

Ejemplo 93:

- 5 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)piperazin-2-ona (**93**)



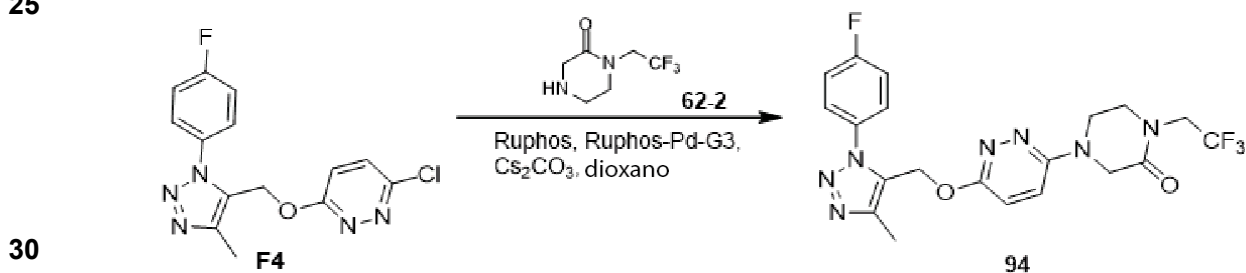
- 15 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **59**, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(clorometil)pirimidina como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 508.2$.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.79 (s, 4H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo 94:

- 25 4-(6-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (**94**)



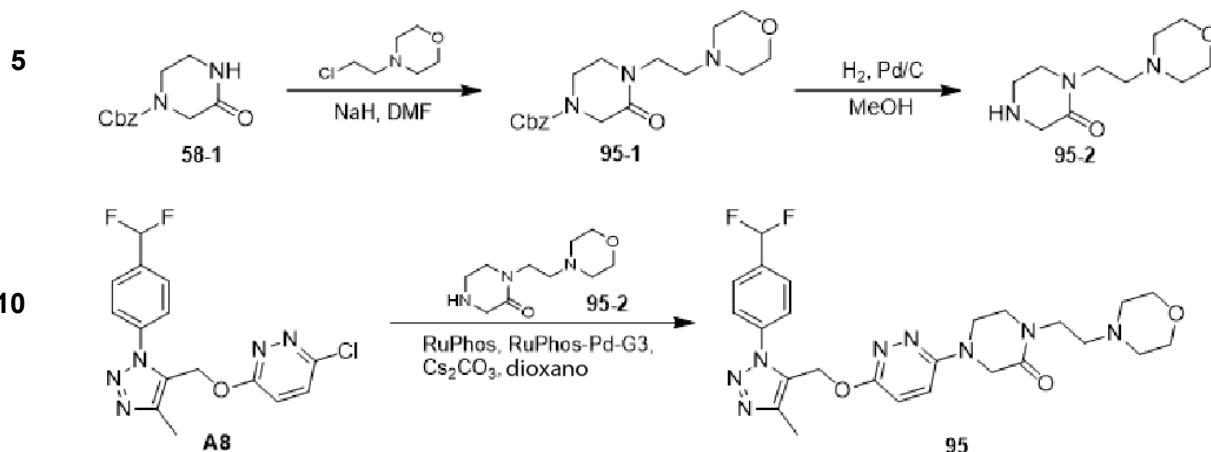
- La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **F4** y **62-2** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 466.2$.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.63 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.25-4.19 (m, 4H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 95:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-morfolinoetil)piperazin-2-ona (**95**)



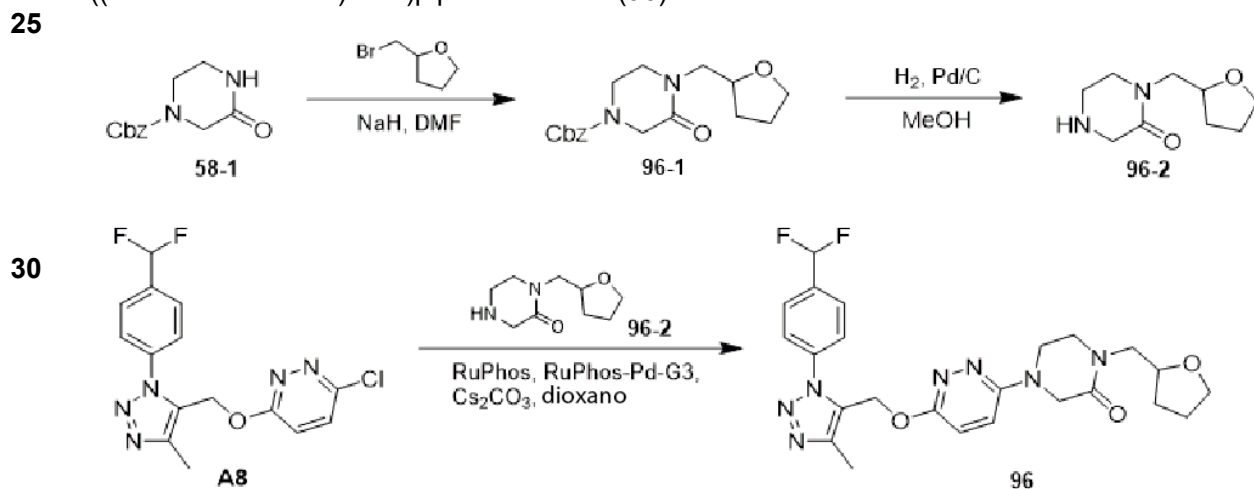
15 La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo **59** y los pasos 2 a 3 del ejemplo **58**, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 4-(2-cloroetil)morfolina como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 529.2$.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73-3.72 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 8H), 2.49-2.35 (m, 9H).

Ejemplo 96:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)piperazin-2-ona (**96**)



La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo **59** y los pasos

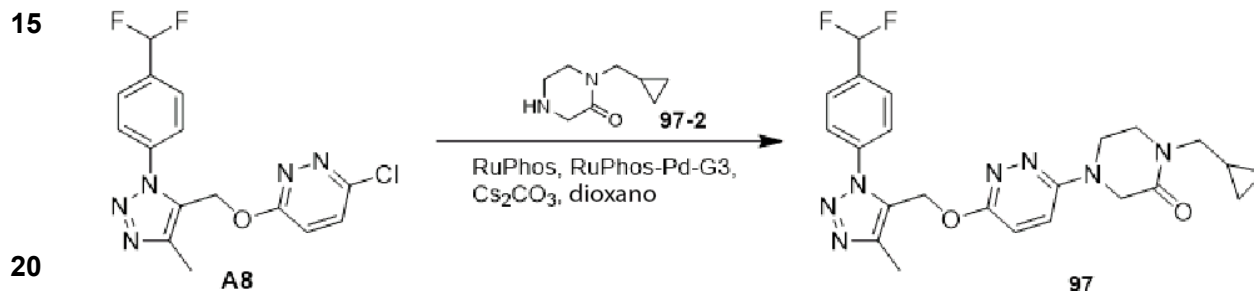
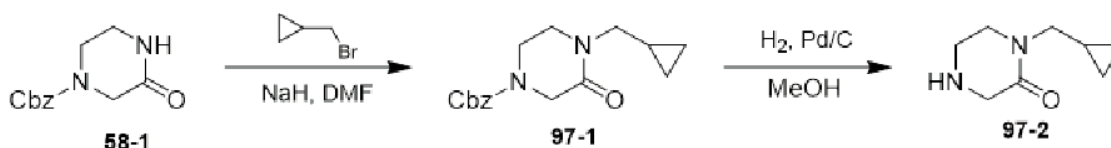
2 a 3 del ejemplo 58, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-(bromometil)tetrahydrofurano como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 500.2$.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.51-1.44 (m, 1H).

Ejemplo 97:

10 1-(Ciclopropilmetil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**97**)



La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo 59 y los pasos 2 a 3 del ejemplo 58, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo y ciclopropano de bromometilo como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

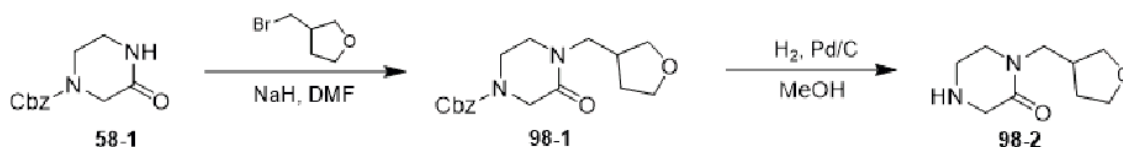
25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.2$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.96-0.94 (m, 1H), 0.43-0.41 (m, 2H), 0.21-0.19 (m, 2H).

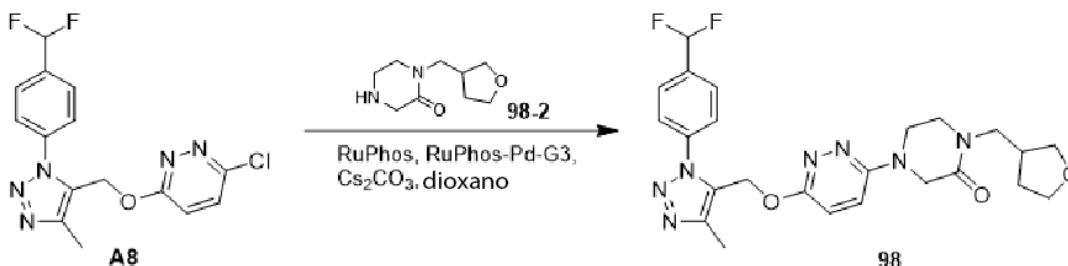
Ejemplo 98:

30 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-((tetrahydrofuran-3-il)metil)piperazin-2-ona (**98**)

159



5



10

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo 59 y los pasos 2 a 3 del ejemplo 58, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo y 3-(bromometil)tetrahidrofurano como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

15

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 500.2$

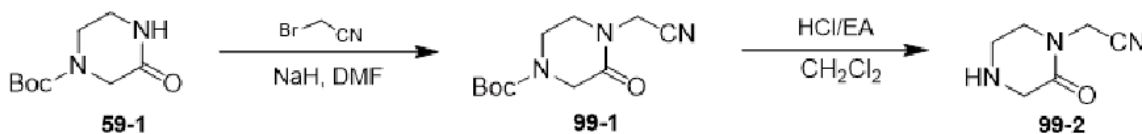
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 3H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H).

20

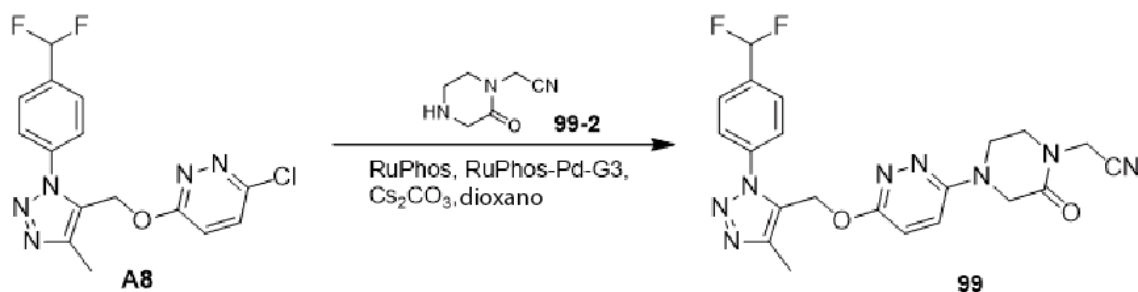
Ejemplo 99:

2-(4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)acetonitrilo (**99**)

25



30



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 59, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y bromoacetonitrilo como materias primas, y

35

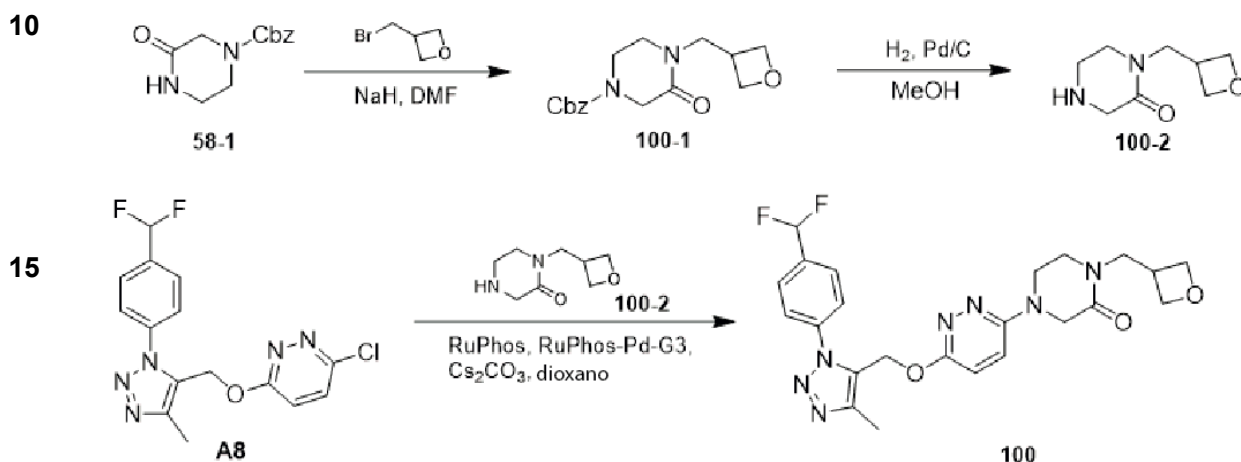
experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 455.1$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 4H), 7.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 100:

4-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)piperazin-2-ona (**100**)



La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo **59** y los pasos 2 a 3 del ejemplo **58**, usando **A8**, 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo y 3-(bromometil)oxetano como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de alquilación, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

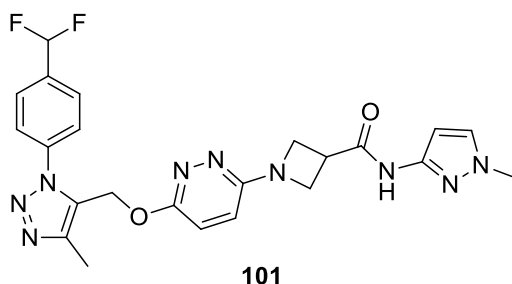
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 486.2$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 101:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)azetidín-3-carboxamida (**101**)

5



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el ejemplo **37** y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 496.2$.

10

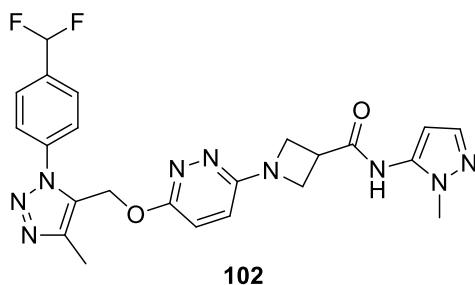
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 102:

15

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)azetidín-3-carboxamida (**102**)

20



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el ejemplo **37** y 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 496.2$

25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.76-3.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

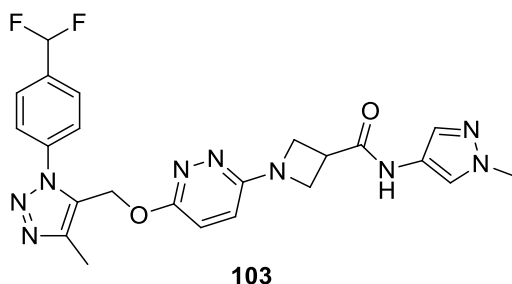
Ejemplo 103:

30

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)azetidín-3-carboxamida (**103**)

35

5



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el ejemplo **37** y 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 496.2$

10

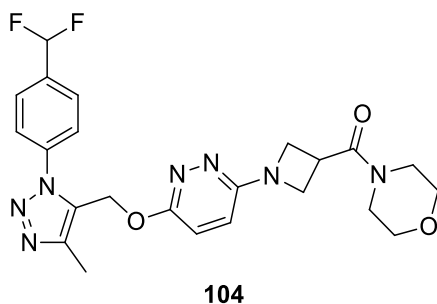
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 104:

15

(1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)(morfolino)metanona (**104**)

20



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el ejemplo **37** y morfolina como reactivos para obtener el producto del título.

25

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 486.2$

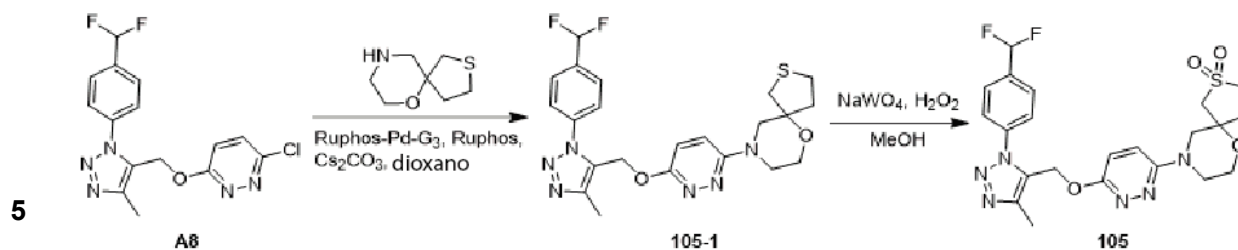
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.46-3.45 (m, 2H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 105:

30

2,2-dióxido de 9-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-oxa-2-tia-9-azaspiro[4.5]decano (**105**)

35



Paso 1: Síntesis de 9-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-oxa-2-tia-9-azaspiro[4.5]decano (**31-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **A8** y 6-oxa-2-tia-9-azaspiro[4.5]decano como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 475.2$.

Paso 2: Síntesis de 2,2-dióxido de 9-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-oxa-2-tia-9-azaspiro[4.5]decano (**31**)

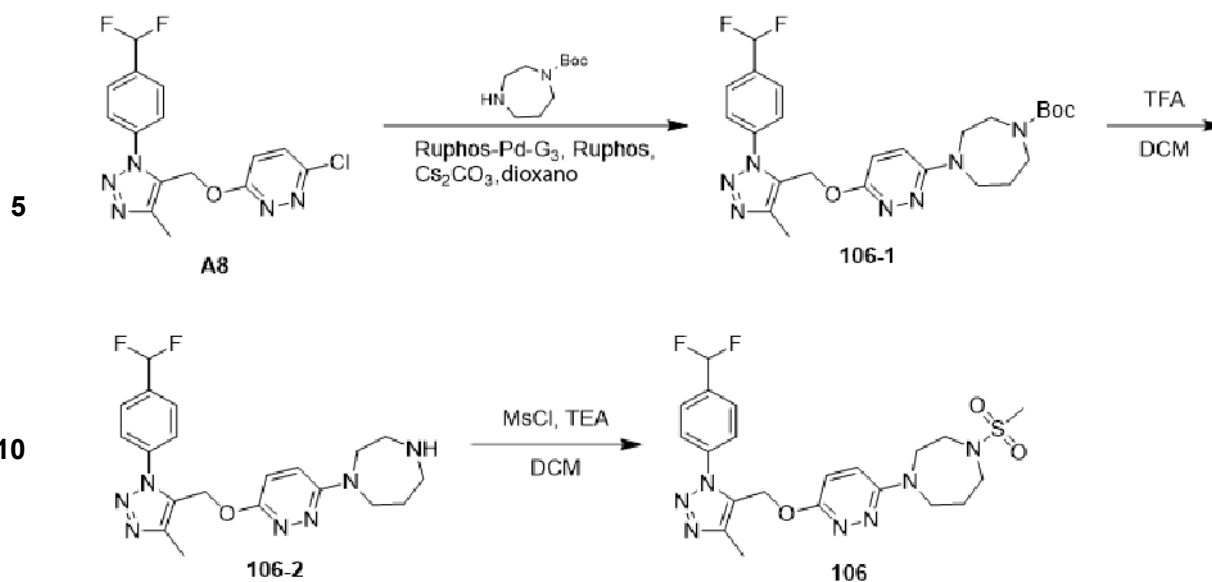
Se disolvió **31-1** (150 mg, 0.31 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo tungstato de sodio (168 mg, 0.62 mmol) y peróxido de hidrógeno (0.17 ml, 1.55 mmol, 30 %). La reacción se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de tiosulfato de sodio (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (85 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 507.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 5H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.25-2.21 (m, 1H).

Ejemplo 106:

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazepano (**106**)



Paso 1: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1,4-azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (**106-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **A8** y *terc*-butil-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 516.2$.

Paso 2: Síntesis de 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1,4-diazepano (**106-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo 54, usando el intermediario **106-1** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.2$.

Paso 3: Síntesis de 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazepano (**106**)

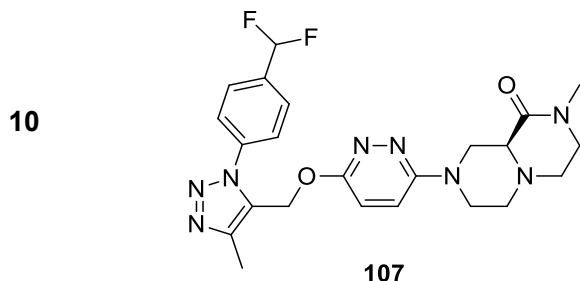
El compuesto **106-2** (200 mg, 0.48 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) a 0 °C, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo trietilamina (145 mg, 1.44 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (82 mg, 0.72 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se extinguió al adicionar agua (10 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (15 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (acetato de etilo: metanol = 10:1) para obtener el producto del título (24 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 494.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.78 (s, 4H), 7.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.78 (br. s, 2H), 3.69 (br. s, 2H), 3.39 (br. s, 2H), 3.19 (br. s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.81 (s, 2H).

5 Ejemplo 107:

(S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-metiloctahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1-ona (**107**)



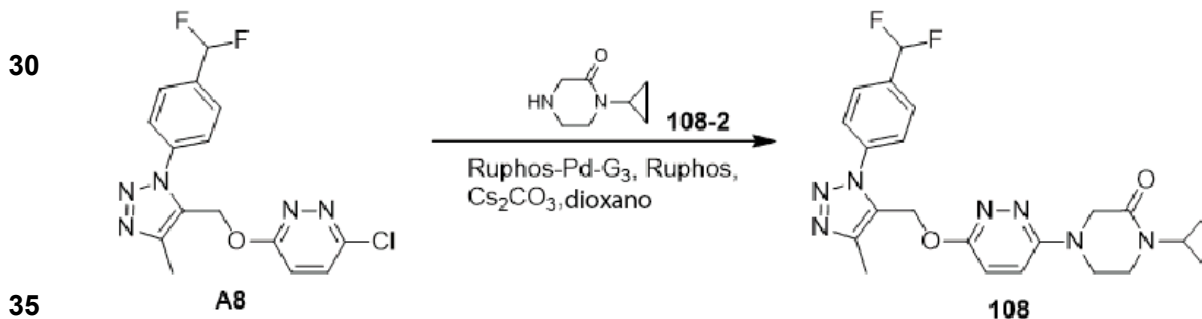
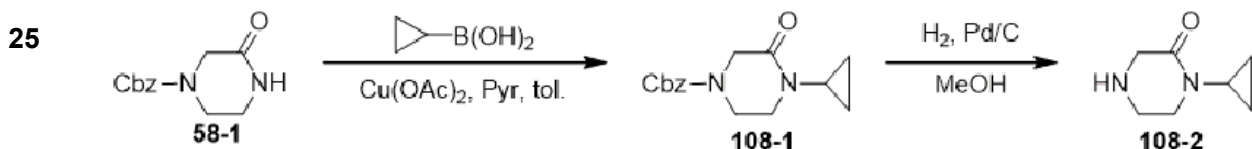
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **26**, usando el compuesto **68** y yoduro de metilo como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.1$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.78 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H).

20 Ejemplo 108:

1-Ciclopropil-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**108**)



35

Paso 1: Síntesis de 4-ciclopropil-3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (**108-1**)

El compuesto **58-1** (1 g, 4.27 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.73 g, 8.54 mmol), carbonato de cesio (0.70 g, 2.13 mmol), piridina (1.01 g, 12.81 mmol) y acetato de cobre (0.78 g, 4.27 mmol) se mezclaron en tolueno (30 ml) bajo una atmósfera de aire, y la reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml x 2). Los filtrados se combinaron y concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:0) para obtener el producto del título (500 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 275.1$.

Paso 2: Síntesis de 1-ciclopropilpiperazin-2-ona (**108-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **58**, usando el intermediario **108-1** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 141.1$.

Paso 3: Síntesis de 1-ciclopropil-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**108**)

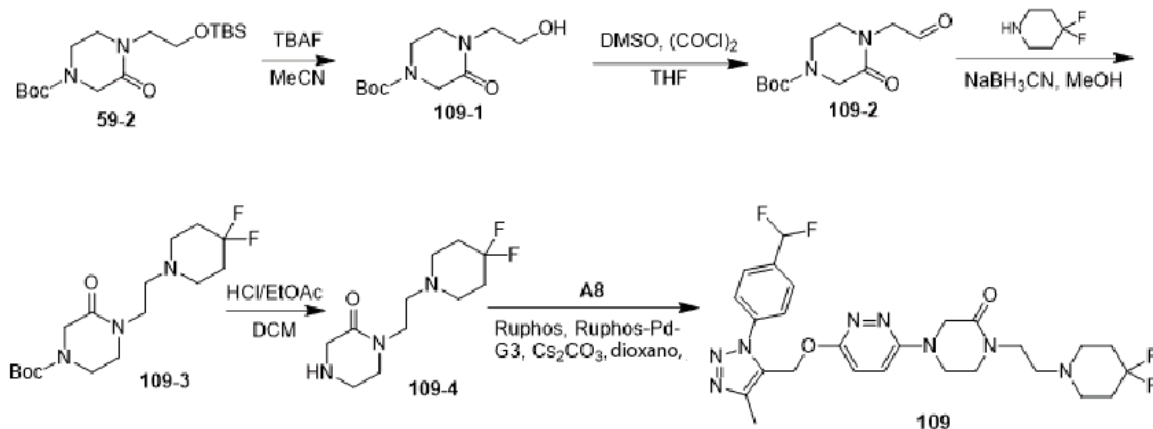
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **108-2** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 456.1$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.69-0.62 (m, 4H).

Ejemplo 109:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)piperazin-2-ona (**109**)



Paso 1: Síntesis de 4-(2-hidroxietil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**109-1**)

El compuesto **59-2** (1.50 g, 4.18 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (3.50 g, 20.9 mmol) se adicionaron secuencialmente a acetonitrilo (20.0 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se llevó a cabo a 40 °C durante 15 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 99:1 a 20:1) para obtener el producto del título (998 mg, aceite incoloro).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 3-oxo-4-(2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**109-2**)

Se disolvió cloruro de oxalilo (286 mg, 2.25 mmol) en diclorometano (10.0 ml) a -65 °C, entonces se adicionó sulfóxido de dimetilo (384 mg, 4.91 mmol) a lo mismo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se adicionó el compuesto **109-1** (500 mg, 2.05 mmol) gota a gota a la mezcla anterior, y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se adicionó trietilamina (1.04 g, 2.05 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la mayoría del solvente se removió a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 99:1 a 30:1) para obtener el producto del título (290 mg, aceite incoloro).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 1.9 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de 4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**109-3**)

Se adicionaron secuencialmente 4,4-difluoropiperidina (212 mg, 1.98 mmol) y trietilamina (200 mg, 1.98 mmol) a metanol (4.0 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 0.5 horas, y entonces se adicionaron el compuesto **109-2** (240 mg, 1.98 mmol) y ácido acético (238 mg, 3.96 mmol) a lo mismo, y la reacción se agitó durante otras 2 horas. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (249 mg, 3.96 mmol) a lo mismo y la reacción se agitó durante 3 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10 ml) y se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto

crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 50:1 a 20:1) para obtener el producto del título (180 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 348.2$.

Paso 4: Síntesis de 1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)piperazin-2-ona (**109-4**)

5 El compuesto **109-3** (180 mg, 0.54 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 ml, 4.0 M) a lo mismo. La mezcla de reacción se agitó a 24 °C durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (150 mg, sólido blanco).

10 Paso 5: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)piperazin-2-ona (**109**)

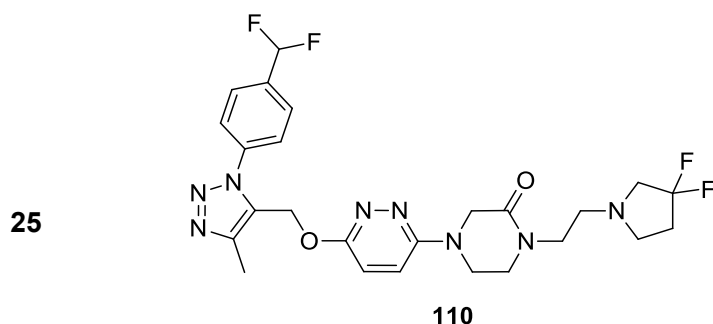
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **A8** y **109-4** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 563.1$

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.64-2.61 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 4H).

Ejemplo 110:

20 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)piperazin-2-ona (**110**)



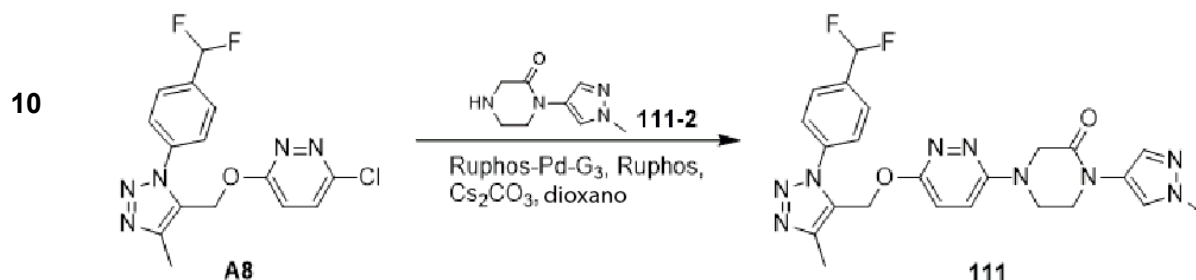
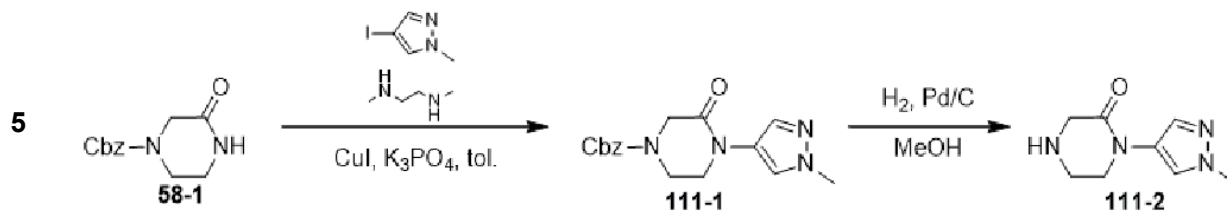
30 La operación experimental fue como se describe en los pasos 3 a 5 en la síntesis del ejemplo **109**, usando el intermediario **109-2**, 3,3-difluoropirrolidina y **A8** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+Na]^+ = 571.3$

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.03 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H).

Ejemplo 111:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperazin-2-ona (**111**)



15 Paso 1: Síntesis de 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y bencilo (**111-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **70**, usando 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo y 4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol como reactivos para obtener el producto del título.

20 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 315.1$.

Paso 2: Síntesis de 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperazin-2-ona (**111-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **58**, usando el intermediario **111-1** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 181.1$.

25 Paso 3: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piperazin-2-ona (**111**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **111-2** como reactivos para obtener el producto del título.

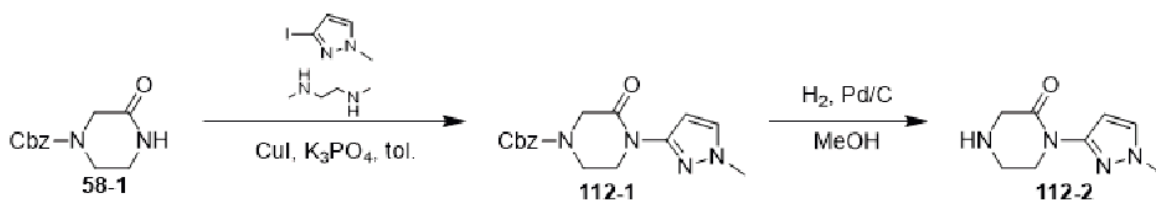
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 496.1$.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

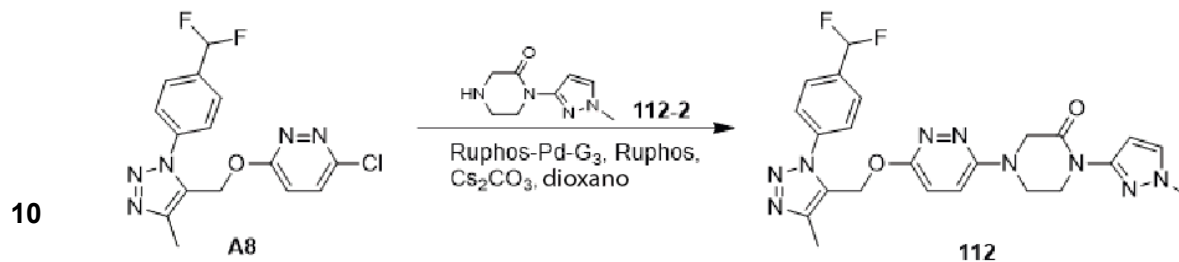
Ejemplo 112:

35 4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piperazin-2-ona (**112**)

170



5



10

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 111, usando 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo, 3-yodo-1-metilpirazol y **A8** como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

15

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 496.1$.

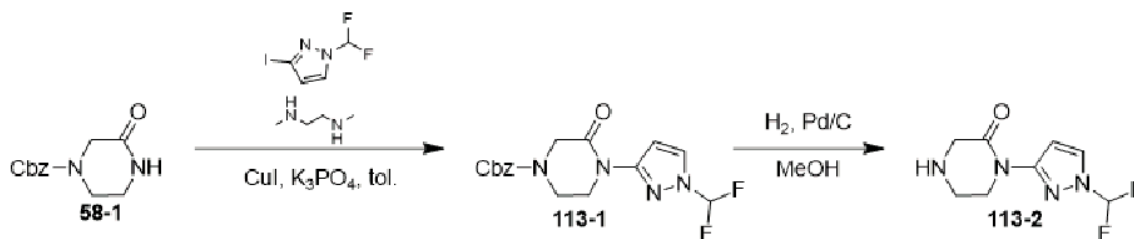
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

20

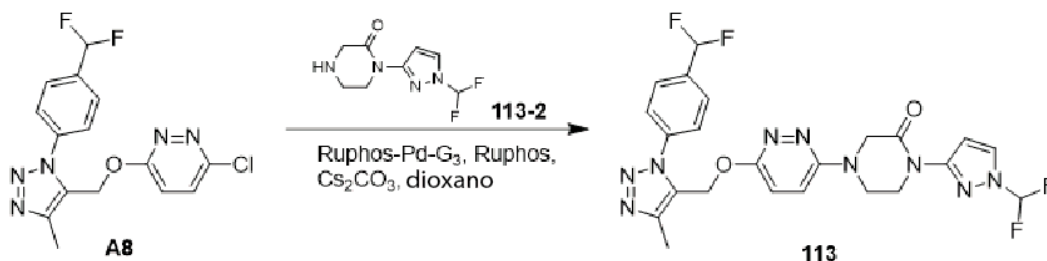
Ejemplo 113:

1-(1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**113**)

25



30



35

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 111, usando 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo, 3-yodo-1-(difluorometil)pirazol y **A8** como materias

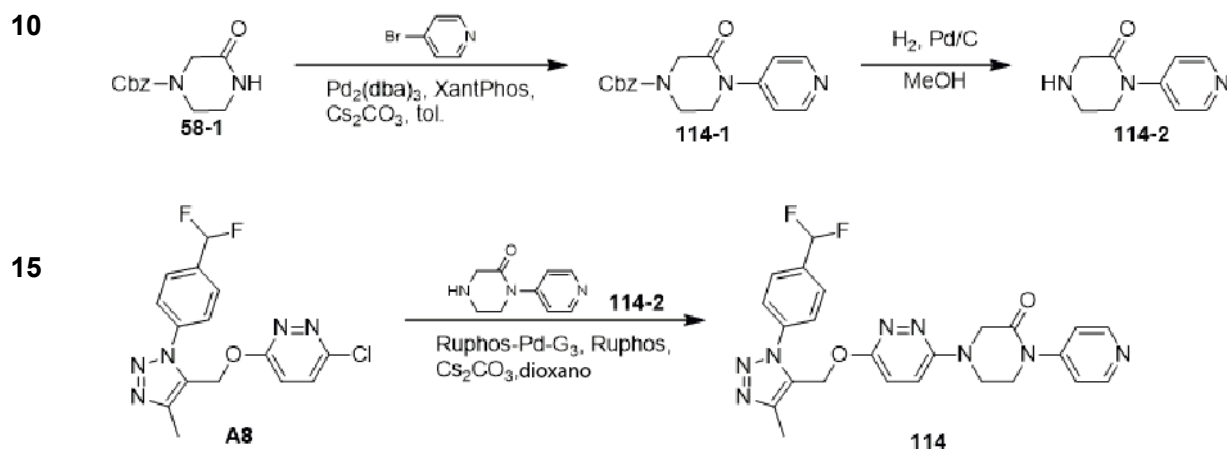
primas, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, desprotección y acoplamiento para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 532.1$

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.63 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 114:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(piridin-piridin-4-il)piperazin-2-ona (**114**)



20 Paso 1: Síntesis de bencil-3-oxo-4-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**114-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **18**, usando 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo y 4-bromopiridina como reactivos y tolueno como solvente para obtener el producto del título.

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 312.1$.

Paso 2: Síntesis de 1-(piridin-4-il)piperazin-2-ona (**114-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **58**, usando el intermediario **114-1** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 178.1$.

30 Paso 3: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(piridin-piridin-4-il)piperazin-2-ona (**114**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **114-2** para obtener el producto del título.

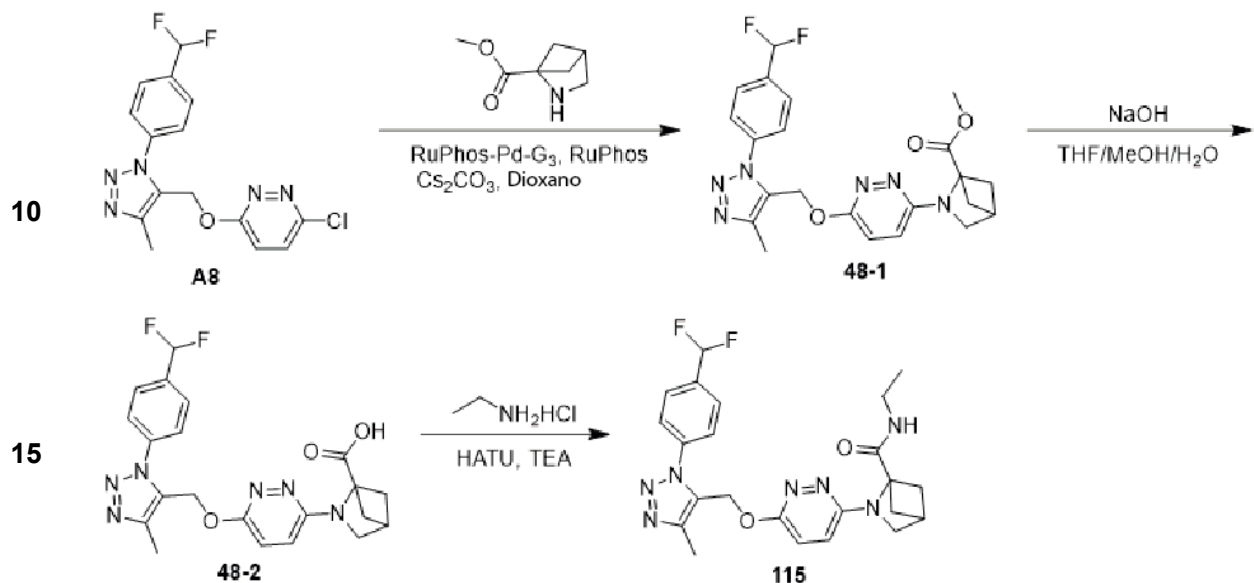
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 493.1$.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.78 (s, 4H), 7.52 (d, $J = 5.6$

Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 115:

2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etil-2-azabicyclo[2.1.1]hexano-1-carboxamida (**115**)



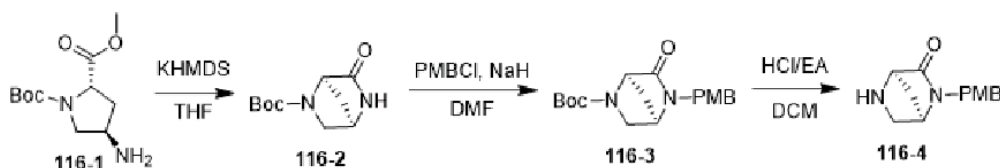
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 40, usando el intermediario **A8** y 2-azabicyclo[2.1.1]hexano-1-carboxilato de metilo como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, hidrólisis y condensación para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.58-1.57 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

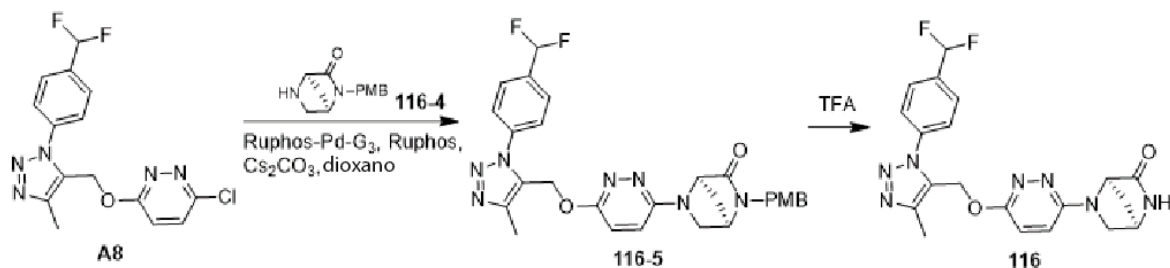
Ejemplo 116:

(1*R*,4*R*)-5-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**116**)



5

10



Paso 1: Síntesis de (1*R*,4*R*)-6-oxo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**116-2**)

El compuesto **116-1** (244 mg, 1.0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó KHMDS (1.2 ml, solución de tetrahidrofurano 1.0 M) gota a gota a lo mismo, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se extinguió por adición gota a gota de ácido acético (1.0 ml) y se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) para obtener una mezcla blanca. La mezcla se filtró y el filtrado se separó en fases. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (150 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H-56]^+ = 157.1$.

Paso 2: Síntesis de (1*R*,4*R*)-5-(4-metoxibencil)-6-oxo-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**116-3**)

El compuesto **116-2** (150 mg, 0.71 mmol) y PMBCl (133 mg, 0.85 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, entonces se adicionó hidruro de sodio (57 mg, 0.14 mmol, 60 %) a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se extinguió con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 4:1) para obtener el producto del título (160 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 333.2$.

Paso 3: Síntesis de (1*R*,4*R*)-2-(4-metoxibencil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**116-4**)

El compuesto **116-3** (160 mg, 0.48 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (1.0 ml, 6.0 M) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (100 mg, aceite amarillo), que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 233.1$.

10 Paso 4: Síntesis de (1*R*,4*R*)-5-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(4-metoxibencil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**116-5**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **A8** y **116-4** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 547.2$.

15 Paso 5: Síntesis de (1*R*,4*R*)-5-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**116**)

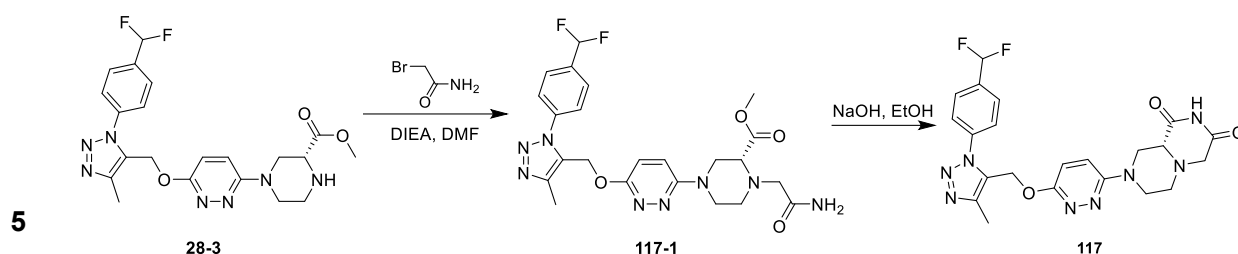
El compuesto **116-5** (110 mg, 0.018 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 48 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en bicarbonato de sodio saturado (30 ml), y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3, que contiene isopropanol al 10 %). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 40 %) para obtener el producto del título (5 mg, sólido blanco).

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 428.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.88 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 117:

30 (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1,3-(2*H*)-diona (**117**)



Paso 1: Síntesis de (*R*)-1-(2-amino-2-oxoetil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**117-1**)

10 El compuesto **28-3** (110 mg, 0.22 mmol), 2-bromoacetamida (37 mg, 0.27 mmol) y diisopropiletilamina (86 mg, 0.66 mol) se adicionaron secuencialmente a *N,N*-dimetilformamida anhidra (4.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 14 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera saturada (10.0 ml × 3), entonces la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 100:1 a 20:1) para obtener el producto del título (65 mg, sólido amarillo).

15

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 517.0$.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.04-6.73 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.20 (dd, $J = 3.2, 12.8$ Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 3.6, 12.8$ Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 3H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de (*S*)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1,3-(2*H*)-diona (**117**)

25 El compuesto **117-1** (65 mg, 0.13 mmol) e hidróxido de sodio (5 mg, 0.13 mmol) se adicionaron secuencialmente a etanol anhidro (5.0 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20.0 ml), se extrajo con acetato de etilo (20.0 ml × 3) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para obtener el producto del título (33 mg, sólido blanco).

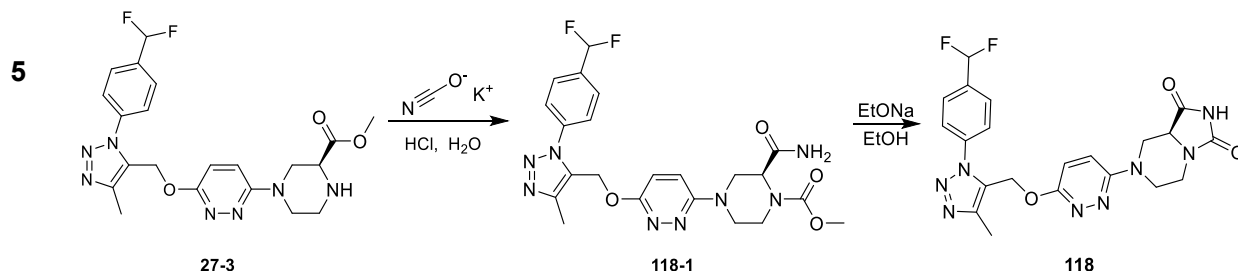
30

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.0$

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.42 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 3H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 118:

(S)-7-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1,3(2*H*,5*H*)-diona (**118**)



10 Paso 1: Síntesis de 2-carbamoil-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (S)-metilo (**118-1**)

El compuesto **27-3** (130 mg, 0.28 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se disolvieron en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó una solución de isocianato de potasio (46 mg, 0.57 mmol) en agua (0.28 ml) a lo mismo, y la reacción se agitó durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. Al producto crudo se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30.0 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (134 mg, sólido amarillo).

20 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 503.1$.

Paso 2: Síntesis de (S)-7-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1,3(2*H*,5*H*)-diona (**118**)

El compuesto **118-1** (84 mg, 0.16 mmol) se disolvió en etanol (3.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó etóxido de sodio (17 mg, 0.25 mmol) a lo mismo, y la reacción se agitó durante 3 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1) para obtener el producto del título (62 mg, sólido blanquecino).

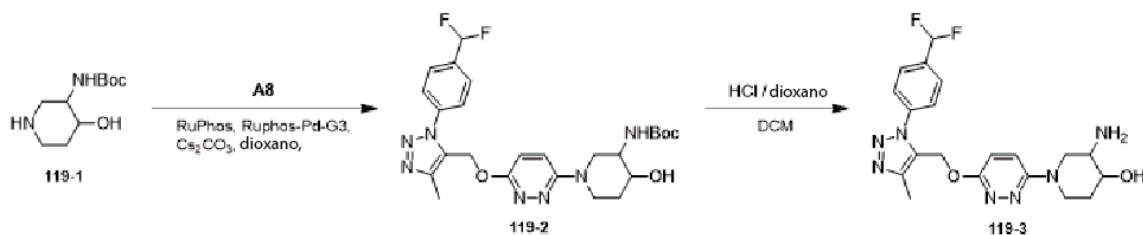
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 471.0$.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

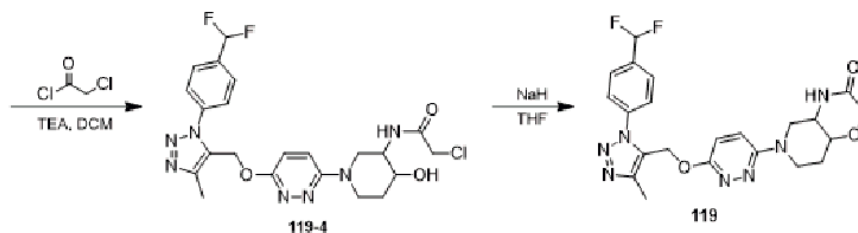
Ejemplo 119:

35 6-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (**119**)

5



10



Paso 1: Síntesis de 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**119-2**)

15

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **A8** y **119-1** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 532.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.04-6.74 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.6, 13.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

20

Paso 2: Síntesis de 3-amino-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-piridin-3-il)piperidin-4-ol (**119-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo 109, usando el intermediario **119-2** como reactivo para obtener el producto del título.

25

Paso 3: Síntesis de 2-cloro-*N*-(1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)acetamida (**119-4**)

Se adicionaron el compuesto **119-3** (35 mg, 0.075 mmol) y trietilamina (23 mg, 0.23 mmol) a diclorometano anhidro (3.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó lentamente cloruro de cloroacetilo (13 mg, 0.11 mmol) gota a gota a lo mismo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50.0 ml) y la fase orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5.0 ml $\times$ 3) y salmuera saturada (5.0 ml $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se obtuvo el producto del título (100 mg, aceite marrón).

30

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530.1$.

35

Paso 4: Síntesis de 6-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-

il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirido[4,3-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (**119**)

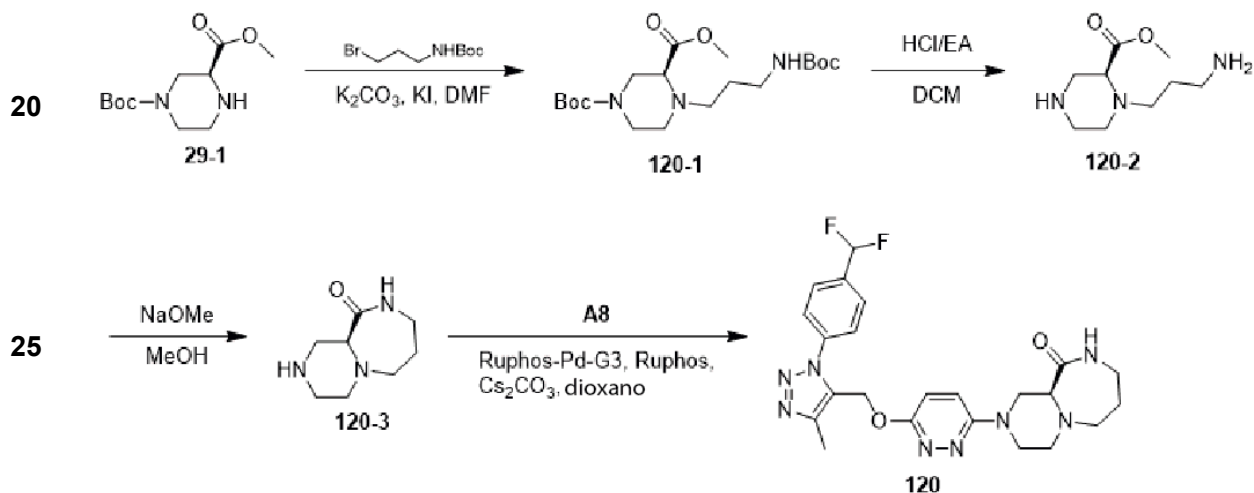
El compuesto **119-4** (38 mg, 0.075 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5.0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó hidruro de sodio (6 mg, 0.15 mmol, 60 %) a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10.0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20.0 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 15:1) para obtener el producto del título (3 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 472.0$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H).

Ejemplo 120:

(*S*)-2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]diaz-10(2*H*)-ona (**120**)



Paso 1: Síntesis de (*S*)-4-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (**120-1**)

El intermediario **29-1** (900 mg, 3.68 mmol) y (3-bromopropil)carbamato de *tert*-butilo (1.31 g, 5.52 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo yoduro de potasio (120 mg, 0.74 mmol) y carbonato de potasio (1.02 g, 7.26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. A la reacción se adicionó agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del producto del título (1.3 g, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 402.3$.

Paso 2: Síntesis de (S)-1-(3-aminopropil)piperazin-2-carboxilato de metilo (**120-2**)

- 5 La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando el intermediario **120-1** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 202.3$.

Paso 3: Síntesis de (S)-octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]diaz-10(2*H*)-ona (**120-3**)

- 10 El intermediario **120-2** (500 mg, 1.82 mmol) se disolvió en metanol anhidro (15 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó metóxido de sodio (492 mg, 9.1 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del producto del título (300 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 170.1$.

- 15 Paso 4: Síntesis de (S)-2-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidropirazino[1,2-*a*][1,4]diaz-10(2*H*)-ona (**120**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **120-3** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.2$.

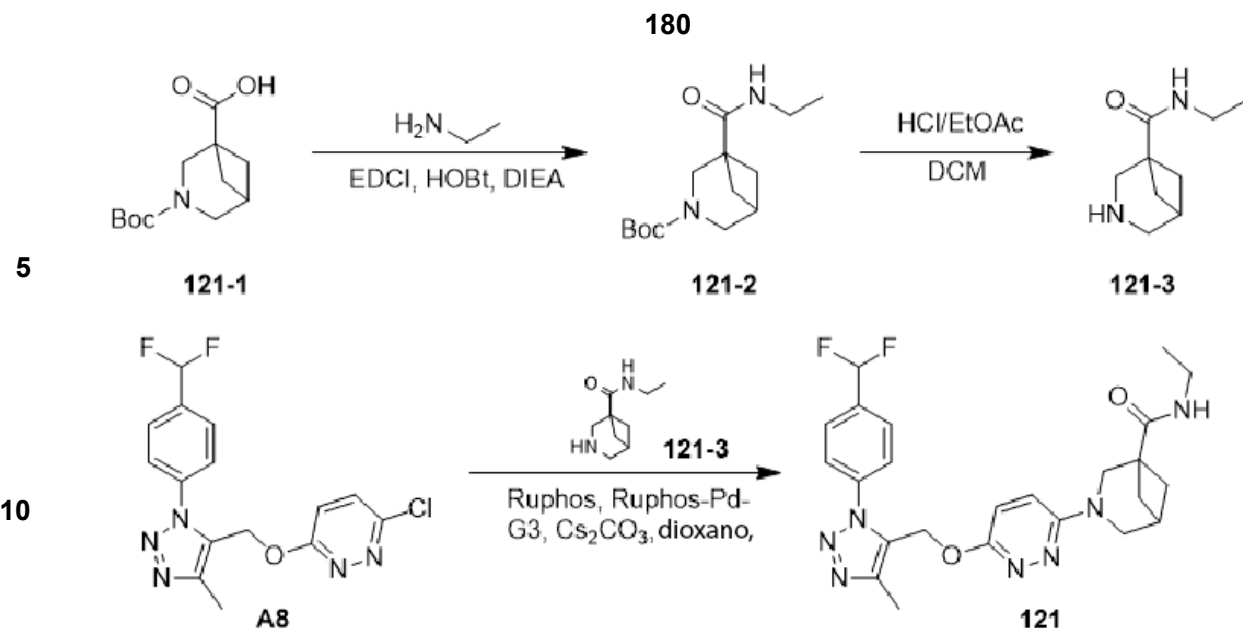
- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 1H).

Ejemplo 121:

- 25 3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxamida (**121**)

30

35



Paso 1: Síntesis de 1-(etilcarbamoyl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**121-2**)

El compuesto **121-1** (100 mg, 0.41 mmol), etilamina (50 mg, 0.62 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (84 mg, 0.62 mmol) y diisopropiletilamina (84 mg, 0.62 mmol) se disolvieron en diclorometano anhidro (4.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó EDCI (120 mg, 0.62 mmol) a lo mismo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 1:1 a 10:0) para obtener el producto del título (100 mg, sólido amarillo).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.49-5.25 (m, 1H), 3.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 2H), 2.42-2.09 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 9H), 1.13-1.01 (m, 3H).

Paso 2: Síntesis de *N*-etil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxamida (**121-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **109**, usando el intermediario **121-2** como reactivo para obtener el producto del título.

Paso 3: Síntesis de 3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etil-3-azabicyclo[3.1.1]heptano-1-carboxamida (**121**)

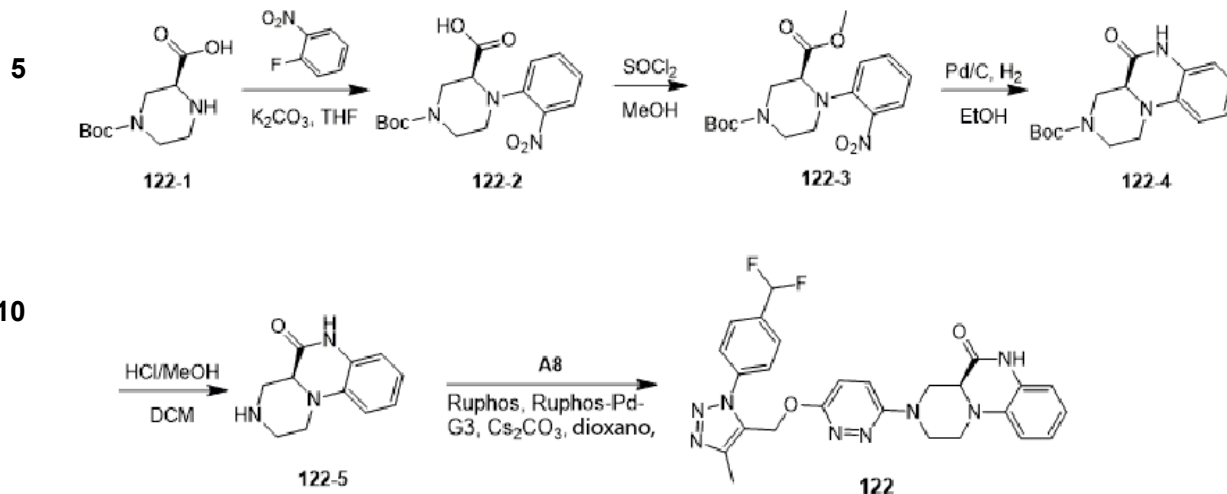
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **121-3** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.0$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (s, 4H), 7.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29-6.99 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 122:

(S)-3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,*trans*-3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)-ona (**122**)



Paso 1: Síntesis de ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(2-nitrofenil)piperazin-2-carboxílico (**122-2**)

El compuesto **122-1** (2 g, 8.69 mmol) y carbonato de potasio (4.8 g, 34.7 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (30 ml), entonces se adicionó lentamente 1-fluoro-2-nitrobenzene (1.35 g, 9.55 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se separó, entonces el pH de la fase acuosa se ajustó a 5.0 con ácido clorhídrico diluido (1.0 M), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (1.1 g, sólido amarillo), que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z $[M+Na]^+ = 374.0$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.78 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.17 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de (S)-4-(2-nitrofenil)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-metilo (**122-3**)

El compuesto **122-2** (400 mg, 1.14 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó lentamente cloruro de tionilo (2.71 g, 22.8 mmol)

a lo mismo, y la reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y agua (5 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 8.0 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el residuo se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (330 mg, sólido amarillo), que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

5 Paso 3: Síntesis de (S)-5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**122-4**)

El compuesto **122-3** (210 mg, 0.57 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó paladio/carbono (20 mg, 10 % de pureza) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 30 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (344.738 kPa). El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (100 mg, aceite amarillo), que se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z $[M-Boc+H]^+ = 204.1$.

10 Paso 4: Síntesis de (S)-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona (**122-5**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **109**, usando el intermediario **122-4** como reactivo para obtener el producto del título.

Paso 5: Síntesis de (S)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,trans-3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinoxalin-5(6H)-ona (**122**)

25 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **122-5** como reactivos para obtener el producto del título.

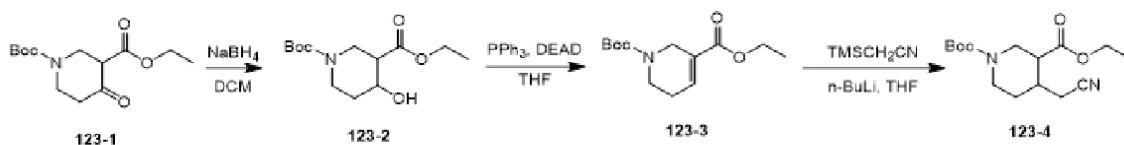
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 519.2$.

30 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.67 (m, 5H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94-6.57 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

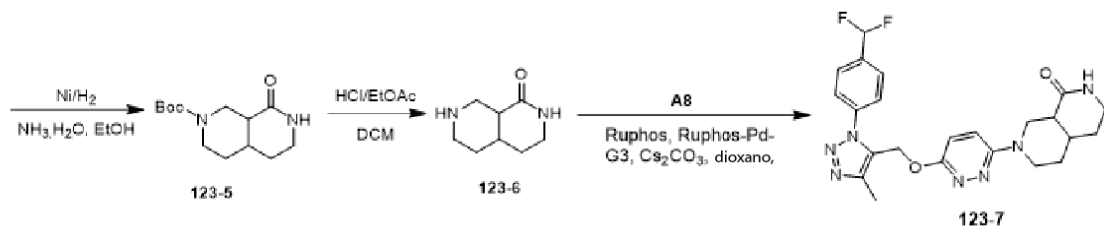
Ejemplo 123 y Ejemplo 124:

cis-7-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (**123**)

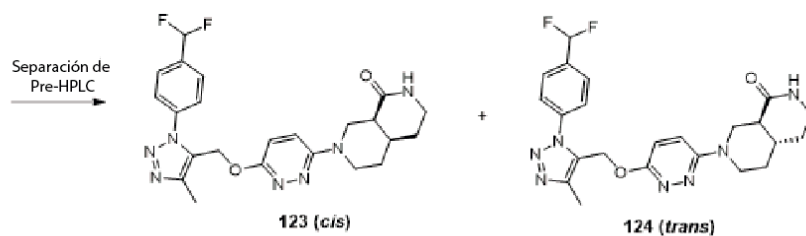
35 *trans*-7-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (**124**)



5



10



15

Paso 1: Síntesis de 4-hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (**123-2**)

El compuesto **123-1** (5.0 g, 18.4 mmol) se disolvió en etanol anhidro (50.0 ml) a 0 °C, entonces se adicionó borohidruro de sodio (421 mg, 11.0 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano (100.0 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1.0 M (15 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 3:1) para obtener el producto del título (2.30 g, aceite incoloro).

25

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 217.9$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.33 (s, 1H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.48 (br. s, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.23 (m, 3H)

30

Paso 2: Síntesis de 5,6-dihidropiridin-1,3(2H)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 3-etilo (**123-3**)

El compuesto **123-2** (1.0 g, 3.66 mmol) y trifetilfosfina (2.39 g, 9.10 mmol) se adicionaron secuencialmente a tetrahidrofurano anhidro (40.0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó DEAD (1.27 g, 7.32 mmol) a lo mismo, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. Se adicionó acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (15.0 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1 a 5:0) para obtener el producto del título (830 mg, aceite incoloro).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 178.9$.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.11-7.05 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

Paso 3: Síntesis de 4-(cianometil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 3-etilo (**123-4**)

- Se disolvió trimetilsilil acetonitrilo (107 mg, 0.840 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5.0 ml) a $-78^\circ C$ bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó una solución de *n*-butil litio en tetrahidrofurano (0.47 ml, 1.18 mmol, 2.5 M) a lo mismo y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se adicionó el compuesto **123-3** (200 mg, 0.784 mmol) a lo mismo y la reacción se agitó a esta temperatura durante otras 2 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se calentó naturalmente a temperatura ambiente y se adicionó agua (15.0 ml) para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30.0 ml $\times$ 3), entonces las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo (500 mg). El producto crudo obtenido se disolvió en acetonitrilo (6.0 ml), entonces se adicionó carbonato de cesio (767 mg, 2.35 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15.0 ml $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1 a 5:0) para obtener el producto del título (100 mg, aceite incoloro).

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.25-4.12 (m, 2H), 3.26-3.05 (m, 1H), 3.00-2.73 (m, 2H), 2.70-2.28 (m, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.84-1.43 (m, 11H), 1.33-1.24 (m, 3H)

Paso 4: Síntesis de 8-oxooctahidro-2,7-naftiridina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (**123-5**)

- El compuesto **123-4** (310 mg, 1.04 mmol) se disolvió en etanol (10.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente hidróxido de amonio (1.0 ml) y níquel Raney (200 mg) a la mezcla anterior, y la reacción se agitó durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El punto final de la reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (120 mg, aceite incoloro).

- 35 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 198.9$.

^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.44-7.36 (m, 1H), 4.33 (br. s, 1H), 3.53 (br. s, 1H), 3.21-

3.06 (m, 4H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.79-1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

Paso 5: Síntesis de octahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (**123-6**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **109**, usando el intermediario **123-5** como reactivo para obtener el producto del título.

5 Paso 6: Síntesis de 7-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (**123-7**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los intermediarios **A8** y **123-6** como reactivos para obtener el producto del título.

10 Paso 7: Síntesis de *cis*-7-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (**123**) y *trans*-7-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (**124**)

15 El producto crudo **123-7** obtenido en el paso 6 se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (condiciones de separación: columna cromatográfica: Phenomenex C18 150 * 40 mm * 5 μ m; fase móvil: agua (solución de ácido trifluoroacético al 0.225 %) - acetonitrilo; gradiente: % de B: de 5% a 35%/10 min; tasa de flujo: 60 ml/min) para obtener los compuestos del título **123** (15 mg, sólido blanco) y **124** (19 mg, sólido blanco).

Datos analíticos del compuesto **123**:

20 Tiempo de retención de HPLC de 2.529 min; condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: Ultimate C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: 1.5 ml de ácido trifluoroacético/4L de agua, B: acetonitrilo; gradiente: % de B: de 10% a 80%/6 min; tasa de flujo: 1.2 mL/min; temperatura de la columna: 50°C.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.2$.

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.03-6.75 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H).

Datos analíticos del compuesto **124**:

30 Tiempo de retención del análisis de HPLC de 2.672 min; condiciones del análisis de HPLC: columna cromatográfica: Ultimate C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: 1.5 ml de ácido trifluoroacético/4L de agua, B: acetonitrilo; gradiente: % de B: de 10% a 80%/6 min; tasa de flujo: 1.2 mL/min; temperatura de la columna: 50°C.

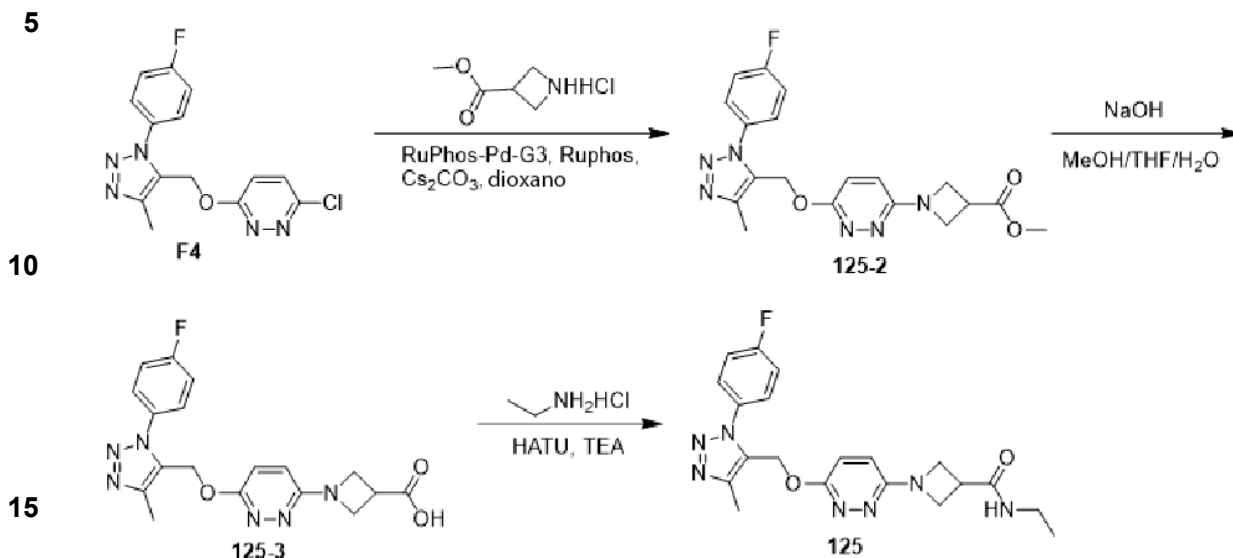
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.1$.

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02-6.74 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.41-1.45

(m, 1H).

Ejemplo 125:

N-Etil-1-(6-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-carboxamida (**125**)



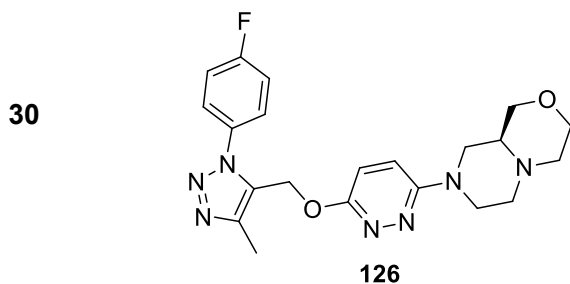
La operación experimental fue como se describe en los ejemplos **37** y **38**, usando **F4** y clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo como materias primas, y experimentando los pasos de reacciones de acoplamiento, hidrólisis y condensación para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 412.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.99 (br. s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 126:

(*S*)-8-(6-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina (**126**)



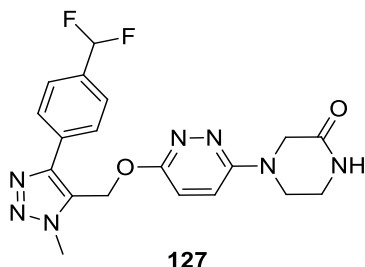
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando **F4** y clorhidrato de (*S*)-octahidropirazino [2,1-*c*][1,4]oxazina como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 426.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.64 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 3H).

Ejemplo 127:

4-(6-((4-(4-(Difluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**127**)



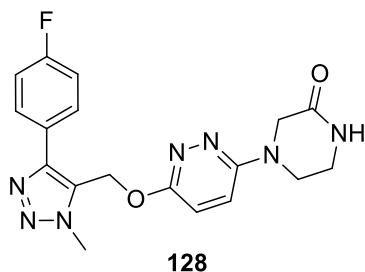
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **N7** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H).

Ejemplo 128:

4-(6-((4-(4-Fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**128**)



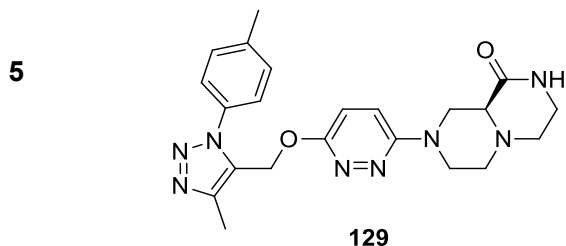
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **P6** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 384.1$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 9.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H).

Ejemplo 129:

(S)-8-(6-((4-Metil-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1-ona (**129**)



10 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **L4** y **77-4** como reactivos para obtener el producto del título.

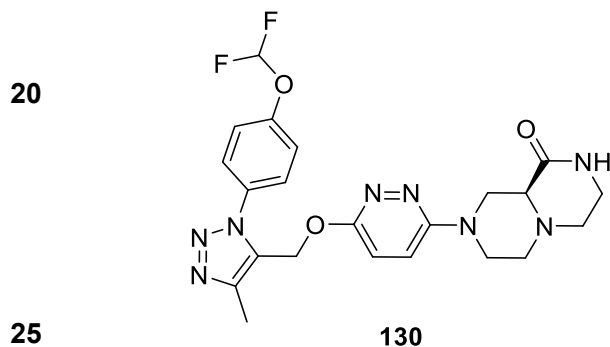
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 435.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H).

15

Ejemplo 130:

(S)-8-(6-((1-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)octahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**130**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los intermediarios **M4** y **77-4** como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 487.2$.

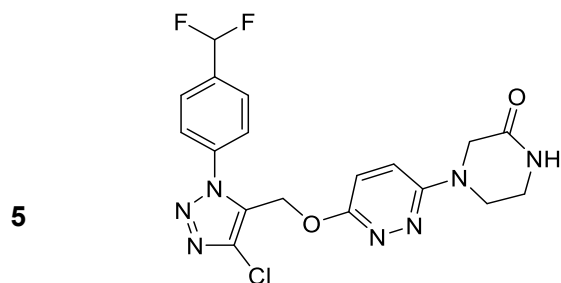
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (br. s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54-7.17 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 3H).

30

Ejemplo 131:

4-(6-((4-Cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**131**)

35



131

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **Q3** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

10

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 436.1$.

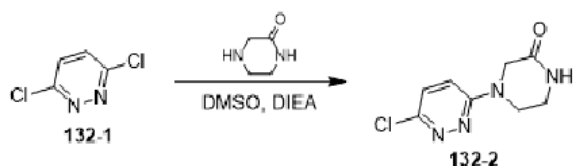
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.76 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H).

Ejemplo 132:

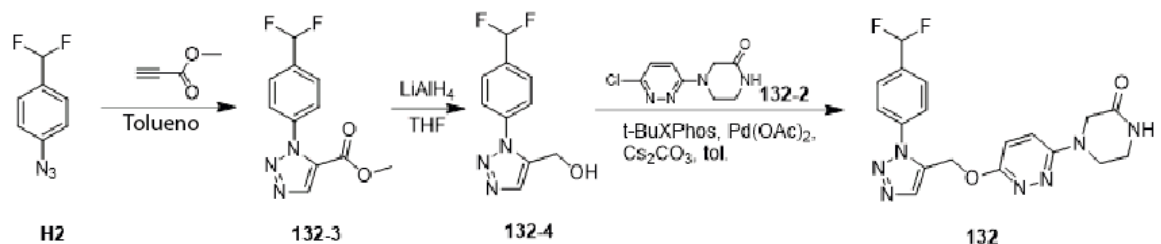
15

4-((6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (132)

20



25



Paso 1: Síntesis de 4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-2-ona (132-2)

30

El compuesto **132-1** (1.96 g, 13.2 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (30.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo *N,N*-diisopropiletilamina (5.13 g, 39.7 mmol) y 2-piperazinona (1.40 g, 14.0 mmol), y la reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con metil *terc-butil* éter (20.0 ml). La torta de filtro se recolectó y se secó al vacío para obtener el producto del título (1.70 g, sólido marrón).

35

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 213.1$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

Paso 2: Síntesis de 1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (**132-3**)

5 La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en la síntesis del intermediario **H5**, usando **H2** y propiolato de metilo como reactivos para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254.1$.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 6.75 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de (1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**132-4**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en la síntesis del intermediario **K3**, usando **132-3** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226.1$.

15 Paso 4: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**132**)

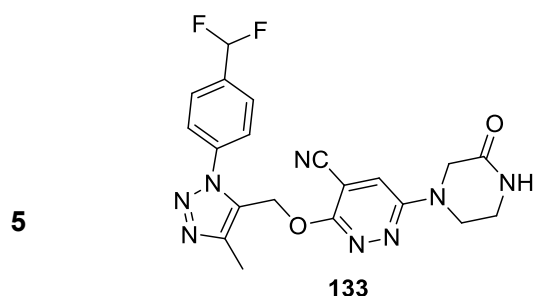
El compuesto **132-4** (100.0 mg, 0.44 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (3.0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo carbonato de cesio (434 mg, 1.33 mol), **132-2** (113.3 mg, 0.53 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (18.8 mg, 0.044 mmol) y acetato de paladio (9.97 mg, 0.044 mmol), y la
20 reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 horas. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10.0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10.0 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía
25 líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Phenomenex C18 150 * 40 mm * 5 μm ; fase móvil: agua (solución de ácido trifluoroacético al 0.225 %) - acetonitrilo]; B %: de 12% a 42%; tasa de flujo: 60 ml/min) para obtener el producto del título (12.7 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402.1$.

30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H).

Ejemplo 133:

3-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-6-(3-oxopiperazin-1-il)piridazina-4-carbonitrilo (**133**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el intermediario **A12** y 2-piperazinona como reactivos para obtener el producto del título.

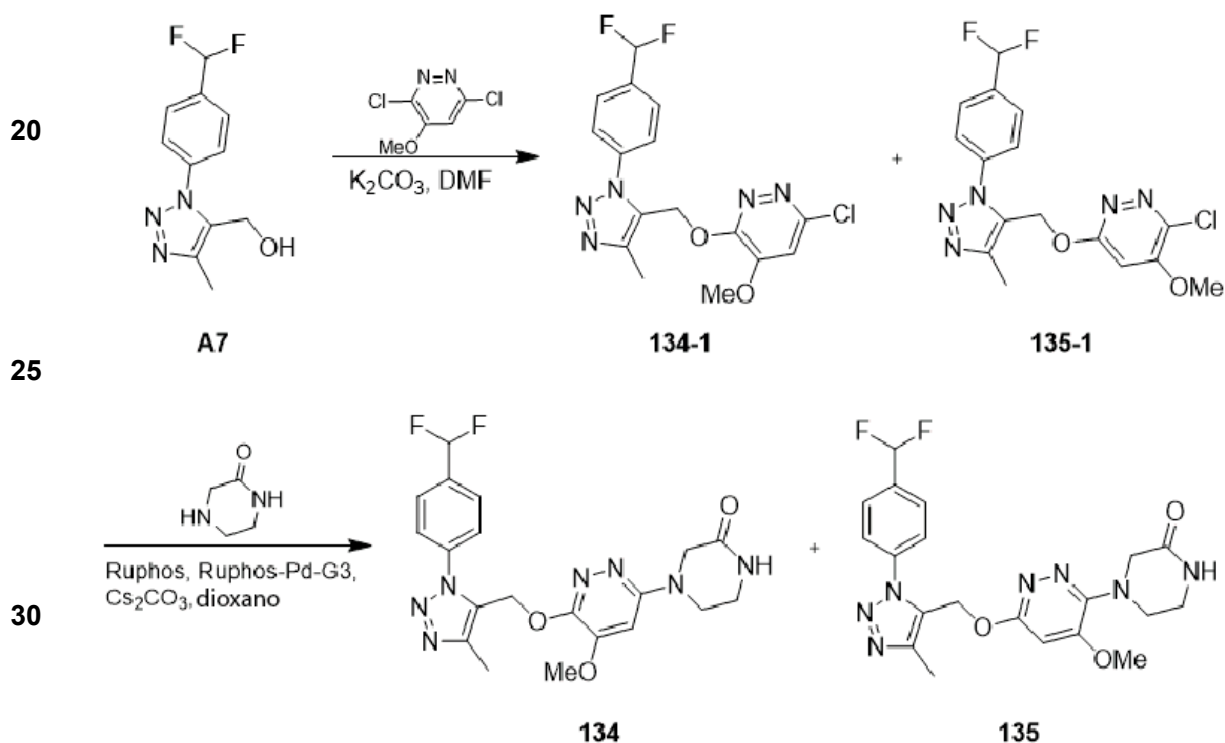
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 441.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 6.91 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

Ejemplo 134 y Ejemplo 135:

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-metoxipiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**134**)

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metoxipiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**135**)



Paso 1: Síntesis de 6-cloro-3-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metoxipiridazina (**134-1**) y 3-cloro-6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metoxipiridazina (**135-1**)

El intermediario **A7** (300 mg, 1.25 mmol) y 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (268 mg, 1.5 mmol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó carbonato de potasio (2.1 g, 15.0 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora. El punto final de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (150 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:1) para obtener una mezcla de los productos del título **134-1** y **135-1** (195 mg, sólido blanco).

134-1: MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 382.1$.

135-1: MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 382.1$.

Paso 2: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-5-metoxipiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**134**) y 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)-4-metoxipiridazin-3-il)piperazin-2-ona (**135**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en la síntesis de los ejemplos **81** y **82**, y los productos del título **134** y **135** se obtuvieron respectivamente.

Compuesto **134**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 446.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (br. s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.14 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Compuesto **135**:

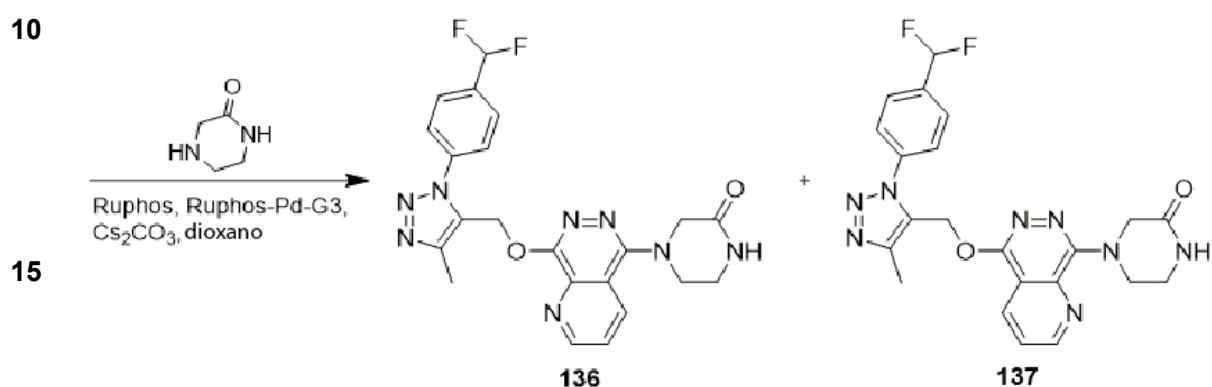
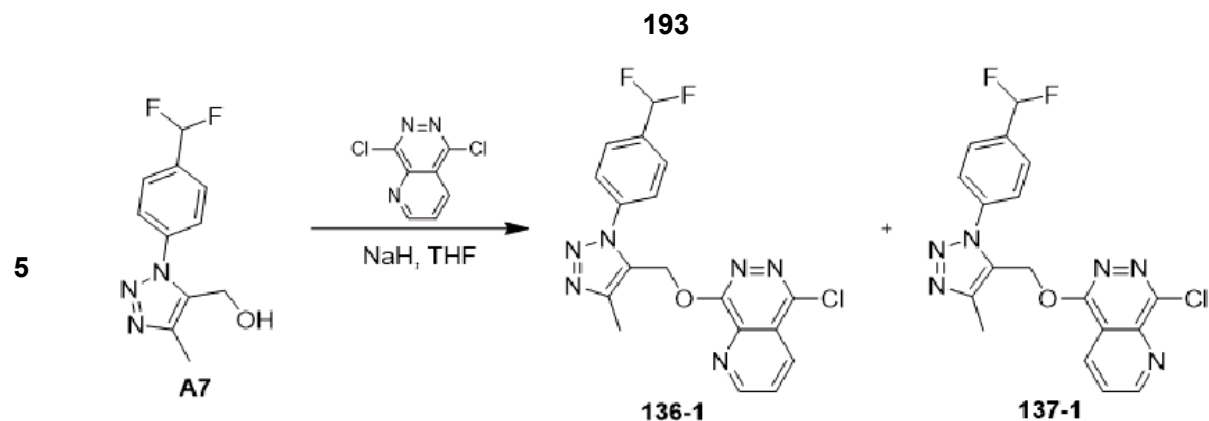
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 446.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (br. s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.13 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 136 y Ejemplo 137:

4-(8-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirido[2,3-*d'*]piridazin-5-il)piperazin-2-ona (**136**)

4-(5-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirido[2,3-*d'*]piridazin-8-il)piperazin-2-ona (**137**)



La operación experimental fue como se describe en los ejemplos **81** y **82**, usando el intermediario **A7** y 5,8-dicloropirido[2,3-*d*]piridazina como materiales iniciales, y experimentando los pasos de reacciones de sustitución y acoplamiento para obtener los productos del título **136** y **137**, respectivamente.

Compuesto **136**:

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 467.3.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

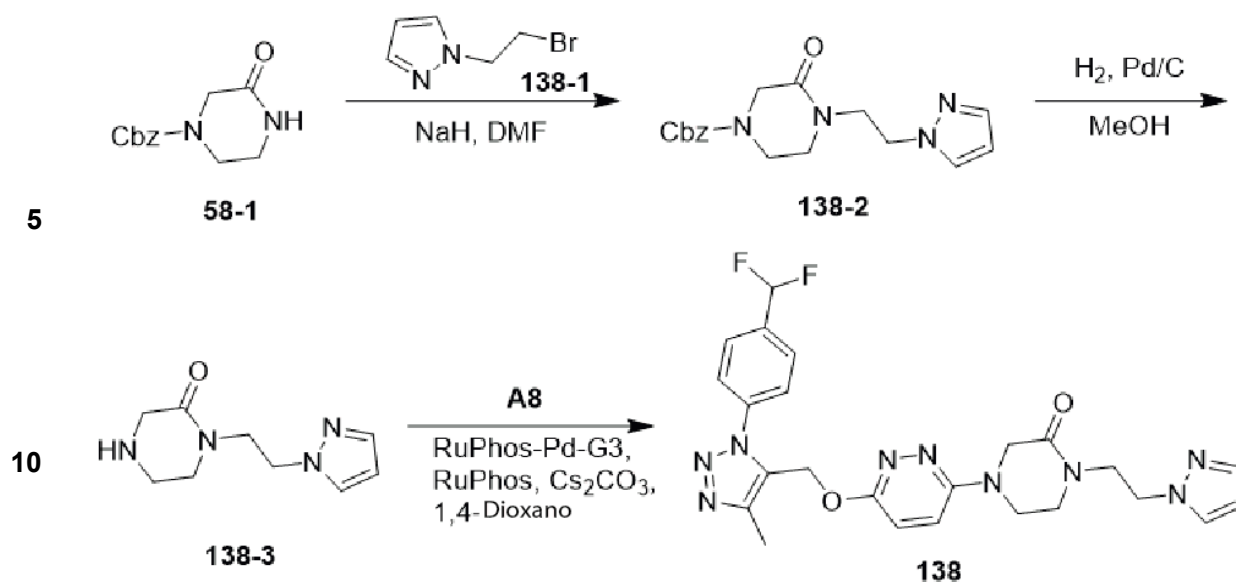
Compuesto **137**:

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 467.3.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 138

1-(2-(1*H*-Pirazol-1-il)etil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**138**)



La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo 59 y los pasos 2 a 3 del ejemplo 58, usando los compuestos 58-1 y 138-1 como materiales iniciales para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 510.3$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

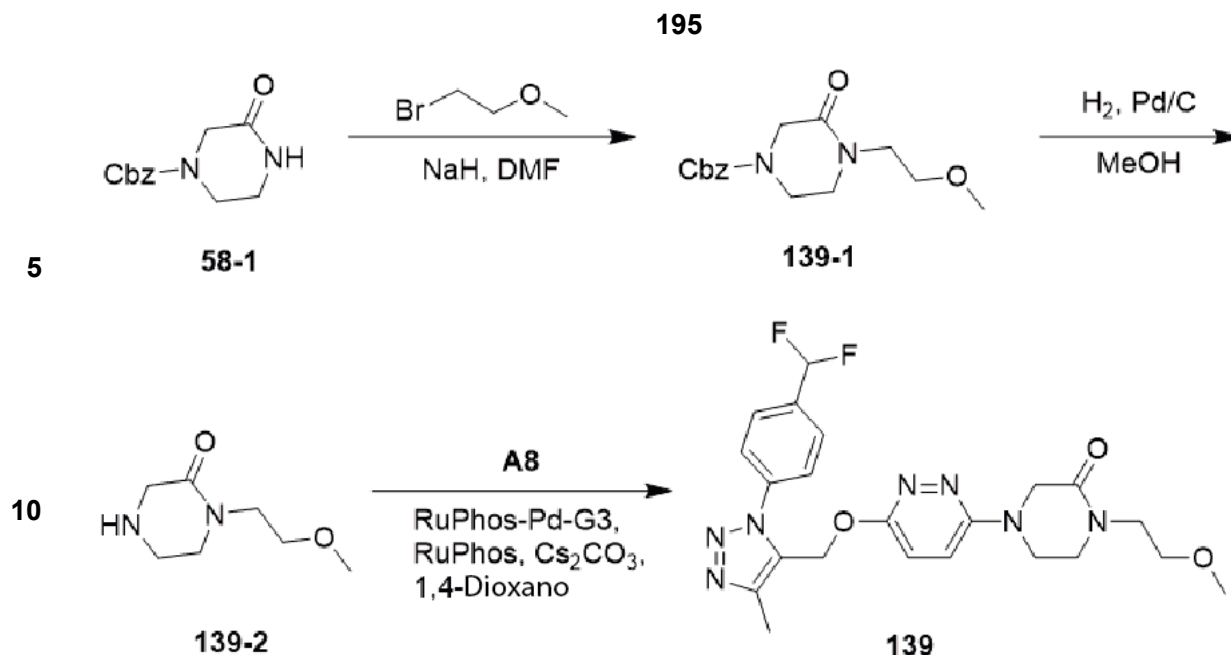
Ejemplo 139

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-metoxietil)piperazin-2-ona (139)

25

30

35



15 La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo 59 y los pasos 2 a 3 del ejemplo 58, usando el compuesto 58-1 y 2-bromoetil metil éter como materiales iniciales para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 474.2$.

20 ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.77 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

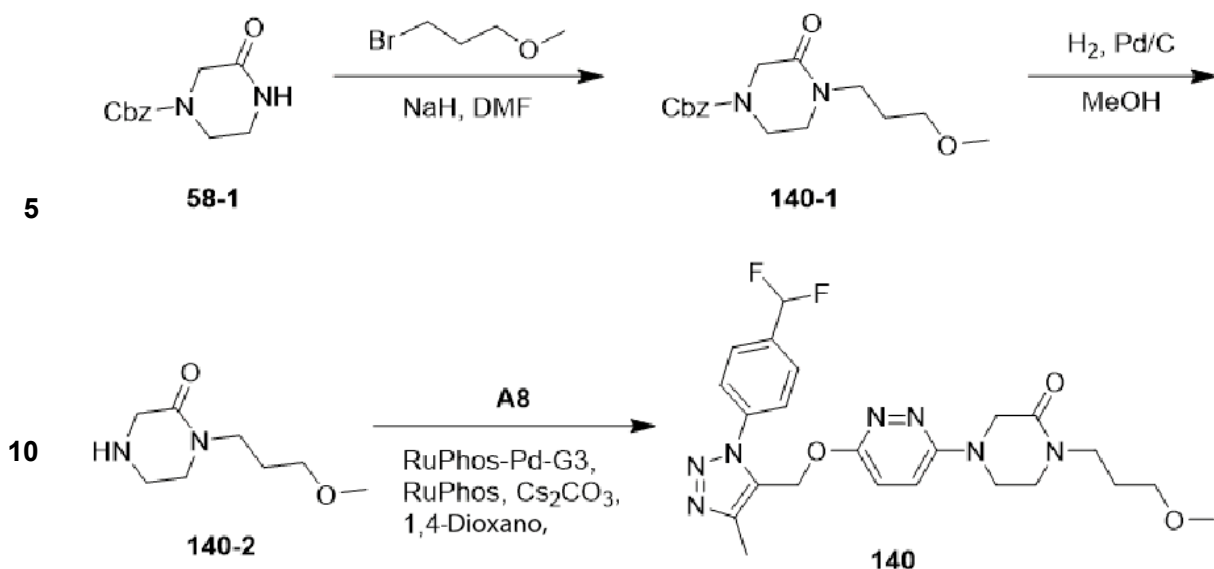
Ejemplo 140

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(3-metoxipropil)piperazin-2-ona (140)

25

30

35



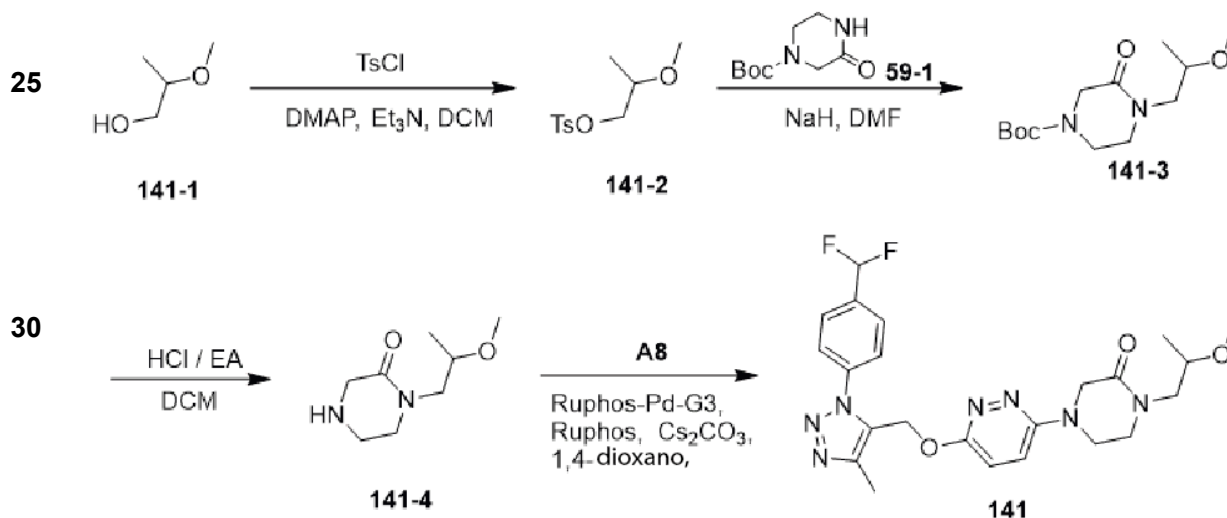
15 La operación experimental fue como se describe en el paso 1 del ejemplo 59 y los pasos 2 a 3 del ejemplo 58, usando el compuesto 58-1 y 3-bromopropil metil éter como materiales iniciales para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 488.2$.

20 ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.77 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.22-3.40 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 2H).

Ejemplo 141

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-metoxipropil)piperazin-2-ona (141)



Paso 1: Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 2-metoxipropilo (141-2)

El compuesto **141-1** (1.0 g, 11.1 mmol) se disolvió en piridina (12 ml) y diclorometano (12 ml), entonces se adicionó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.5 g, 13.3 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 16 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (30 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (2.1 g, aceite incoloro).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Pasos 2 a 4: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-metoxipropil)piperazin-2-ona (**141**)

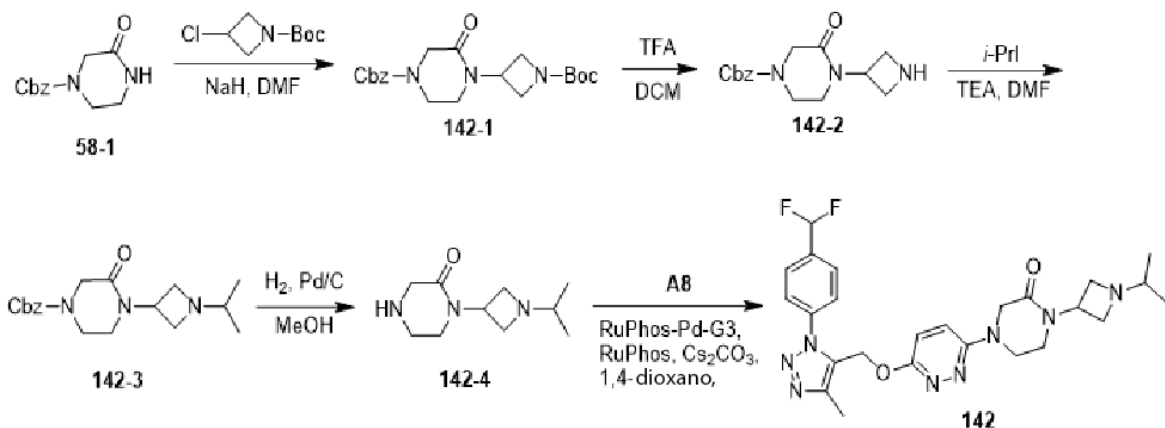
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **59**, usando **141-2** y **59-1** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 488.0.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.04 - 6.72 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.92 - 4.90 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Ejemplo 142

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(1-isopropilazetidín-3-il)piperazin-2-ona (**142**)



Paso 1: Síntesis de 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (**142-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **59**, usando **58-1** y 3-cloroazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 390.2.

Paso 2: Síntesis de 4-(azetidin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (**142-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando **142-1** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 290.1$.

5 Paso 3: Síntesis de 4-(1-isopropilazetidin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (**142-3**)

Se disolvió **142-2** (300 mg, 1.04 mmol) en DMF (7 ml), entonces se adicionaron 2-yodopropano (212 mg, 1.25 mmol) y trietilamina (210 mg, 2.08 mmol) a lo mismo bajo una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS **10** mostró que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se adicionó acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de amonio anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto del título (260 mg, producto crudo).

15 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 332.2$.

Paso 4: Síntesis de 1-(1-isopropilazetidin-3-il)piperazin-2-ona (**142-4**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo **58**, usando **142-3** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 198.2$

20 Paso 5: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(1-isopropilazetidin-3-il)piperazin-2-ona (**142**)

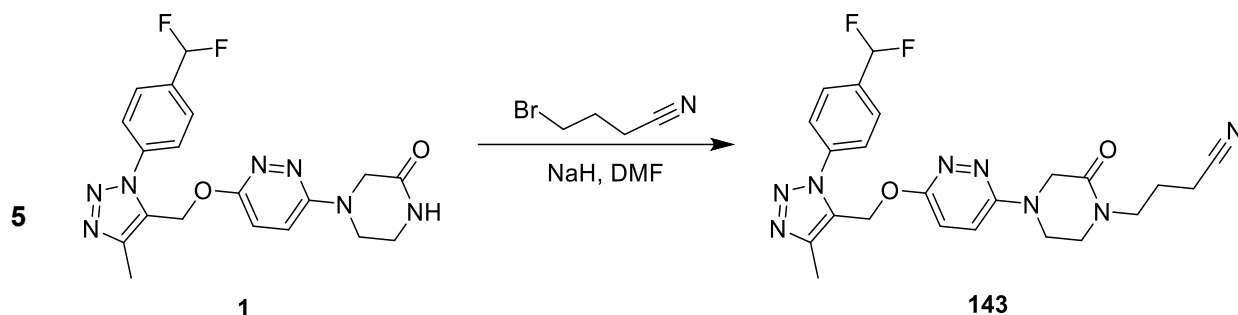
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando **A8** y **142-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 513.2$.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 4H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 4H), 0.91 (s, 6H).

Ejemplo 143

30 4-(4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)butanonitrilo (**143**)



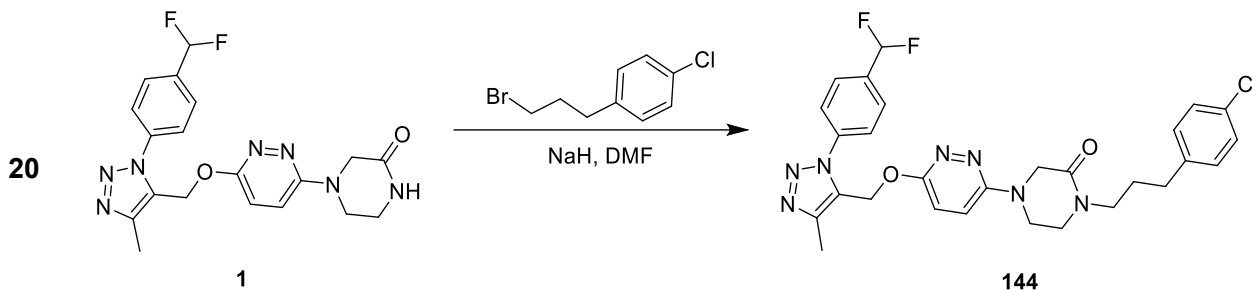
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **26**, usando el compuesto **1** y las materias primas de 4-bromobutanonitrilo para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 483.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 2H).

Ejemplo 144

15 1-(3-(4-Clorofenil)propil)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**144**)



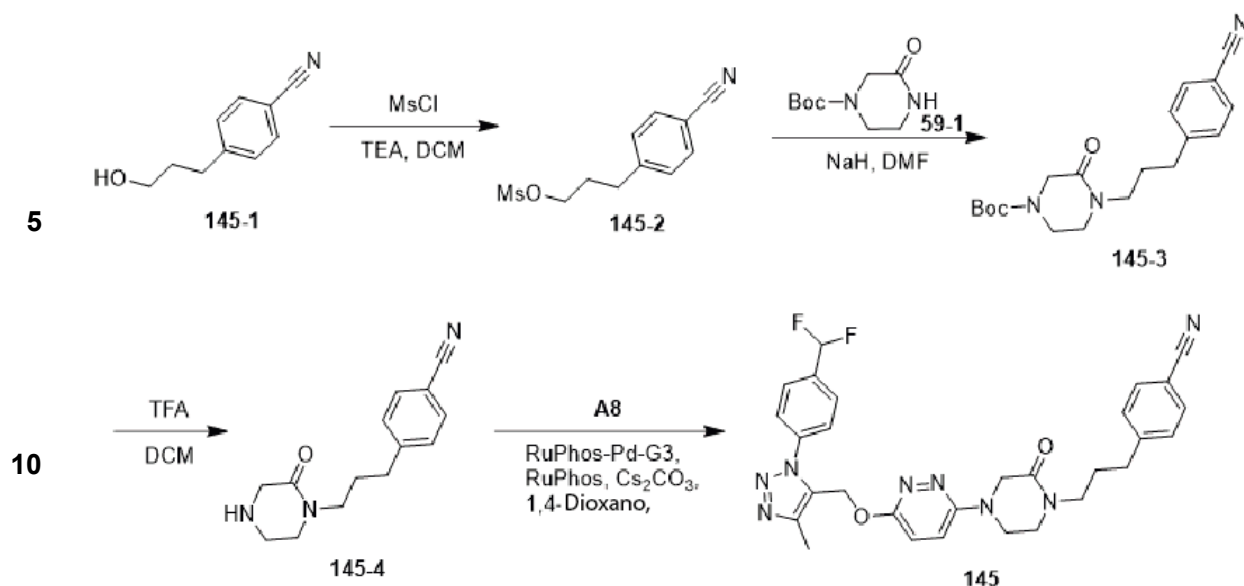
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **26**, usando el compuesto **1** y 1-(3-bromopropil)-4-clorobenceno como materias primas para obtener el producto del título.

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 568.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.85 - 1.67 (m, 2H).

Ejemplo 145

30 4-(3-(4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)propil)benzonitrilo (**145**)



Paso 1: Síntesis de metanosulfonato de 3-(4-cianofenil)propilo (**145-2**)

15 La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo **106**, usando **145-1** y cloruro de metanosulfonilo como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 240.1$.

Paso 2: Síntesis de 4-(3-(4-cianofenil)propil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**145-3**)

20 La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **59**, usando el compuesto **145-2** y el compuesto **59-1** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 344.2$.

Paso 3: Síntesis de 4-(3-(2-oxopiperazin-1-il)propil)benzonitrilo (**145-4**)

25 La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando el compuesto **145-3** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 244.1$.

Paso 4: Síntesis de 4-(3-(4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)propil)benzonitrilo (**145**)

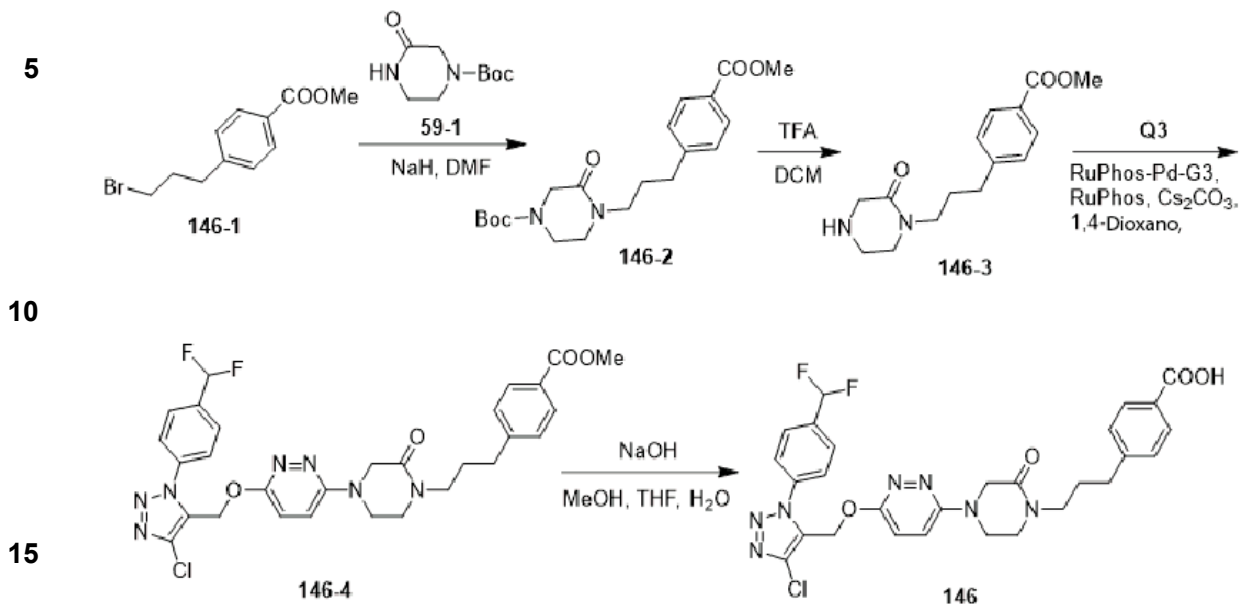
30 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando el compuesto **A8** y el compuesto **145-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 559.2$.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (s, 4H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 2H).

Ejemplo 146

Ácido 4-(3-(4-(6-((4-cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)propil)benzoico (**146**)



Paso 1: Síntesis de 4-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)propil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**146-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **59**, usando los compuestos **146-1** **59-1** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 377.2$.

Paso 2: Síntesis de 4-(3-(2-oxopiperazin-1-il)propil)benzoato de metilo (**146-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando el compuesto **146-2** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 277.1$.

Paso 3: Síntesis de 4-(3-(4-(6-((4-cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)propil)benzoato de metilo (**146-4**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **145-3** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 612.2$.

Paso 4: Síntesis de ácido 4-(3-(4-(6-((4-cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-oxopiperazin-1-il)propil)benzoico (**146**)

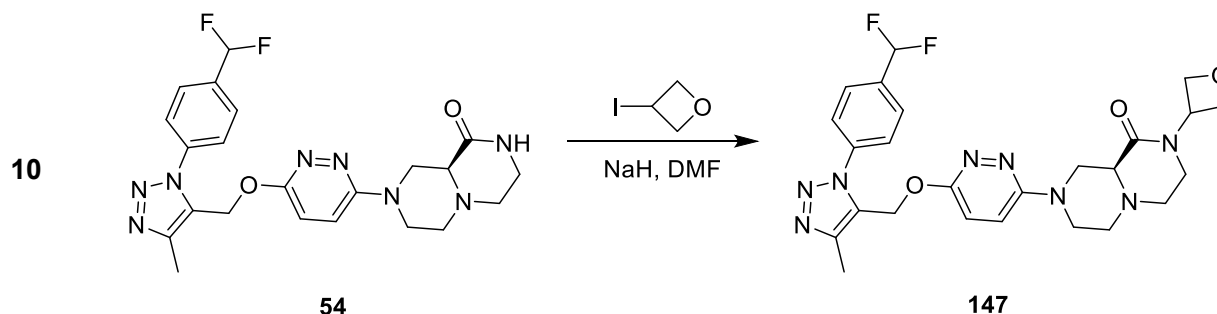
La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo **27**, usando el compuesto **145-4** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 598.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.65 (m, 6H), 7.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 2H).

Ejemplo 147

- 5 (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(oxetan-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**147**)



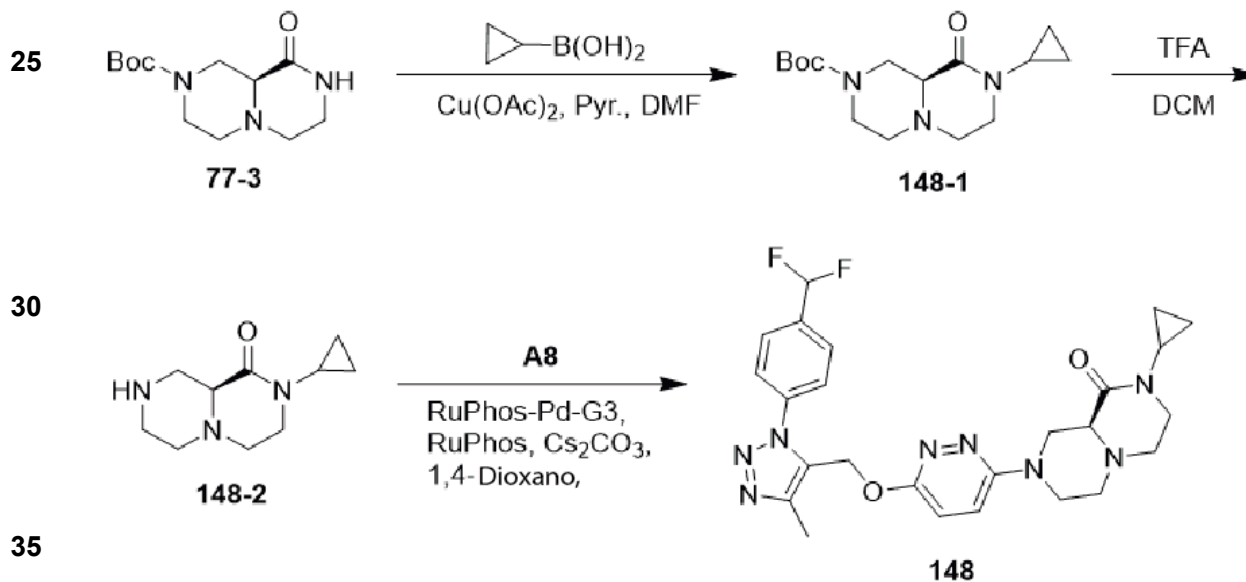
- 15 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **26**, usando el compuesto **54** y 3-yodooxetano como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 527.2.

- ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 5H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 148

(S)-2-Ciclopropil-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**148**)



Paso 1: Síntesis de (S)-8-ciclopropil-9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *tert*-butilo (**148-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **108**, usando el compuesto **77-3** y ácido ciclopropilborónico como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 295.2$.

Paso 2: Síntesis de (S)-2-ciclopropilhexahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona (**148-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando el compuesto **148-1** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 195.1$.

Paso 3: Síntesis de (S)-2-ciclopropil-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona (**148**)

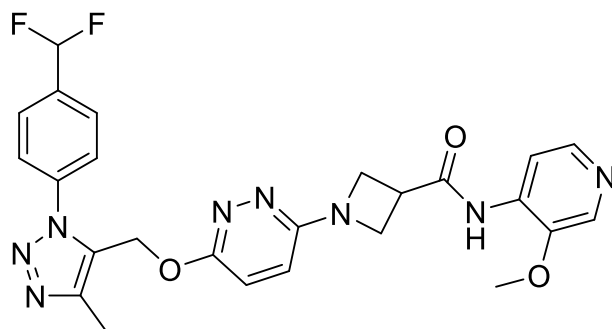
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **148-2** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 511.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.49 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 0.74 - 0.50 (m, 4H).

Ejemplo 149

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-N-(3-metoxipiridin-4-il)azetidín-3-carboxamida (**149**)



149

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 4-amino-3-metoxipiridina como materias primas para obtener el producto del título.

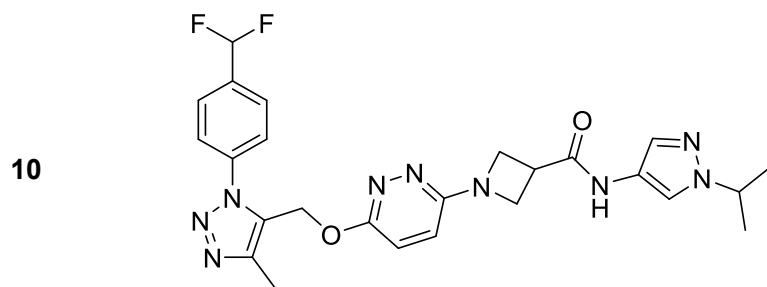
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 523.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11

(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.14 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 150

- 5 1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)azetidin-3-carboxamida (**150**)



150

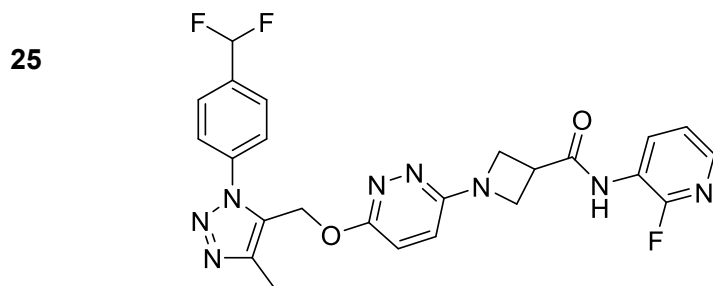
- 15 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 1-isopropil-4-aminopirazol como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 524.2$.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.54 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.72 - 3.49 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 151

- 25 1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(2-fluoropiridin-3-il)azetidin-3-carboxamida (**151**)



151

- 35 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 3-amino-2-fluoropiridina como materias primas para obtener el producto del título.

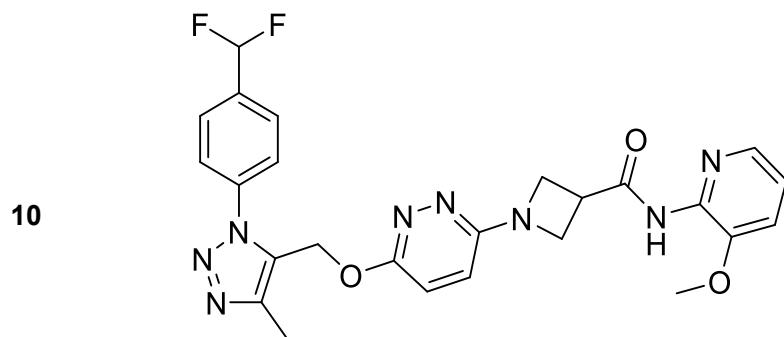
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 511.2$.

- ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.94

(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 152

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-(3-metoxipiridin-2-il)azetidin-3-carboxamida (**152**)



152

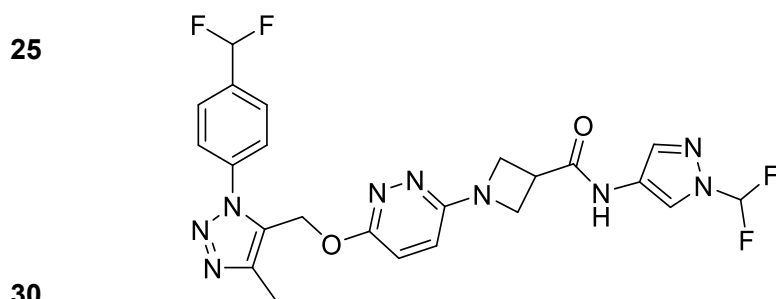
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 2-amino-3-metoxipiridina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 523.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 153

N-(1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-carboxamida (**153**)



153

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 1-difluorometil-4-aminopirazol como materias primas para obtener el producto del título.

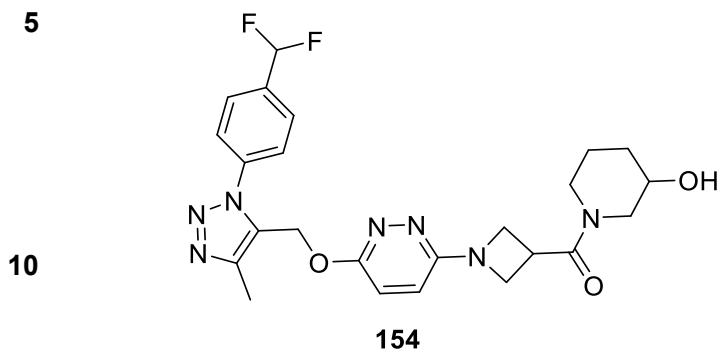
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 532.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 - 7.58 (m, 6H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.21 - 4.10 (m,

2H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 154

(1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona (**154**)



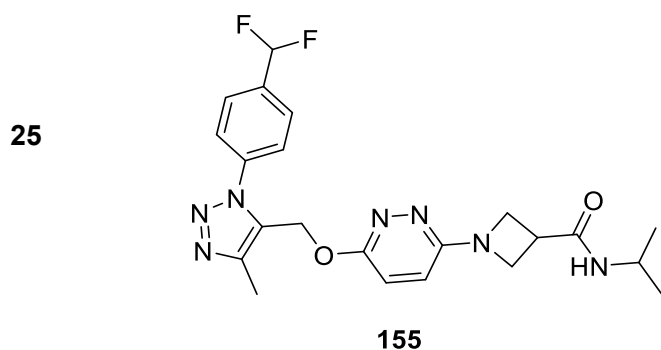
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 3-hidroxipiperidina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 500.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 5H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 155

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-isopropilazetidina-3-carboxamida (**155**)



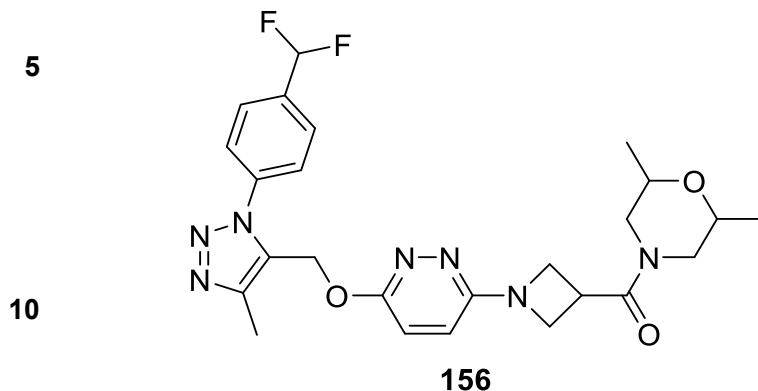
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** e isopropilamina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 458.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H).

Ejemplo 156

(1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)(2,6-dimetilmorfolino)metanona (**156**)



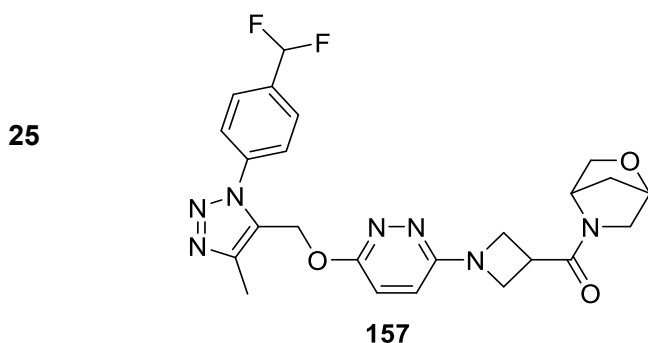
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 2,6-dimetilmorfolina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 514.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.13 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 6H).

Ejemplo 157

(2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)(1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)metanona (**157**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano como materias primas para obtener el producto del título.

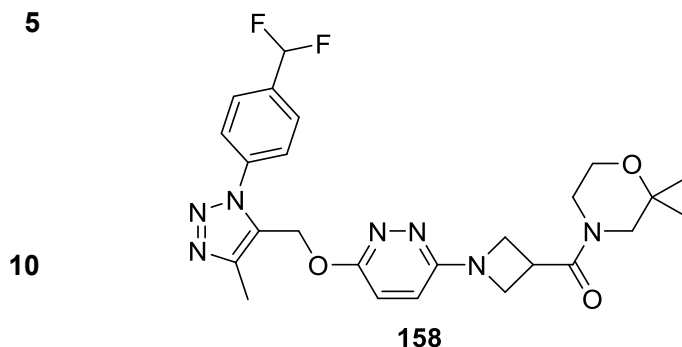
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 498.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.12 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.71 - 4.50 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.66 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.80 -

1.75 (m, 2H).

Ejemplo 158

(1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)azetidin-3-il)(2,2-dimetilmorfolino)metanona (**158**)



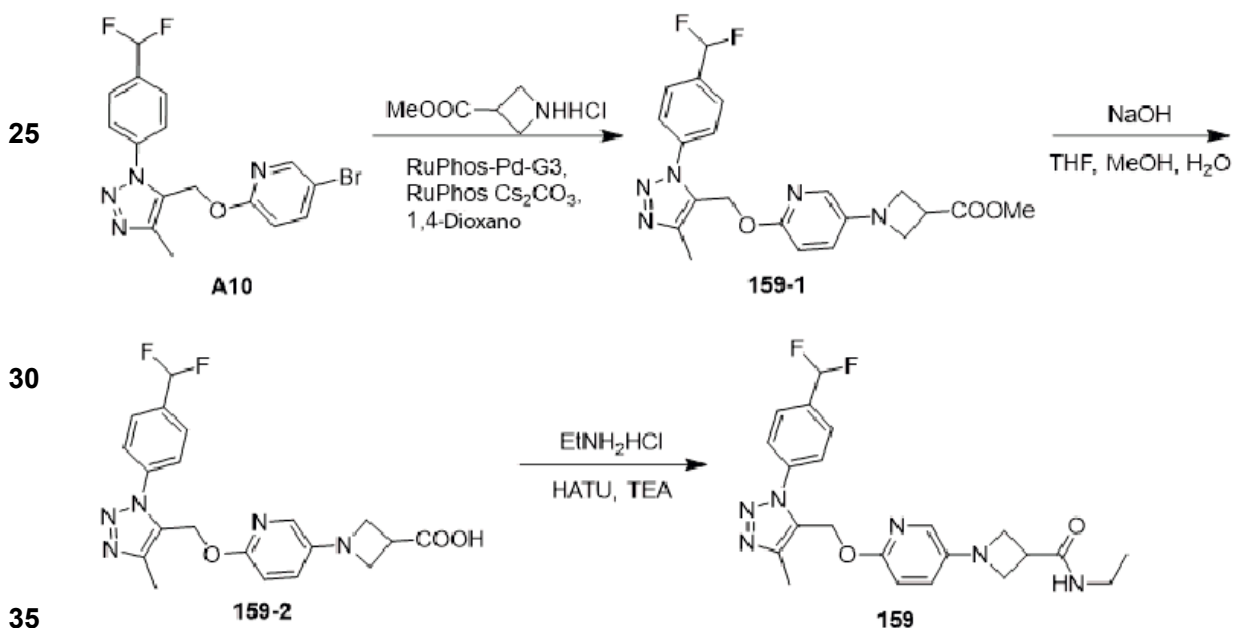
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **37** y 2,2-dimetilmorfolina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 514.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.12 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 2H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.12 - 1.08 (m, 6H).

Ejemplo 159

1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)-*N*-etilazetidina-3-carboxamida (**159**)



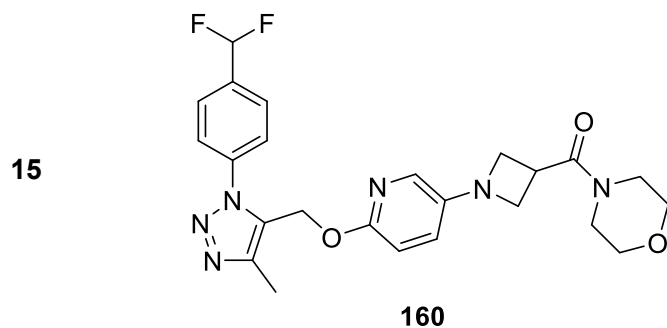
La operación experimental fue como se describe en los pasos 1 a 2 en el ejemplo **35** y el ejemplo **38**, usando el compuesto **A10** y clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 443.2$.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 160

10 (1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)azetidin-3-il)(morfolino)metanona (**160**)



20 La operación experimental fue como se describe en los pasos 1 a 2 en el ejemplo **35** y ejemplo **38**, usando el compuesto **A10** y morfolina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 485.2$.

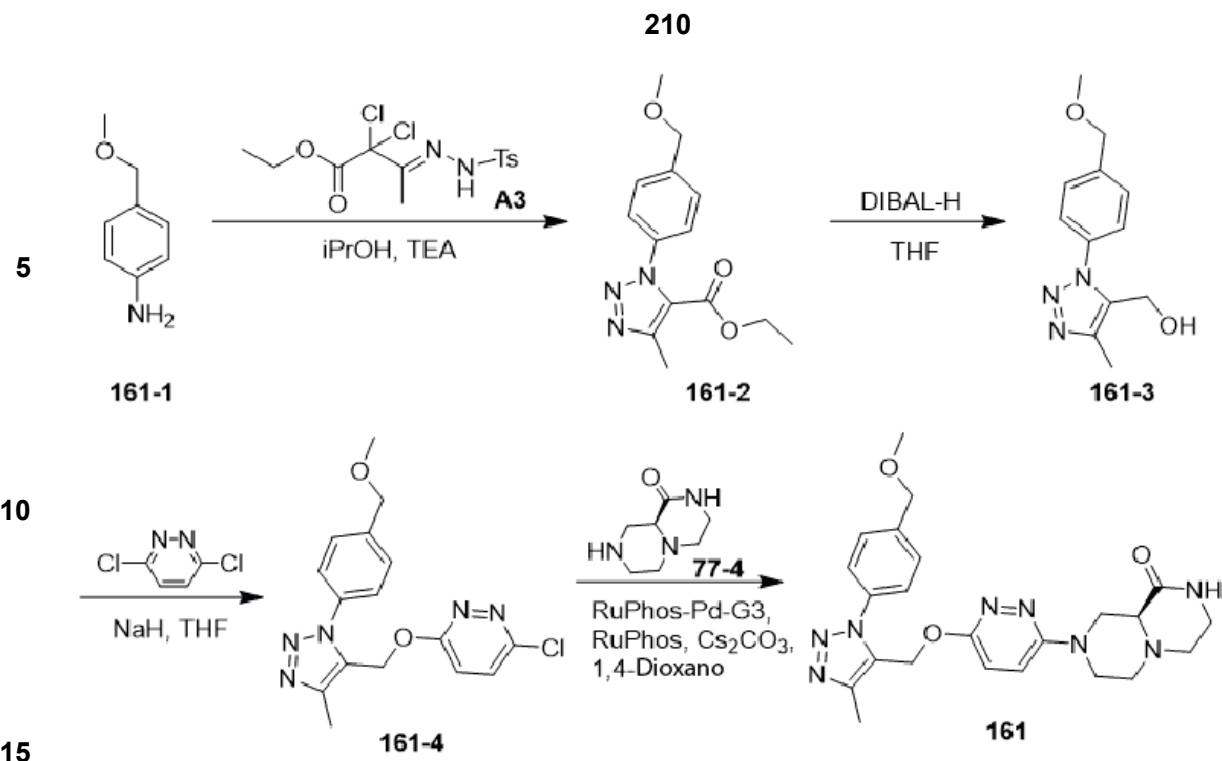
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 4H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 4H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 161

(*S*)-8-(6-((1-(4-(Metoximetil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**161**)

30

35



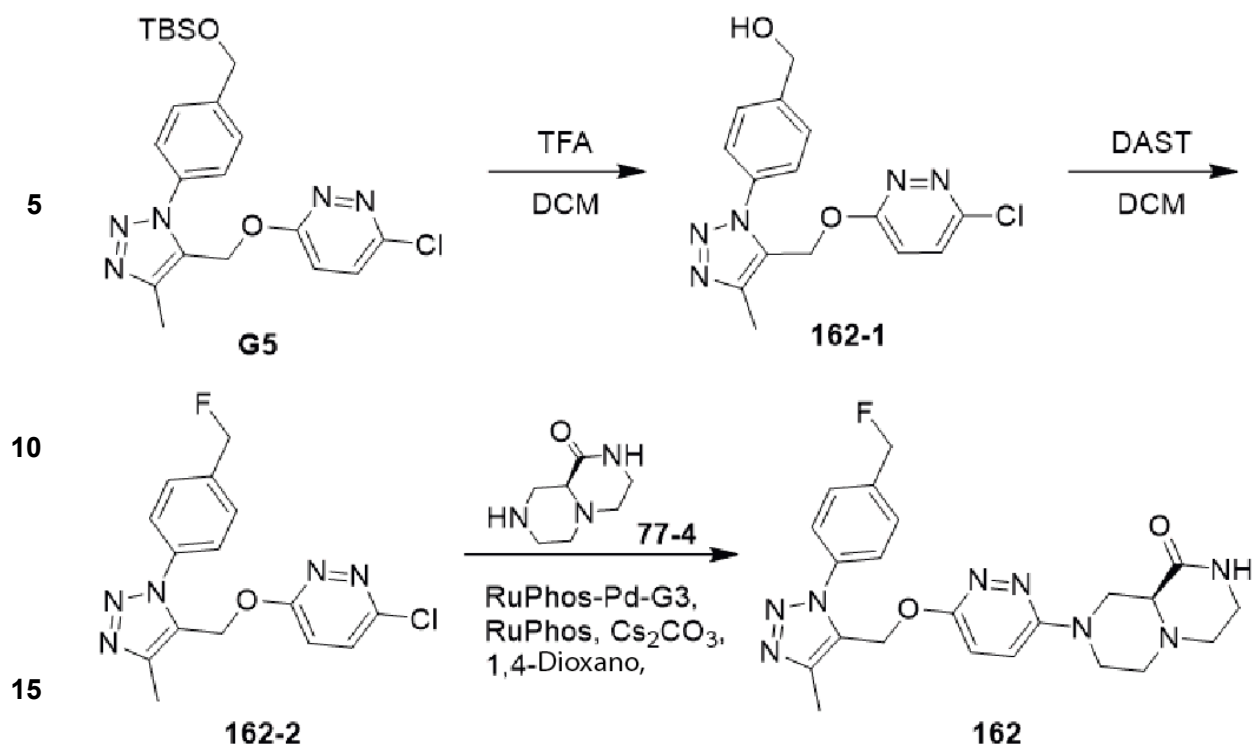
La operación experimental fue como se describe en los pasos 4 a 6 en la síntesis del intermediario **A8** y el ejemplo 1, usando los compuestos **161-1** y **A3** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 465.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 3.08 - 3.06 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.27 - 2.24 (m, 1H).

Ejemplo 162

(S)-8-(6-((1-(4-(Fluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona (**162**)



Paso 1: Síntesis de 4-(5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanol (**162-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando **G5** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 332.1$.

Paso 2: Síntesis de 3-cloro-6-((1-(4-(fluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**162-2**)

Se adicionó **162-1** (1 g, 3.01 mmol) a diclorometano (20 ml), se enfrió a 0 °C, entonces se adicionó trifluoruro de dietilaminoazufre (799 mg, 3.61 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se adicionó solución de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto del título (200 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 334.1$.

Paso 3: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(fluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**162**)

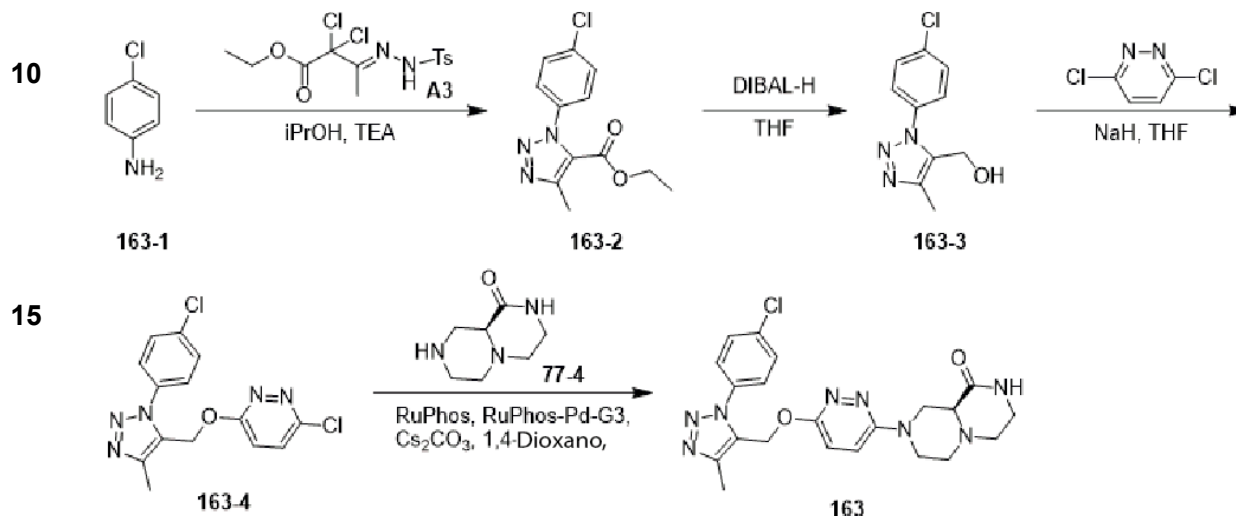
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **162-2** y **77-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 453.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 47.4$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.31 - 2.16 (m, 1H).

Ejemplo 163

(S)-8-(6-((1-(4-(Clorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**163**)



20 La operación experimental fue como se describe en los pasos 4 a 6 en la síntesis del intermediario **A8** y el ejemplo 1, usando los compuestos **163-1** y **A3** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 455.2$.

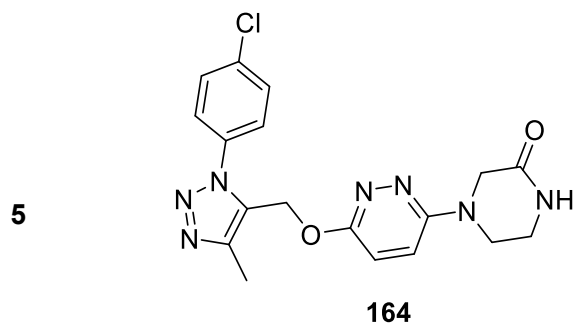
25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.58 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 4H).

Ejemplo 164

4-(6-((1-(4-(Clorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**164**)

30

35



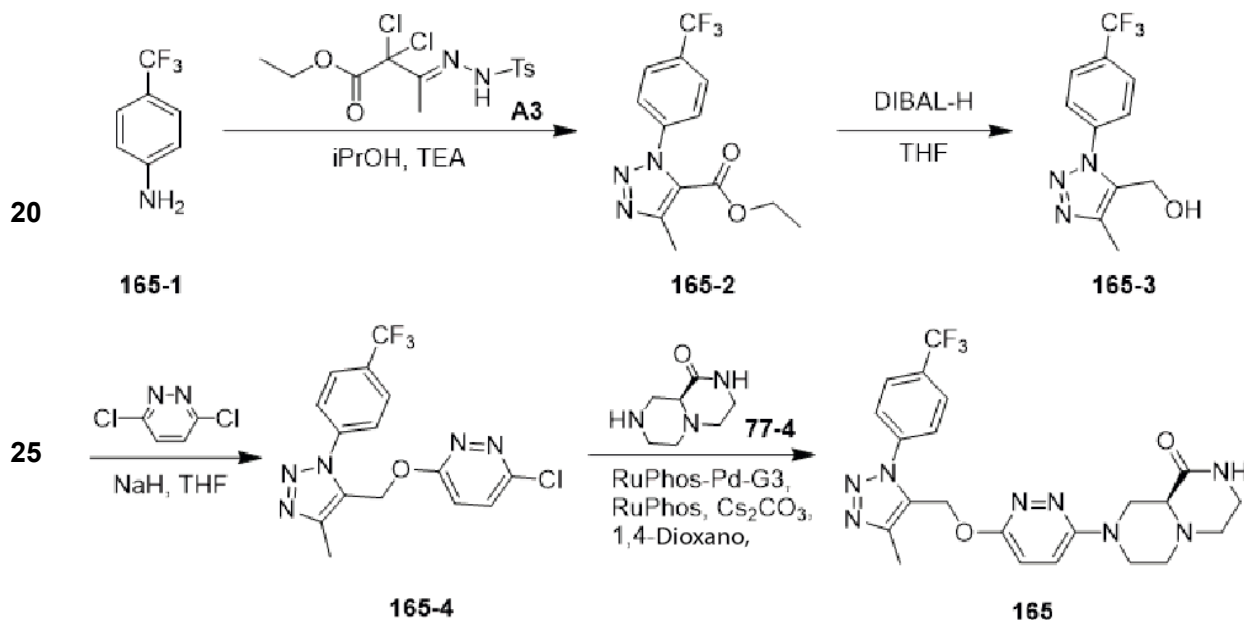
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el compuesto **163-4** y 2-piperazinona como materias primas para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 400.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.57 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.44 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 165

15 (S)-8-(6-((4-Metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona (**165**)



30 La operación experimental fue como se describe en los pasos 4 a 6 en la síntesis del intermediario **A8** y el ejemplo 1, usando los compuestos **165-1** y **A3** como materias primas para obtener el producto del título.

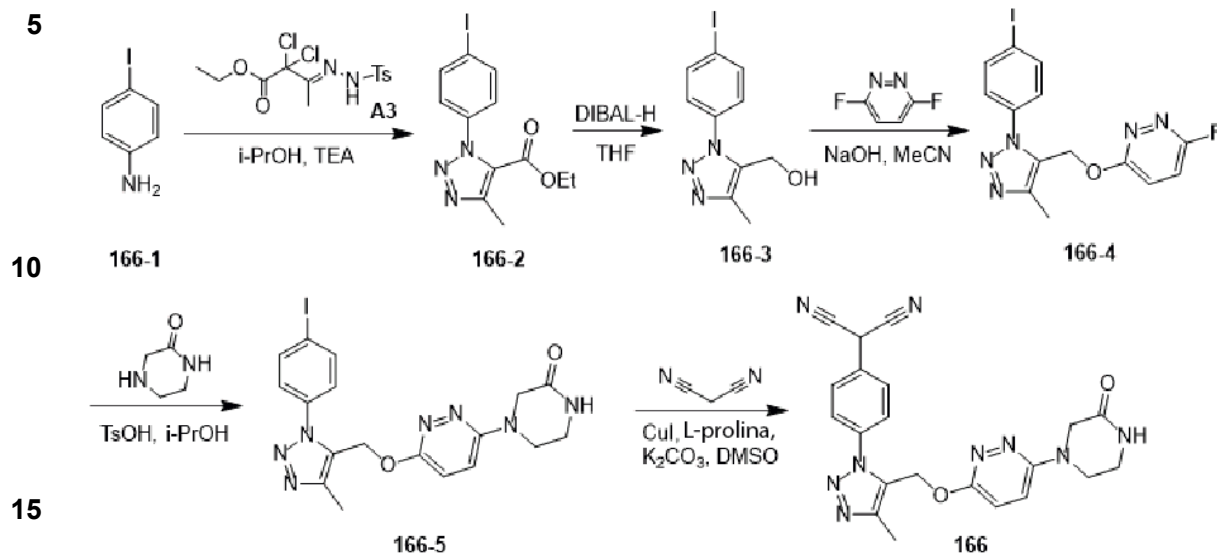
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 489.1$.

35 ^1H RMN: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46 -

2.39 (m, 1H).

Ejemplo 166

2-(4-(4-Metil-5-(((6-(3-oxopiperazin-1-il)piridazin-3-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)malononitrilo (**166**)



Paso 1: Síntesis de 1-(4-yodofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (**166-2**)

20 La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en la síntesis del intermediario **A8**, usando los compuestos **166-1** y **A3** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 357.9$.

Paso 2: Síntesis de (1-(4-yodofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**166-3**)

25 La operación experimental fue como se describe en el paso 5 en la síntesis del intermediario **A8**, usando el compuesto **166-2** como materia prima para obtener el producto del título.

^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

30 Paso 3: Síntesis de 3-fluoro-6-((1-(4-yodofenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**166-4**)

35 El compuesto **166-3** (2.17 g, 6.89 mmol), 2,6-difluoropiridazina (800 mg, 6.89 mmol) e hidróxido de sodio (551 mg, 13.8 mmol) se adicionaron secuencialmente a acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1 a 1:5) para obtener el producto del título (1.1 g, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 411.9$.

5 ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Paso 4: Síntesis de 4-(6-((1-(4-yodofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**166-5**)

10 El **compuesto** 166-4 (500 mg, 1.22 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (229 mg, 1.22 mmol) y 2-piperazinona (609 mg, 6.08 mmol) se adicionaron secuencialmente a isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 15 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión

15 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 50:1 a 10:1) para obtener el producto del título (260 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 492.0$.

20 ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.08 - 6.87 (m, 2H), 6.32 (br. s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)

Paso 5: Síntesis de 2-(4-(4-metil-5-(((6-(3-oxopiperazin-1-il)piridazin-3-il)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)malononitrilo (**166**)

25 El compuesto **166-5** (60 mg, 0.122 mmol), malononitrilo (32.3 mg, 0.489 mmol), carbonato de potasio (67.5 mg, 0.489 mmol), CuI (4.65 mg, 24.4 μ mol) y *L*-prolina (2.79 mg, 24.4 μ mol) se adicionaron secuencialmente a dimetilsulfóxido (2 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 15 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para remover materia insoluble, y el filtrado se purificó por

30 cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Ultimate C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: 1.5 ml de ácido trifluoroacético/4 L de agua, acetonitrilo; gradiente: de 10% a 80%/6 min; tasa de flujo: 1.2 mL/min; temperatura de la columna: 50 °C) para obtener el producto del título (16 mg, sólido amarillo).

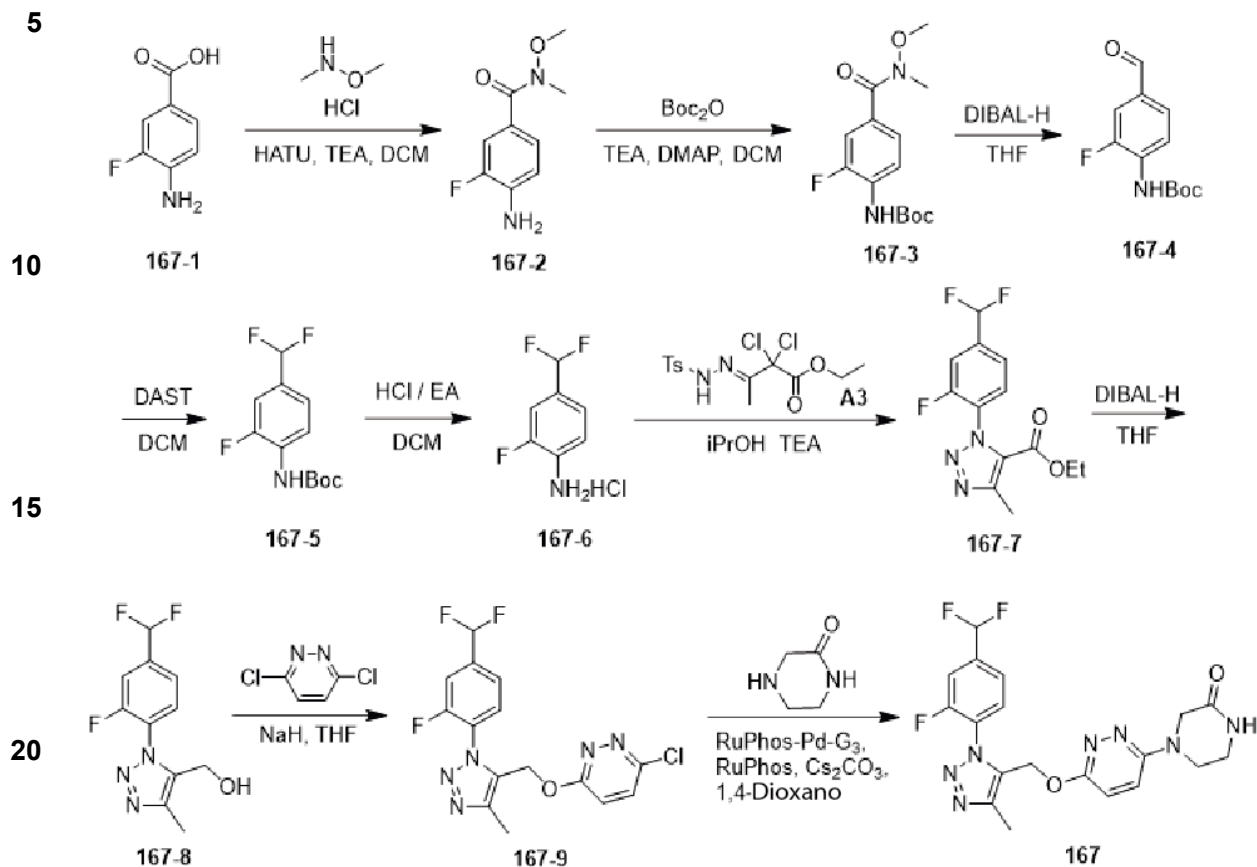
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ 430.0$.

35 ^1H RMN: (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 6.61 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.37

- 3.30 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 167

4-(6-((1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**167**)



Paso 1: Síntesis de 4-amino-3-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (**167-2**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando el compuesto **167-1** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 199.1$.

Paso 2: Síntesis de (4-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (**167-3**)

El compuesto **167-2** (10 g, 50.5 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml), entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo dicarbonato de di-*terc*-butilo (13.21 g, 60.6 mmol), trietilamina (15.3 g, 151 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1.23 g, 10.1 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La generación del producto se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar cloruro de amonio saturado (100 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el producto del título (11.2 g, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 399.2$.

Paso 3: Síntesis de (2-fluoro-4-formilfenil)carbamato de *terc*-butilo (**167-4**)

- 5 La operación experimental fue como se describe en el paso 5 en la síntesis del intermediario **A8**, usando **167-3** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+Na-COO^tBu]^+ = 362.2$.

Paso 4: Síntesis de (4-(difluorometil)-2-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (**167-5**)

- 10 El compuesto **167-4** (5.4 g, 22.6 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), entonces se adicionó trifluoruro de dietilaminoazufre (10.9 g, 67.7 mmol) gota a gota a lo mismo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para remover el solvente. Se obtuvo el producto crudo del producto del título (4.1 g, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+Na]^+ = 384.2$

Paso 5: Síntesis de clorhidrato de 4-(difluorometil)-2-fluoroanilina (**167-6**)

- 20 La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando el compuesto **167-5** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 162.1$.

Pasos 6 a 9: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**167**)

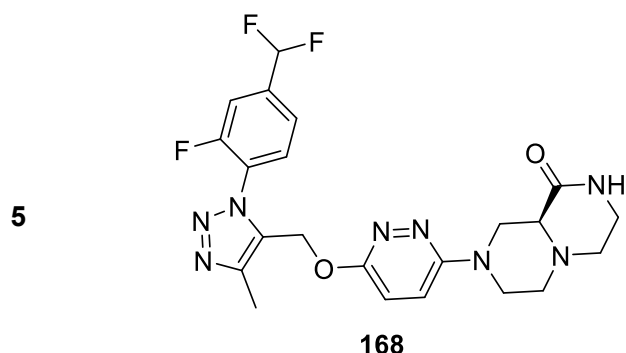
- 25 La operación experimental fue como se describe en los pasos 4 a 6 en la síntesis del intermediario **A8** y el ejemplo **1**, usando los compuestos **167-6** y **A3** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 434.1$.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.97 - 3.73 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 168

(S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)-2-fluorofenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**168**)



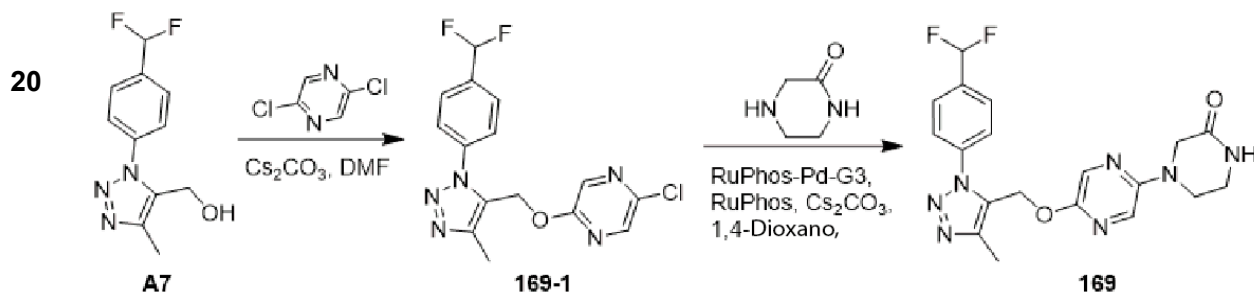
10 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **77-4** y **167-9** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 489.2$.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (br. s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.68 - 4.38 (m, 2H), 4.26 - 3.97 (m, 2H), 3.56 - 3.22 (m, 4H), 3.22 - 2.91 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

Ejemplo 169

4-(5-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-2-ona (**169**)



25 La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en la síntesis del intermediario **J8** y el ejemplo 1, usando el compuesto **A7** y 2,5-dicloropirazina como materias primas para obtener el producto del título.

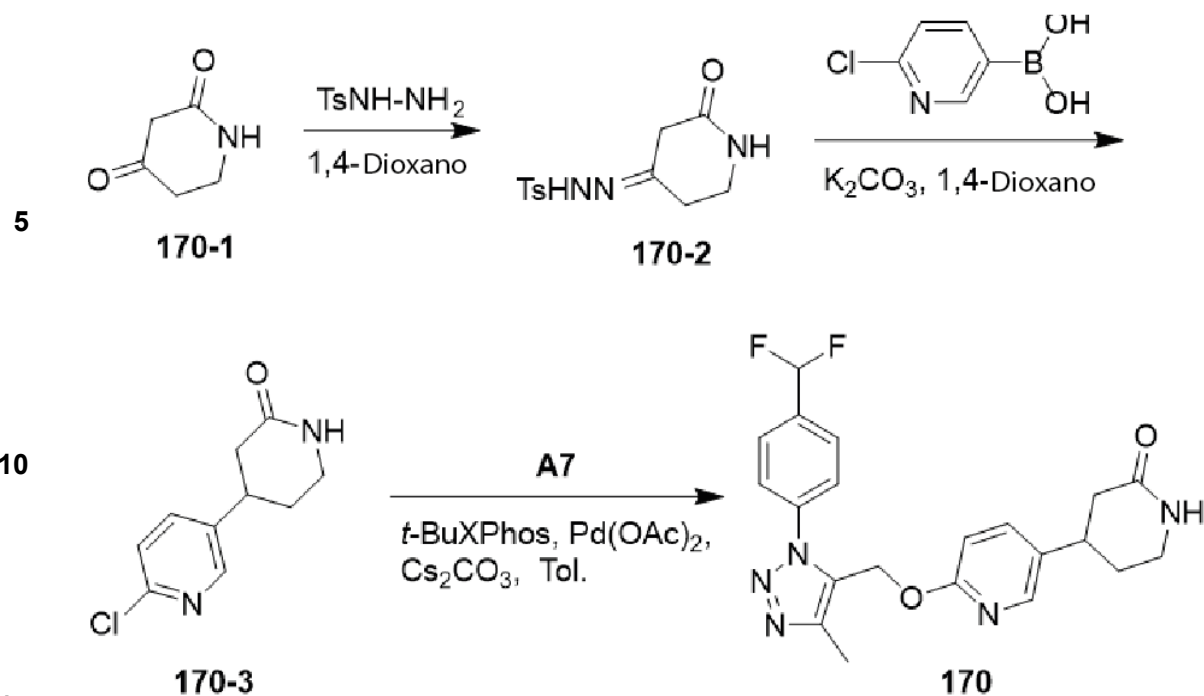
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 416.0$.

30 ^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.63-7.91 (m, 6H), 6.90 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

Ejemplo 170

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperidin-2-ona (**170**)

35



Paso 1: Síntesis de (Z/E)-4-metil-*N'*-(2-oxopiperidin-4-ilideno)bencenosulfonohidrazida (**170-2**)

El compuesto **170-1** (2 g, 17.7 mmol), *p*-metilsulfonilhidrazina (3.29 g, 17.7 mmol) y etóxido de sodio (2.41 g, 35.4 mmol) se disolvieron en metanol (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 12 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se filtró para obtener el producto del título (2.5 g, sólido amarillo).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (br. s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 2H).

Paso 2: Síntesis de 4-(6-cloropiridin-3-il)piperidin-2-ona (**170-3**)

El compuesto **170-2** (500 mg, 1.78 mmol), ácido 2-cloro-5-piridinborónico (420 mg, 2.67 mmol) y carbonato de potasio (368 mg, 2.67 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La generación de producto se detectó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (columna cromatográfica: Phenomenx C18 150 * 40 mm * 5 µm; fase móvil: agua (FA) - ACN; gradiente: de 8% a 38%/10 min; tasa de flujo: 60 ml/min) para obtener el producto del título (150 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 211.0.

Paso 3: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridin-3-il)piperidin-2-ona (**170**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **132**, usando

los compuestos **170-3** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 414.4$.

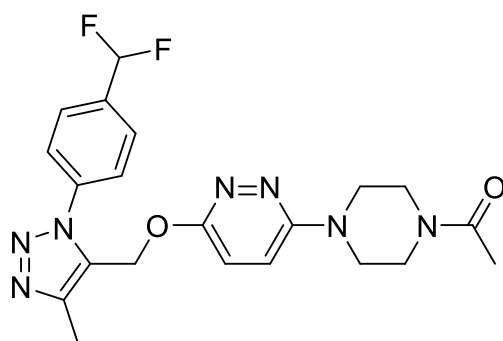
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.93 – 5.91 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.43 - 3.45 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H).

Ejemplo 171

1-(4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-1-il)etan-1-ona (**171**)

10

15



171

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando el compuesto **A8** y 1-acetilpiperazina como materias primas para obtener el producto del título.

20

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 444.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (s, 4H), 7.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 4H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

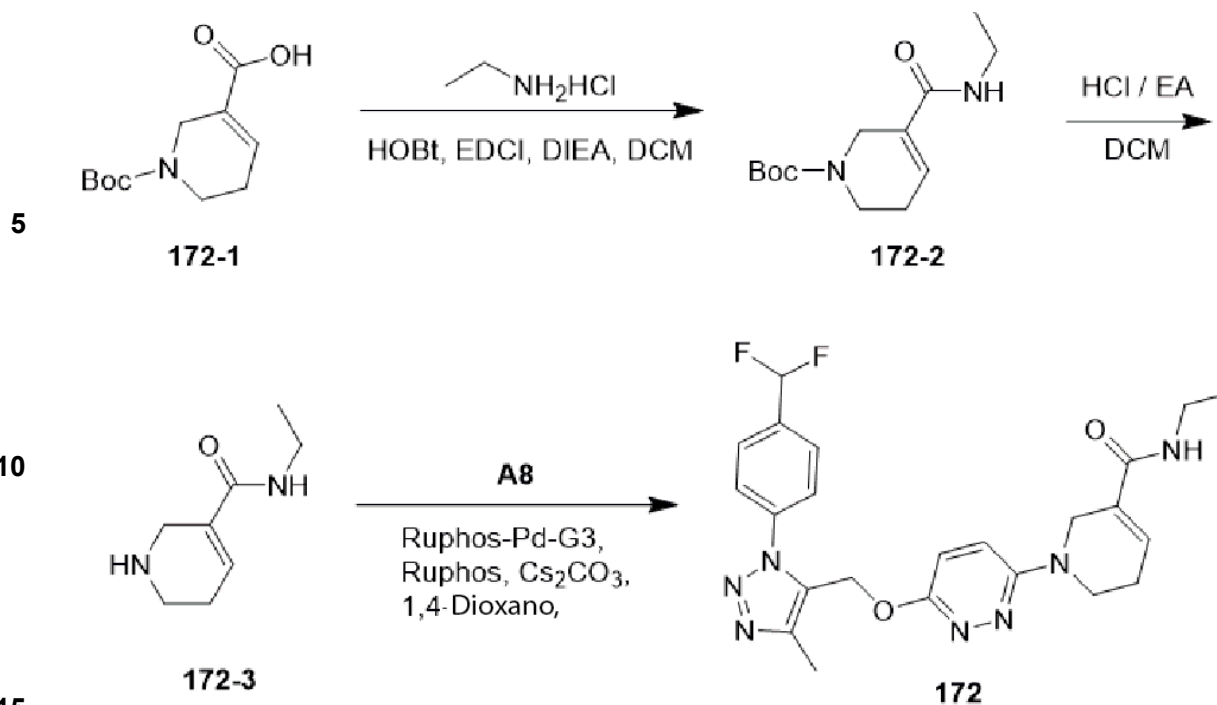
Ejemplo 172

25

1-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida (**172**)

30

35



Paso 1: 5-(etilcarbamoil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (**172-2**)

El compuesto **172-1** (500 mg, 2.2 mmol), clorhidrato de etilamina (149 mg, 3.3 mmol), HOBt (446 mg, 3.3 mmol), EDCI (633 mg, 3.3 mmol) y DIEA (569 mg, 4.4 mmol) se adicionaron a diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente, y la reacción se llevó a cabo a 20 °C durante 12 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. A la mezcla de reacción se adicionó agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:50 a 1:1) para obtener el producto del título (460 mg, líquido incoloro).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (br. s, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

Paso 2: Síntesis de *N*-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida (**172-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando el compuesto **172-2** como materia prima para obtener el producto del título.

Paso 3: Síntesis de 1-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida (**172**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **172-3** y **A8**, y 1-acetilpiperazina como materias primas para obtener el producto del título.

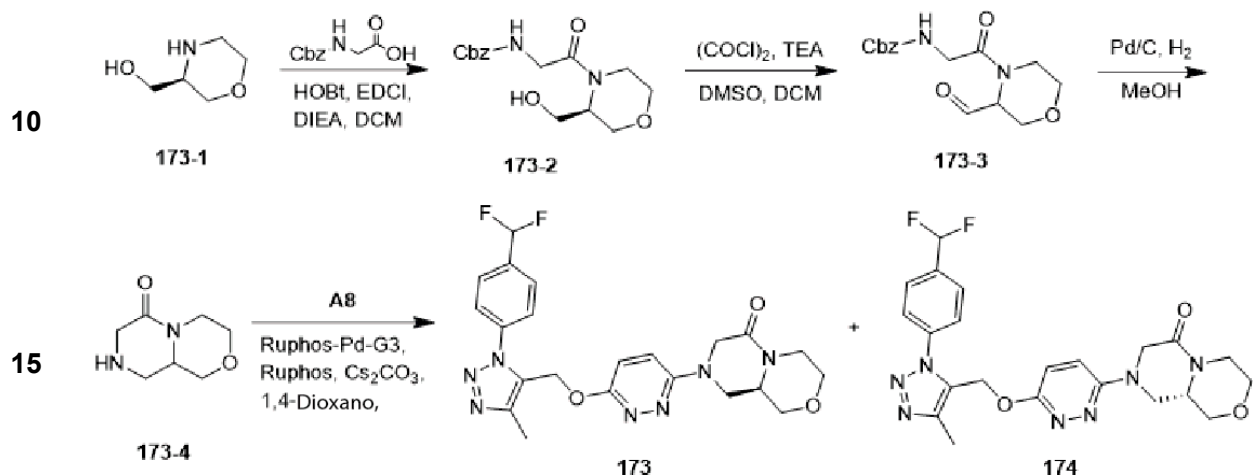
MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 470.1.

¹H RMN: (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.6 Hz,

1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 173 y Ejemplo 174

- 5 (R)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-6(1H)-ona (**173**)
- (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-6(1H)-ona (**173**)



La operación experimental fue como se describe en los pasos 1 a 4 en el ejemplo 68, usando el compuesto **173-1** y *N*-benciloxycarbonilglicina como materias primas, y los enantiómeros obtenidos se separaron por SFC (columna cromatográfica: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10 μ m); fase móvil: 4 ml de hidróxido de amoníaco/ 4 L de etanol, dióxido de carbono; gradiente: de 40% a 40%; tasa de flujo: 80 ml/min) para obtener el producto del título.

Compuesto **173**:

25 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 472.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).

Compuesto **174**:

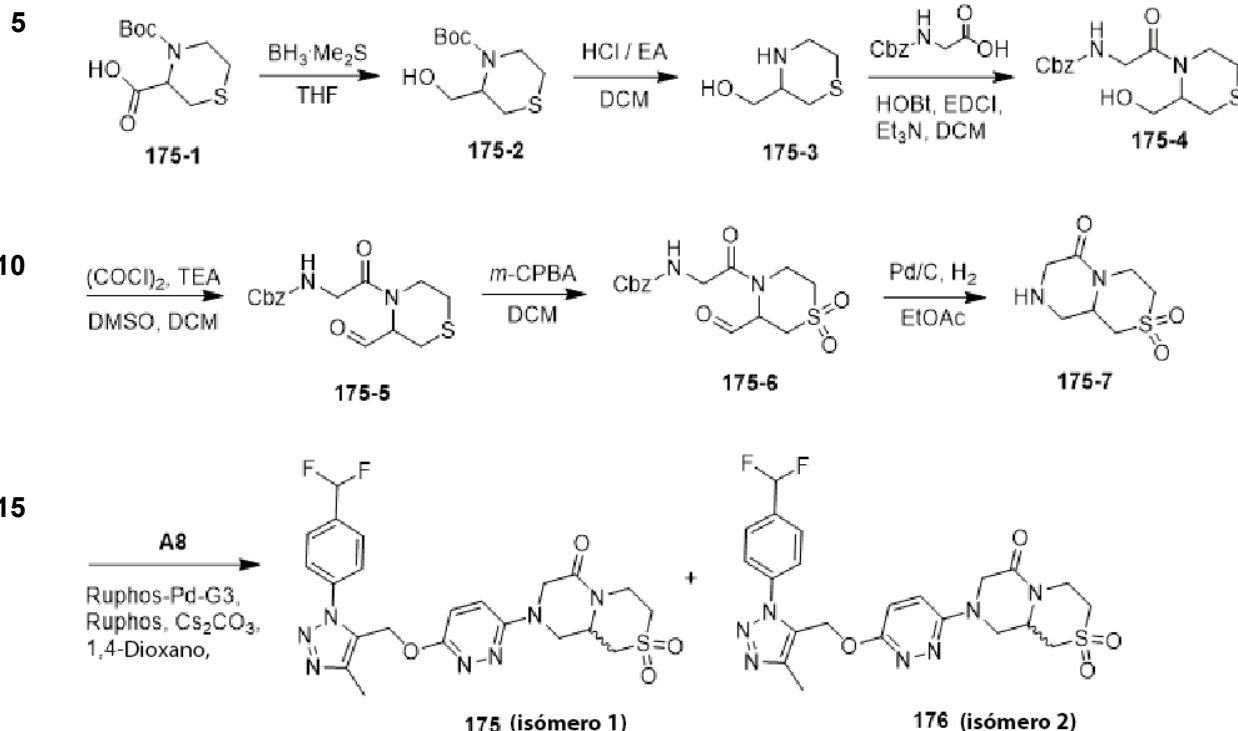
30 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 472.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.79 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H).

35 **Ejemplo 175 y Ejemplo 176**

2,2-Dióxido de (*R*)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]tiazin-6(1*H*)-ona (**175**)

2,2-Dióxido de (*S*)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]tiazin-6(1*H*)-ona (**176**)



Paso 1: Síntesis de 3-(hidroximetil) tiomorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**175-2**)

El compuesto **175-1** (2.0 g, 8.09 mmol) se adicionó a tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (2.43 ml, 10 M, 24.3 mmol) gota a gota a lo mismo. Después de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 5 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. La mezcla de reacción se extinguió por la adición lenta gota a gota de metanol (2 ml), y se agitó a 70 °C durante otra 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 99:1 a 20:1) para obtener el producto del título (1.4 g, sólido blanco).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.67 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.28 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.55 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)

Paso 2: Síntesis de tiomorfolin-3-ilmetanol (**175-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando **175-2** como materia prima para obtener el producto del título.

Paso 3: Síntesis de (2-(3-(hidroximetil)tiomorfolino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (**175-**

4)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **68**, usando **175-3** y *N*-benciloxicarbonilglicina como materias primas para obtener el producto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.02 - 4.70 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.76 (m, 4H), 3.09 - 2.39 (m, 5H), 2.23 - 1.94 (m, 1H).

Paso 4: Síntesis de (2-(3-formiltiomorfolino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (**175-5**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **68**, usando **175-4** como materia prima para obtener el producto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 2H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H).

Paso 5: Síntesis de (2-(3-formil-1,1-dioxidiotiomorfolino)-2-oxoetil)carbamato de bencilo (**175-6**)

El **compuesto** 175-5 (300 mg, 0.931 mmol) y *m*-CPBA (642 mg, 3.72 mmol) se adicionaron secuencialmente a diclorometano (20 ml) y se hicieron reaccionar a 22 °C durante 3 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. A la mezcla de reacción se adicionó tiosulfato de sodio saturado (30 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 100:1 a 50:1) para obtener el producto del título (320 mg, sólido blanco).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.88 - 5.63 (m, 1H), 5.24 - 5.03 (m, 3H), 4.54 - 4.35 (m, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 2.92 (m, 5H)

Paso 6: Síntesis de 2,2-Dióxido de hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]tiazin-6(1*H*)-ona (**175-7**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo **68**, usando **175-6** como materia prima para obtener el producto del título.

Paso 7: Síntesis de 2,2-dióxido de (*R* o *S*)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il) hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]tiazin-6(1*H*)-ona (**175**) y 2,2-dióxido de (*S* o *R*)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il) hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]tiazin-6(1*H*)-ona (**176**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **175-7** y **A8** como materias primas, y los enantiómeros obtenidos se separaron por SFC (columna cromatográfica: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10 μm); fase móvil: 4 ml de hidróxido de amoníaco/ 4 L de etanol, dióxido de carbono; gradiente: de 50% a 50%; tasa de flujo: 80 ml/min) para obtener el producto del título.

Compuesto **175**:

Tiempo de retención de análisis quiral: $R_t = 5.230$ min. (Condiciones de análisis quiral: columna cromatográfica: Chiralpak AS-3 100 * 4.6 mm I.D., 3 μ m; fase móvil: A: dióxido de carbono, B: etanol (0.05 % DEA); gradiente: 5 % a 40 % de B durante 4 min, se mantuvo 40 % de B durante 2.5 min, entonces 5 % de B durante 1.5 min; tasa de flujo: 2.8 mL/min; temperatura de la columna: 35 °C, presión de columna: 1500 psi).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 520.1$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.69 - 3.80 (m, 1H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

10 Compuesto 176:

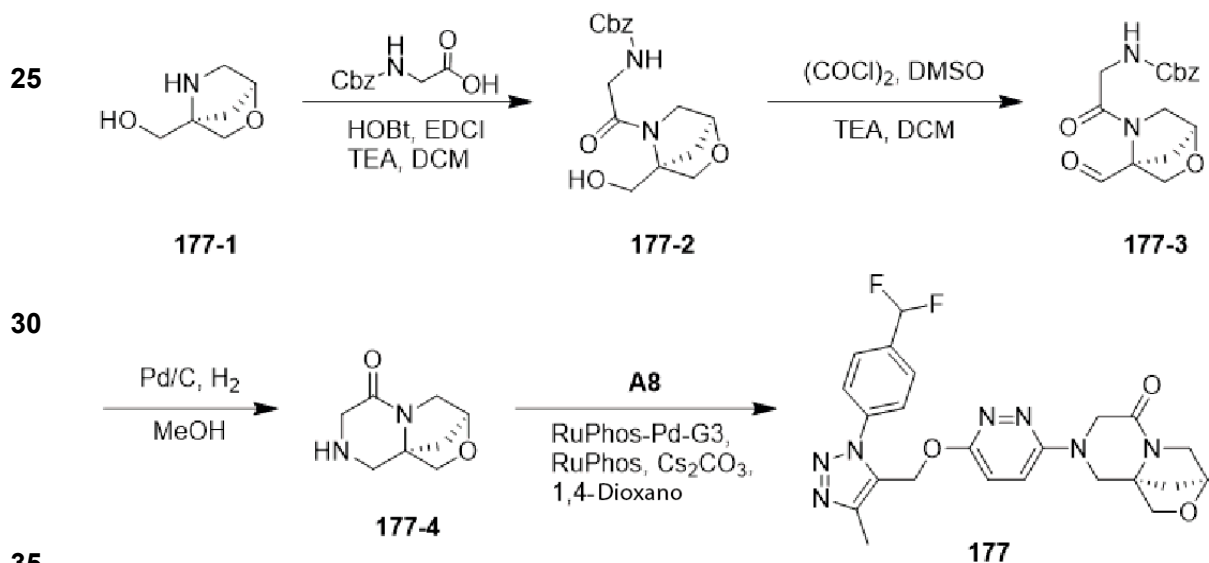
Tiempo de retención de análisis quiral: $R_t = 5.729$ min. (Condiciones de análisis quiral: columna cromatográfica: Chiralpak AS-3 100 * 4.6 mm I.D., 3 μ m; fase móvil: A: dióxido de carbono, B: etanol (0.05 % DEA); gradiente: 5 % a 40 % de B durante 4 min, se mantuvo 40 % de B durante 2.5 min, entonces 5 % de B durante 1.5 min; tasa de flujo: 2.8 mL/min; temperatura de la columna: 35 °C, presión de columna: 1500 psi).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 520.1$.

^1H RMN: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.69 - 3.80 (m, 1H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo 177

(3*S*,9*aR*)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)tetrahydro-1*H*-3,9*a*-metanopirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(7*H*)-ona (177)



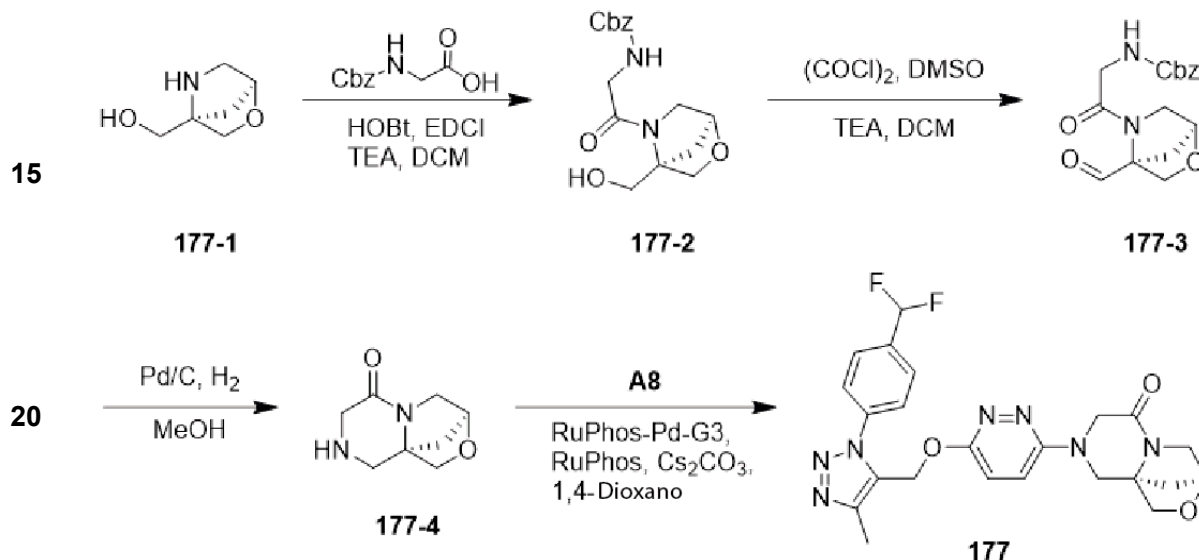
La operación experimental fue como se describe en los pasos 1 a 4 en el ejemplo 68, usando el compuesto **177-1** y *N*-benciloxycarbonilglicina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 484.2$.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H).

Ejemplo 178

10 (S)-8-(5-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**178**)



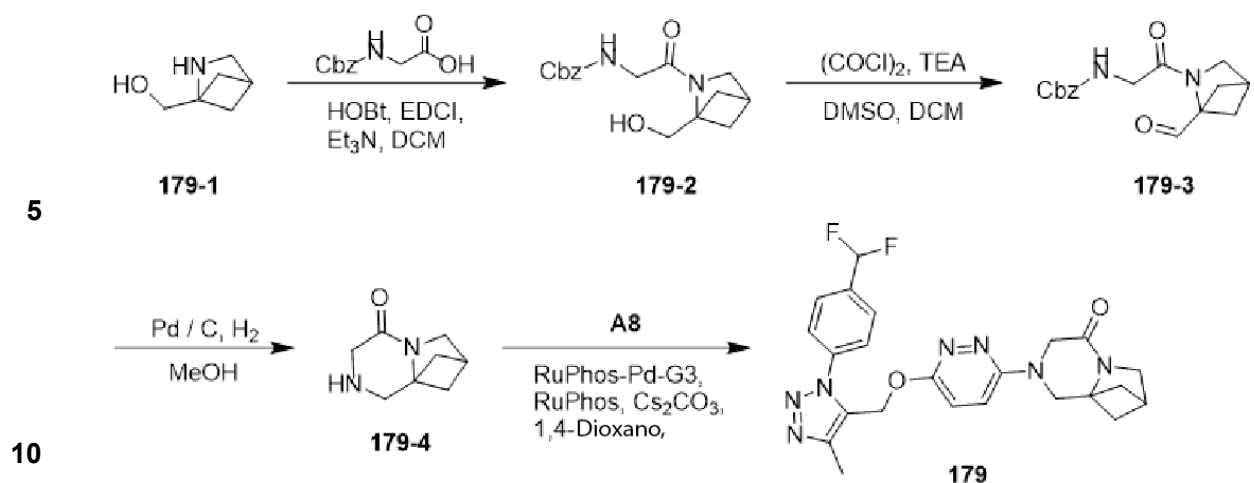
25 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **169-1** y **77-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 471.1$.

30 ^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.65-7.86 (m, 6H), 6.90 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 3H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38 - 2.45 (m, 1H).

Ejemplo 179

35 2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)tetrahydro-6*H*-7,8*a*-metanopirrol[1,2-*a*]pirazin-4(1*H*)-ona (**179**)



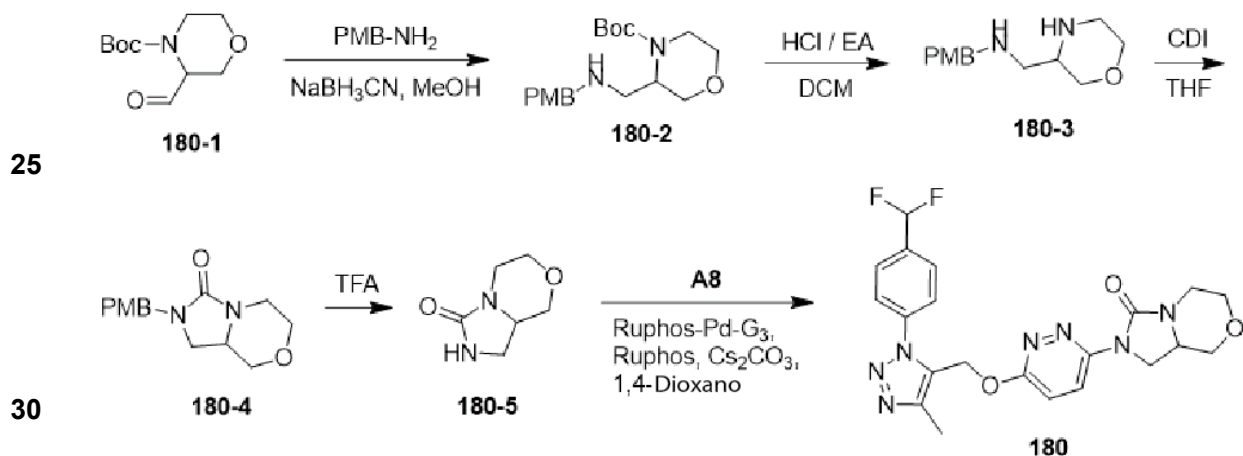
La operación experimental fue como se describe en los pasos 1 a 4 en el ejemplo 68, usando el compuesto **179-1** y *N*-benziloxycarbonilglicina como materias primas para obtener el producto del título.

15 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 468.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (s, 4H), 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H).

Ejemplo 180

20 2-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-3*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-ona (**180**)



Paso 1: Síntesis de 3-(((4-metoxibencil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (**180-2**)

35 El compuesto **180-1** (3.0 g, 13.9 mmol) y 4-metoxibencilamina (2.29 g, 16.7 mmol) se adicionaron a metanol (50.0 ml) a temperatura ambiente, y entonces se adicionó ácido acético

a lo mismo para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 6. La reacción se llevó a cabo a 25 °C durante 2 horas, entonces se adicionó cianoborohidruro de sodio (2.63 g, 41.8 mmol) a lo mismo, y la reacción se llevó a cabo a 25 °C durante otras 12 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml x 3) y salmuera saturada (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 1:1 a 10:0) para obtener el producto del título (1.9 g, aceite amarillo).

Paso 2: Síntesis de *N*-(4-metoxibencil)-1-(morfolin-3-il)metilamina (**180-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando el compuesto **180-2** como materia prima para obtener el producto del título.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, *J* = 8.8, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H).

Paso 3: Síntesis de 2-(4-metoxibencil)hexahidro-3*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-ona (**180-4**)

El compuesto **180-3** (700 mg, 2.96 mmol), CDI (1.44 g, 8.89 mmol) y DBU (1.80 g, 11.85 mmol) se adicionaron secuencialmente a tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo a 75 °C durante 2 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40.0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40.0 ml X 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 1:1 a 10:0) para obtener el producto del título (550 mg, rendimiento: 70.7%).

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 262.9.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 7H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H).

Paso 4: Síntesis de hexahidro-3*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-ona (**180-5**)

El compuesto **186-4** (550 mg, 2.10 mmol) se adicionó a diclorometano anhidro (3 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó lentamente TFA (3.00 ml) a lo mismo. La reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 15 horas. TLC mostró que se generaron nuevos puntos. A la mezcla de reacción se adicionó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 y se extrajo con diclorometano (40 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener el producto del

título (400 mg, aceite marrón), y el producto crudo se usó directamente en el siguiente paso de reacción sin purificación adicional.

Paso 4: Síntesis de 2-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-3*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-ona (**180**)

5 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **180-5** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

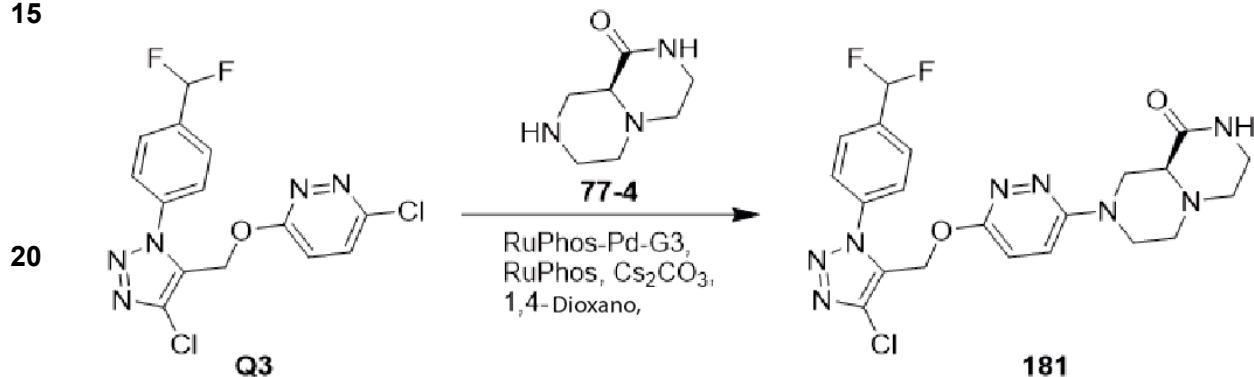
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 507.1$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 10 1H), 3.99 - 3.86 (m, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

Ejemplo 181

(*S*)-8-(6-((4-Cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**181**)

15



25 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **Q3** y **77-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 491.1$.

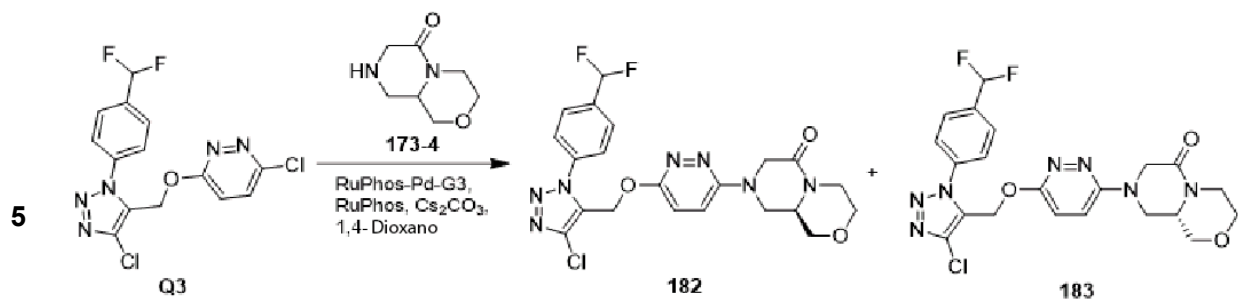
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 - 7.76 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H). 30

Ejemplo 182 y Ejemplo 183

(*R*)-8-(6-((4-Cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(1*H*)-ona (**182**)

35 (*S*)-8-(6-((4-Cloro-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-6(1*H*)-ona (**183**)

230



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **Q3** y **173-4** como materias primas, a través de SFC (columna cromatográfica: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm * 30 mm, 10 μ m); fase móvil: etanol (hidróxido de amoniaco al 0.1 %)); tasa de flujo: 80 ml/min) para obtener el producto del título.

Compuesto **182**:

Tiempo de retención de análisis quiral: R_t = 4.056 min. (Condiciones de análisis quiral: columna cromatográfica: Chiralcel OJ-3 100 * 4.6 mm I.D., 3 μ m; fase móvil: A: dióxido de carbono, B: etanol (0.05 % DEA); gradiente: 5 % a 40 % de B durante 4 min, se mantuvo 40 % de B durante 2.5 min, entonces 5 % de B durante 1.5 min; tasa de flujo: 2.8 mL/min; temperatura de la columna: 35 °C, presión de columna: 1500 psi).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 492.1.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 - 7.76 (m, 4H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H).

Compuesto **183**:

Tiempo de retención de análisis quiral: R_t = 4.402 min. (Condiciones de análisis quiral: columna cromatográfica: Chiralcel OJ-3 100 * 4.6 mm I.D., 3 μ m; fase móvil: A: dióxido de carbono, B: etanol (0.05 % DEA); gradiente: 5 % a 40 % de B durante 4 min, se mantuvo 40 % de B durante 2.5 min, entonces 5 % de B durante 1.5 min; tasa de flujo: 2.8 mL/min; temperatura de la columna: 35 °C, presión de columna: 1500 psi).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 492.1.

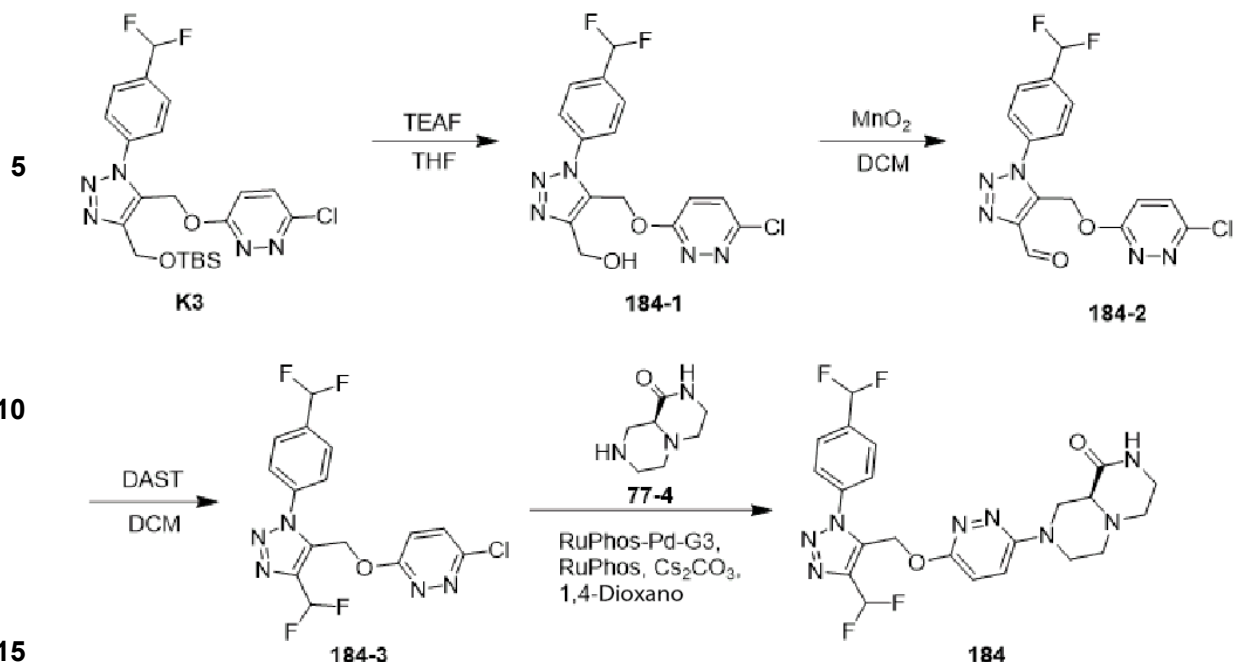
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 - 7.76 (m, 4H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H).

Ejemplo 184

(S)-8-(6-((4-(difluorometil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-

231

3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**184**)



Paso 1: Síntesis de 5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**184-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo **66**, usando el compuesto **K3** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 368.0.

Paso 2: Síntesis de 5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (**184-2**)

El compuesto **184-1** (180 mg, 0.489 mmol) y dióxido de manganeso activo (426 mg, 4.89 mmol) se adicionaron secuencialmente a diclorometano anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo a 24 °C durante 20 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (150 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 365.9.

Paso 3: Síntesis de 3-cloro-6-((4-(difluorometil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**184-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **167**, usando el compuesto **184-3** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ = 387.9.

Paso 4: Síntesis de (S)-8-(6-((4-(difluorometil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-

5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**184**)

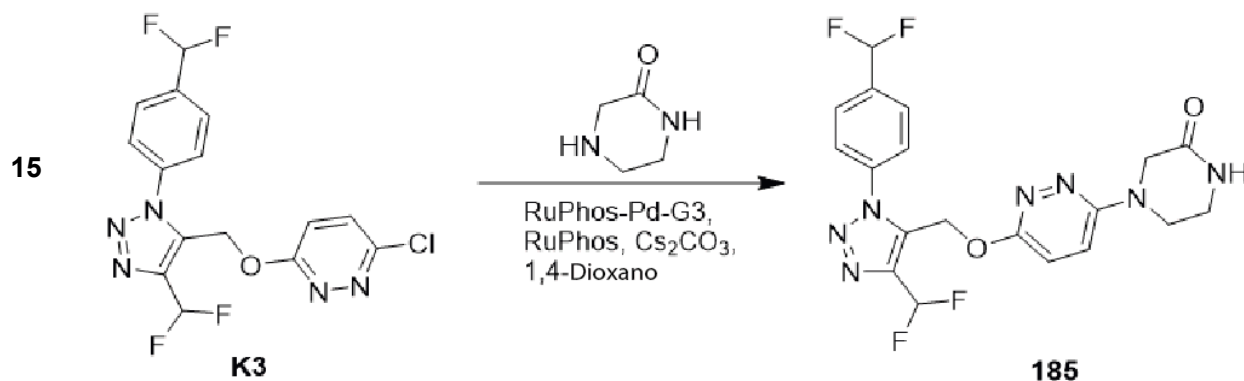
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **184-3** y **77-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 507.1$.

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 - 7.76 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.41 (m, 1H).

Ejemplo 185

10 4-(6-((4-(Difluorometil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**185**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el compuesto **K3** y 2-piperazinona como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 452.0$.

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 4H), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H).

Ejemplo 186

4-(6-((4-Ciclopropilmetil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**186**)

30

35



20

25

30

35

Paso 3: Síntesis de (4-(ciclopropilmetil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-

il)metanol (**186-4**)

El compuesto **186-3** (1.12 g, 3.08 mmol) se disolvió en solución de ácido clorhídrico (10 ml, solución acuosa 3 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. A la mezcla de reacción se
 5 adicionó solución de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7, se diluyó con agua (30 ml) y entonces se extrajo con diclorometano (que contiene metanol al 10 %) (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 10:1) para
 10 obtener el producto del título (620 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 280.1$.

Paso 4: Síntesis de 3-cloro-6-((4-(ciclopropilmetil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**186-5**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 5 en la síntesis del
 15 intermediario **A8**, usando el compuesto **186-4** y 3,6-dicloropiridazina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 392.1$

Paso 5: Síntesis de 4-(6-((4-(ciclopropilmetil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**186**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los
 20 compuestos **186-5** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 456.2$.

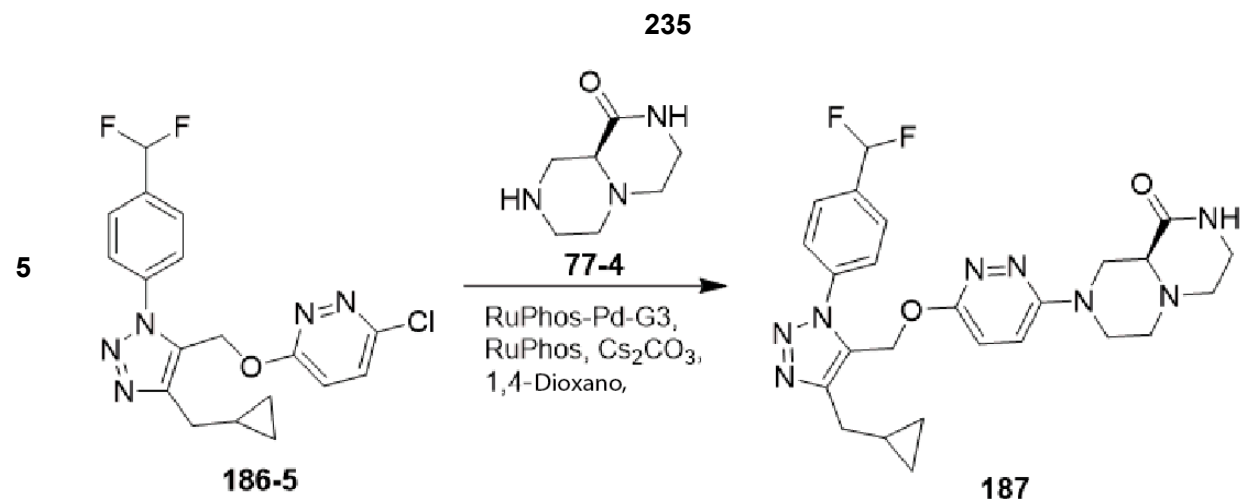
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 1H), 0.51 - 0.33 (m, 2H), 0.28 - 0.17 (m, 2H).
 25

Ejemplo 187

(S)-8-(6-((4-(Ciclopropilmetil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**187**)

30

35



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **186-5** y **77-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 511.2$.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 - 7.47 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 0.96 - 0.75 (m, 1H), 0.29 - 0.15 (m, 2H), 0.04 - 0.07 (m, 2H).

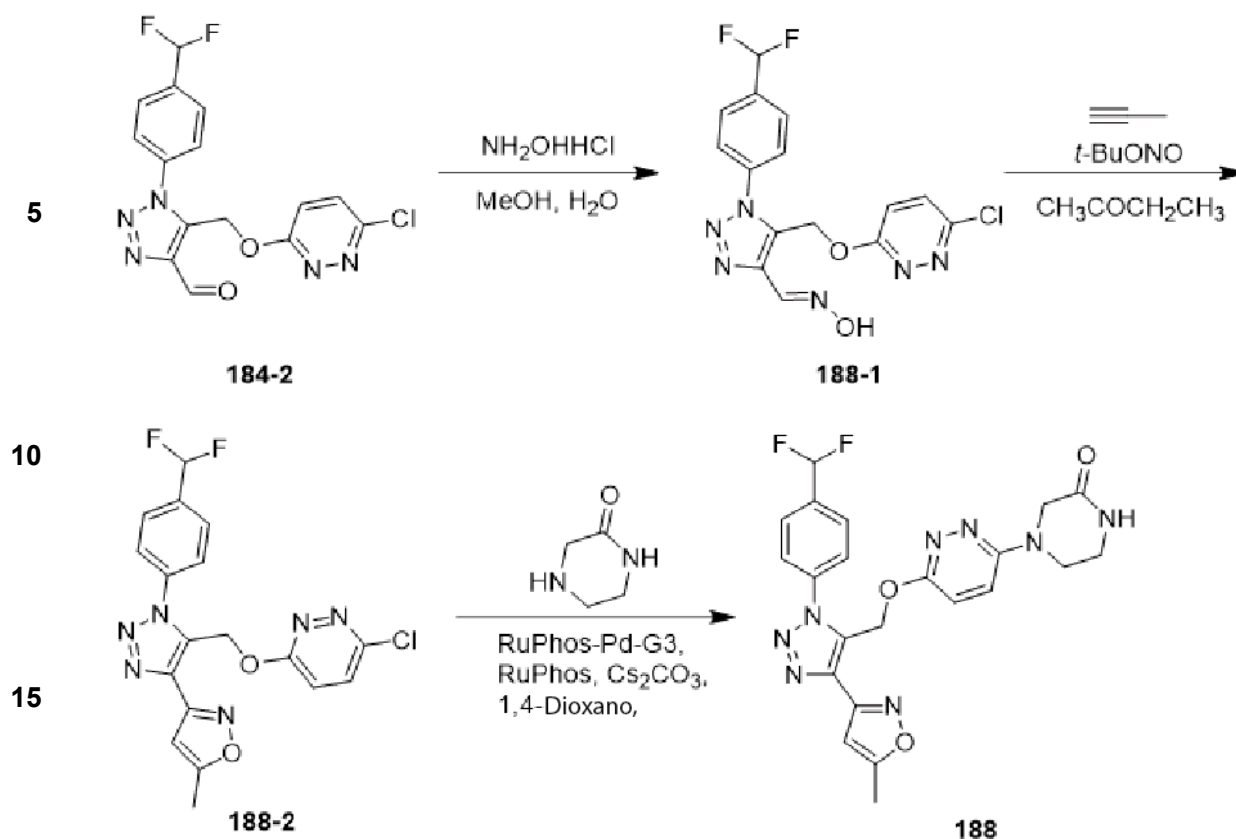
Ejemplo 188

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-(5-metilisoxazol-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**188**)

25

30

35



Paso 1: Síntesis de oxima de (*E*)-5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (**188-1**)

Se adicionaron clorhidrato de hidroxilamina (46 mg, 0.656 mmol) y carbonato de sodio (70 mg, 0.656 mmol) a metanol anhidro (2 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente, y se hicieron reaccionar a 24 °C durante 10 minutos. Entonces se adicionó el compuesto **184-2** (200 mg, 0.547 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 24 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (280 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.9$.

Paso 2: Síntesis de 3-(5-(((6-cloropiridazin-3-il)oxi)metil)-1-(4-(difluorometil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-metilisoxazol (**188-2**)

El compuesto **188-1** (300 mg, 0.788 mmol), propino (0.9 ml, 0.900 mmol), solución de tetrahidrofurano 1.0 M) y nitrito de *terc*-butilo (102 mg, 0.867 mmol) se adicionaron secuencialmente a 2-butanona (5.00 ml) a temperatura ambiente. El sistema se reemplazó con nitrógeno tres veces, y la reacción se llevó a cabo a 70 °C durante 15 horas. La generación

del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1 a 2: 0) para obtener el producto del título (300 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 419.0$.

5 Paso 3: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-(5-metilisoxazol-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**188**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el compuesto **188-2** y 2-piperazinona como materias primas para obtener el producto del título.

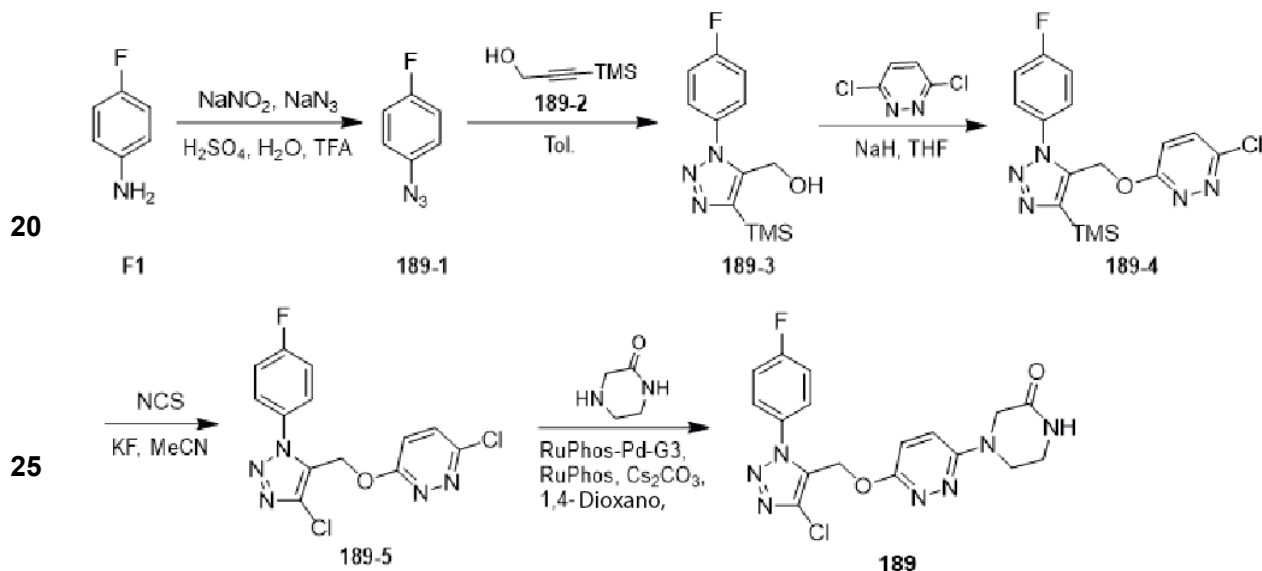
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 483.0$.

10 ^1H RMN: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89(t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

Ejemplo 189

4-(6-((4-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona

15 (**189**)



Paso 1: Síntesis de 1-azido-4-fluorobenceno (**189-1**)

Se adicionó lentamente el compuesto **F1** (10.0 g, 90.0 mmol) a un solvente mixto de ácido sulfúrico (10 ml, 98 %) y ácido trifluoroacético (50 ml) a 0 °C, entonces se adicionó lentamente solución acuosa de nitrito de sodio (8.07 g, 117 mmol) (50 ml) gota a gota a la mezcla anterior, y la reacción se llevó a cabo a 0 °C durante 0.5 horas. Se adicionó lentamente solución acuosa de azida de sodio (7.02 g, 108 mmol) (20 ml) gota a gota a la mezcla anterior a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. TLC

mostró que la reacción se completó. Se adicionó lentamente solución acuosa de hidróxido de

sodio al 15 % gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C hasta que el pH de la mezcla de reacción fue mayor que 9, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener el producto del título (12.5 g, líquido marrón, producto crudo).

5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12 - 7.03 (m, 4H).

Paso 2: Síntesis de (1-(4-fluorofenil)-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (**189-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en la síntesis del intermediario **H5**, usando los compuestos **189-1** y **189-2** como materias primas para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.1$.

Paso 3: Síntesis de 3-cloro-6-((1-(4-fluorofenil)-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**189-4**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 6 en la síntesis del intermediario **A8**, usando el compuesto **189-3** y 3,6-dicloropiridazina como materias primas para obtener el producto del título.

15 MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.0$.

^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 0.39 (s, 9H).

20 Paso 4: Síntesis de 3-cloro-6-((4-cloro-1-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**189-5**)

El compuesto **189-4** (100 mg, 0.265 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.0 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionaron secuencialmente fluoruro de potasio (94.5 mg, 1.59 mmol) y NCS (353 mg, 2.64 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró directamente, la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2.0 ml) y los filtrados se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:4) para obtener el producto del título (130 mg, sólido blanco).

25 MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340.0$.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H).

Paso 5: Síntesis de 4-(6-((4-cloro-1-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**189**)

35 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando el compuesto **189-5** y 2-piperazinona como materias primas para obtener el producto del título.

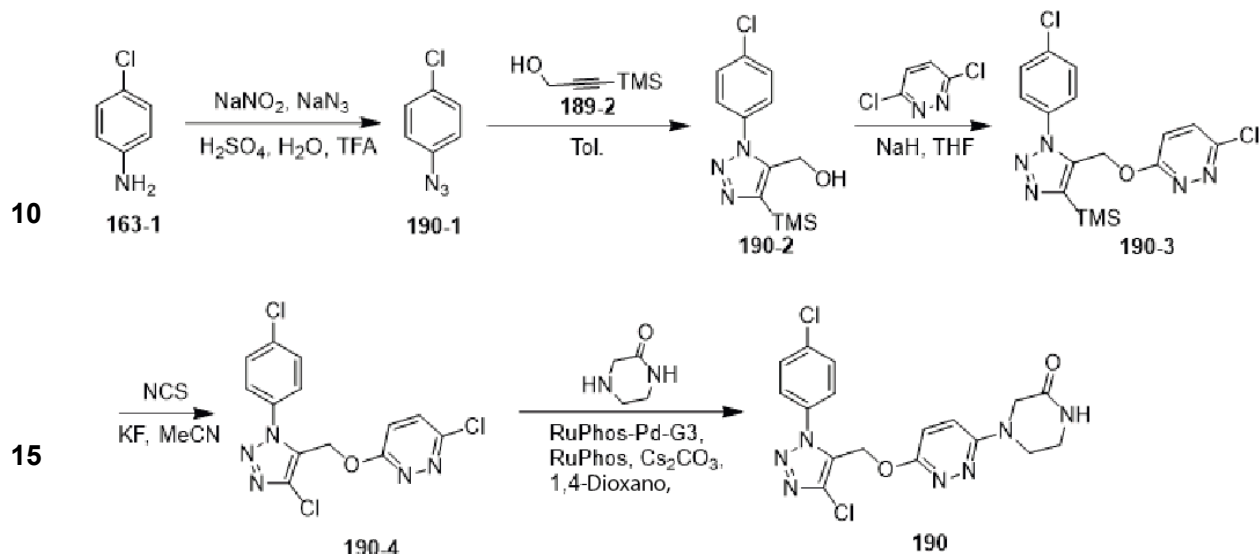
MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

Ejemplo 190

4-((4-Cloro-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona

5 (190)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 189, usando el compuesto 163-1 como materia prima para obtener el producto del título.

20

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.0$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H).

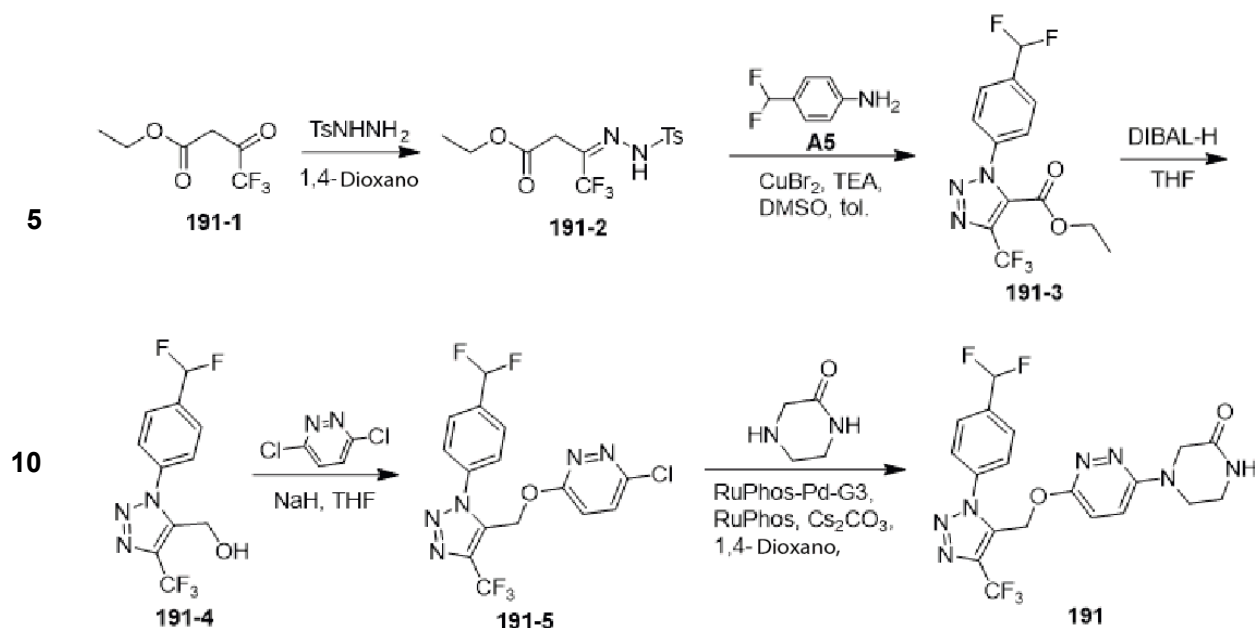
Ejemplo 191

4-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (191)

25

30

35



Paso 1: Síntesis de (Z/E)-4,4,4-trifluoro-3-(2-tosilhidrazono)butanoato de etilo (**191-2**)

Se adicionó **191-1** (10 g, 54.3 mmol) a etanol (100 ml), entonces se adicionó *p*-toluenosulfonilhidrazida (10.1 g, 54.3 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida para obtener el producto del título (10 g, sólido amarillo).

Paso 2: Síntesis de 1-(4-(difluorometil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (**191-3**)

El compuesto **A5** (500 mg, 2.77 mmol, clorhidrato) y el compuesto **191-2** (975 mg, 2.77 mmol) se adicionaron a tolueno (20 ml), entonces se adicionaron secuencialmente a lo mismo TEA (839 mg, 8.31 mmol), bromuro de cobre (II) (183 mg, 0.83 mmol) y DMSO (65 mg, 0.83 mmol), y la reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto del título (30 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 336.1$.

Pasos 3 a 5: Síntesis de 4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**191**)

La operación experimental fue como se describe en los pasos 4 a 5 en la síntesis del intermediario **A8** y el ejemplo 1, usando el compuesto **191-3** como materia prima para obtener el producto del título.

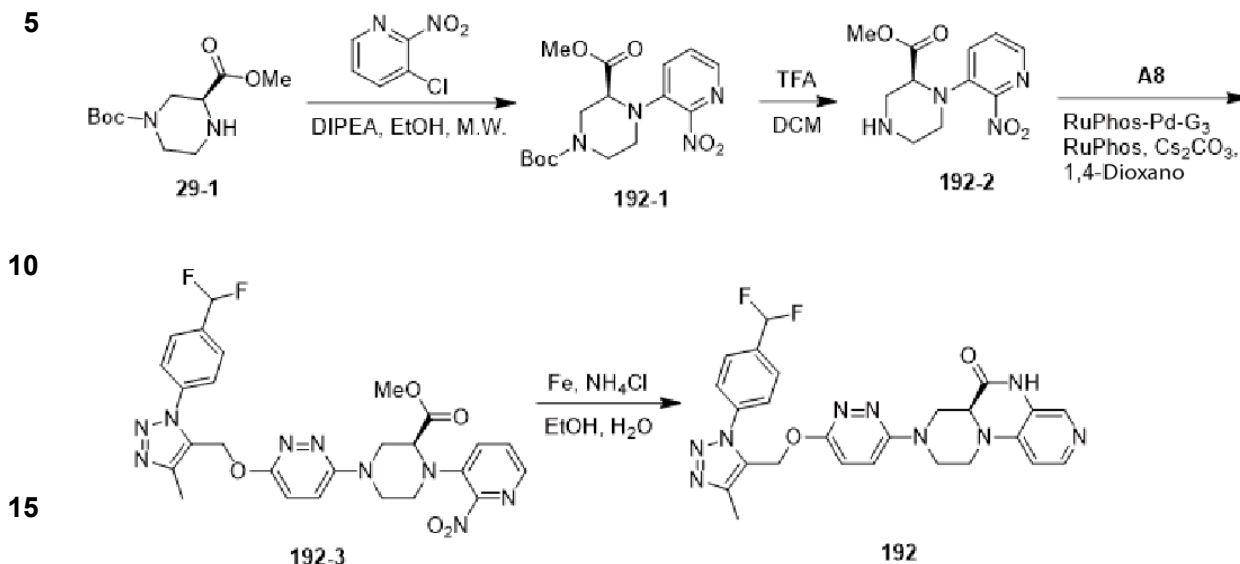
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 470.1$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.6$ Hz,

1H), 7.01 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 2H).

Ejemplo 192

(S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,4-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**192**)



Paso 1: Síntesis de ácido (S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperazin-2-carboxílico (**192-1**)

El compuesto **29-1** (2 g, 8.19 mmol) se disolvió en etanol (16 ml), entonces se adicionaron 4-cloro-3-nitropiridina (1.56 g, 9.83 mmol) y DIEA (3.18 g, 24.6 mmol) a lo mismo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo irradiación de microondas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 15:1) para obtener el producto del título (650 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 367.2$.

Paso 2: Síntesis de (S)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**192-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando el compuesto **192-1** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 267.1$.

Paso 3: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (**192-3**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **192-2** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 582.2$.

Paso 4: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,4-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**192**)

Se disolvió **192-2** (40 mg, 0.069 mmol) en etanol (0.6 ml) y agua (0.2 ml), entonces se
 5 adicionaron polvo de hierro (11.6 mg, 0.21 mmol) y cloruro de amonio (3.69 mg, 0.069 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de amonio anhidro, se filtraron y el solvente se removió a presión reducida.
 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 15:1) y el producto crudo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1) para obtener el producto del título (2 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 520.2$.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (br. s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 4H), 7.21 (m, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

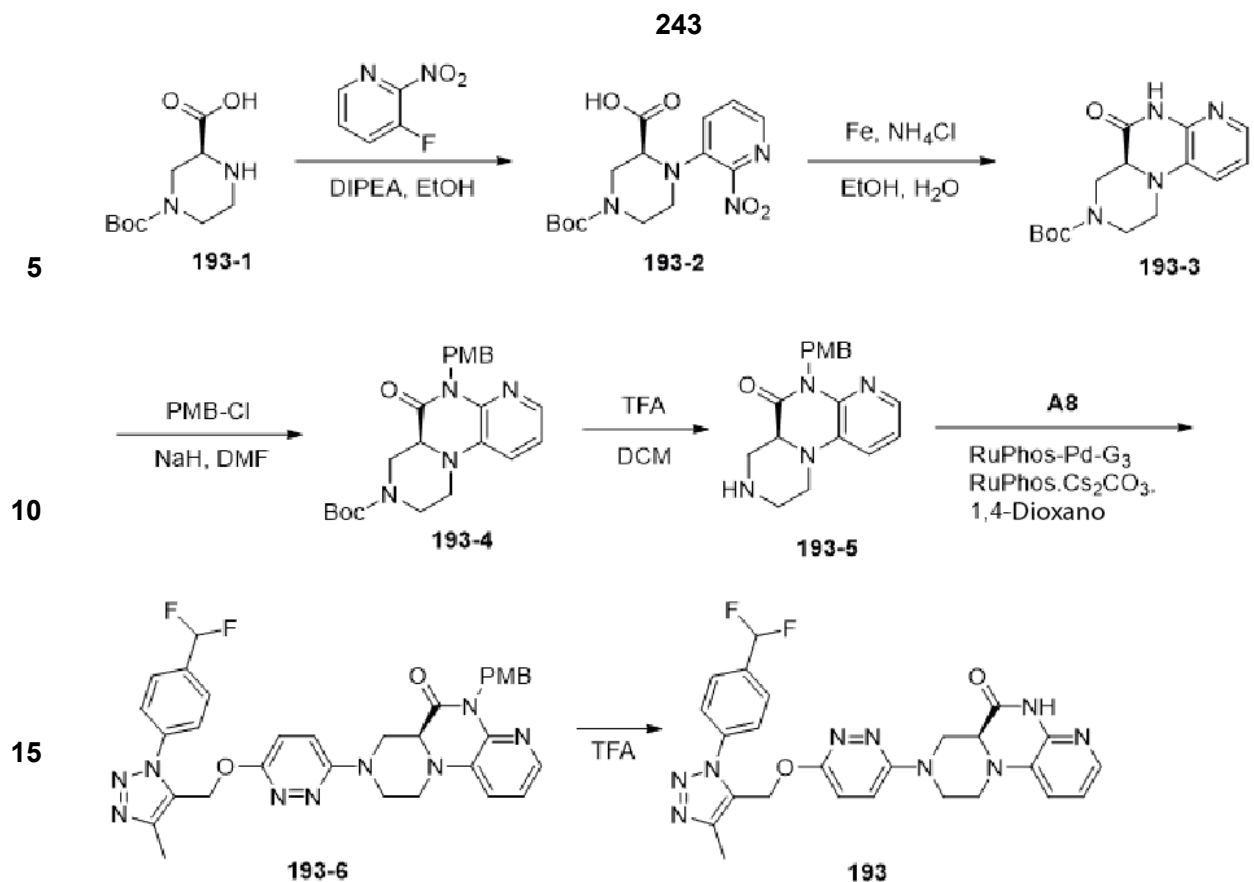
Ejemplo 193

20 (S)-3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il))-6-(4-metoxibencil)-2,3,4,4*a*-tetrahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[2,3-*e*]pirazin-5(6*H*)-ona (**193**)

25

30

35



20 Paso 1: Síntesis de ácido (S)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperazin-2-carboxílico (**193-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **192**, usando el compuesto **193-1** y 3-fluoro-2-nitropiridina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 353.1$.

25 Paso 2: Síntesis de (S)-5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3H-pirazino[1,2-a]pirid [2,3-e]pirazin-3-carboxilato de *terc*-butilo (**193-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **192**, usando el compuesto **193-2** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 305.1$.

30 Paso 3: Síntesis de (S)-6-(4-metoxibencil)-5-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahidro-3H-pirazino[1,2-a]pirido[2,3-e]pirazin-3-carboxilato de *terc*-butilo (**193-4**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **116**, usando el compuesto **193-3** y cloruro de 4-metoxibencilo como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 425.2$.

35 Paso 4: Síntesis de (S)-6-(4-metoxibencil)-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-

a]pirido[2,3-e]pirazin-5(6*H*)-ona (**193-5**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **27**, usando el compuesto **193-4** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 325.2$.

5 Paso 5: Síntesis de (S)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-6-(4-metoxibencil)-2,3,4,4*a*-tetrahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[2,3-e]pirazin-5(6*H*)-ona (**193-6**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **193-5** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 640.3$.

Paso 6: Síntesis de (S)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2,3,4,4*a*-tetrahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[2,3-e]pirazin-5(6*H*)-ona (**193**)

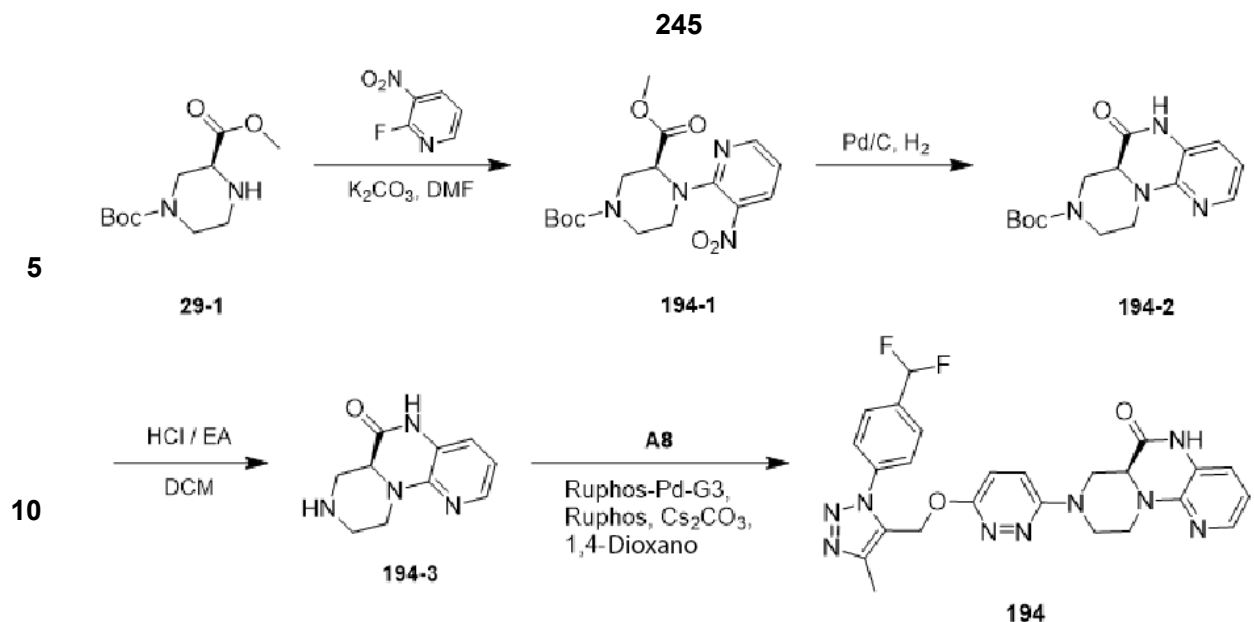
Se disolvió **193-6** (660 mg, 0.88 mmol) en TFA (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. LCMS mostró que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se adicionó lentamente solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8–9 y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 13:1) y el producto crudo obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa rápida C18 de fase inversa (acetonitrilo: agua = 0 a 35 %) y el eluyente se recolectó para obtener (110 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 520.2$.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 4H), 7.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.81 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 3.82 - 3.57 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 194

30 (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,2-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**194**)



Paso: Síntesis de (S)-4-(3-nitropiridin-2-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) 3-metilo (**194-1**)

El compuesto **29-1** (3 g, 12.3 mmol), 2-fluoro-3-nitropiridina (1.74 g, 12.3 mmol) y carbonato de potasio (5.09 g, 36.8 mmol) se mezclaron en DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 5:1) para obtener el producto del título (1.2 g, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 311.0$.

Paso 2: Síntesis de (S)-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-8H-pirazino[1,2-a]pirid [3,2-e]pirazin-8-carboxilato de *terc*-butilo (**194-2**)

El compuesto **194-1** (500 mg, 1.37 mmol) se disolvió en etanol (200 ml), entonces se humedeció paladio sobre carbono (100 mg, pureza: 10 %) bajo una atmósfera de nitrógeno, y el sistema se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (103.421 kPa) durante 3 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto del título (400 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 249.1$.

Paso 3: Síntesis de clorhidrato de (S)-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirazino[1,2-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(6aH)-ona (**194-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando

el compuesto **194-2** como materia prima para obtener el producto del título.

Paso 4: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,2-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**194**)

5 La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **194-3** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

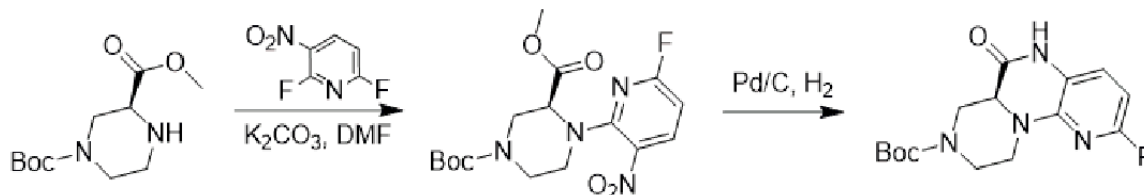
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 520.1$.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (br. s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 4H), 7.22 (m, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.58 - 4.20 (m, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 195

(S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-fluoro-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,2-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**195**)

15



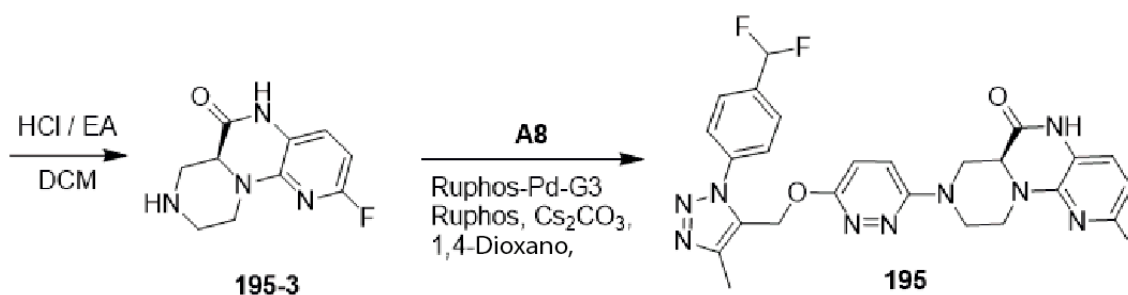
20

29-1

195-1

195-2

25



195-3

195

Paso 1: Síntesis de (S)-4-(6-fluoro-3-nitropiridin-2-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 3-metilo (**195-1**)

30 La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo 194, usando el compuesto **29-1** y 2,6-difluoro-3-nitropiridina como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H-COO^tBu]^+ = 284.9$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (dd, *J* = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 1.46 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de (S)-2-fluoro-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-8*H*-pirazino[1,2-*a*]pirid [3,2-*e*]pirazin-8-carboxilato de *terc*-butilo (**195-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **58**, usando el compuesto **195-1** como materia prima para obtener el producto del título.

5 MS (ESI) m/z $[M+H-t-Bu]^+ = 266.9$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.28 (dd, $J = 2.8, 8.0$ Hz, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

10 Paso 3: Síntesis de clorhidrato de (S)-2-fluoro-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,2-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**195-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando el compuesto **195-2** como materia prima para obtener el producto del título.

15 Paso 4: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-fluoro-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,2-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**195**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **195-3** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 538.1$.

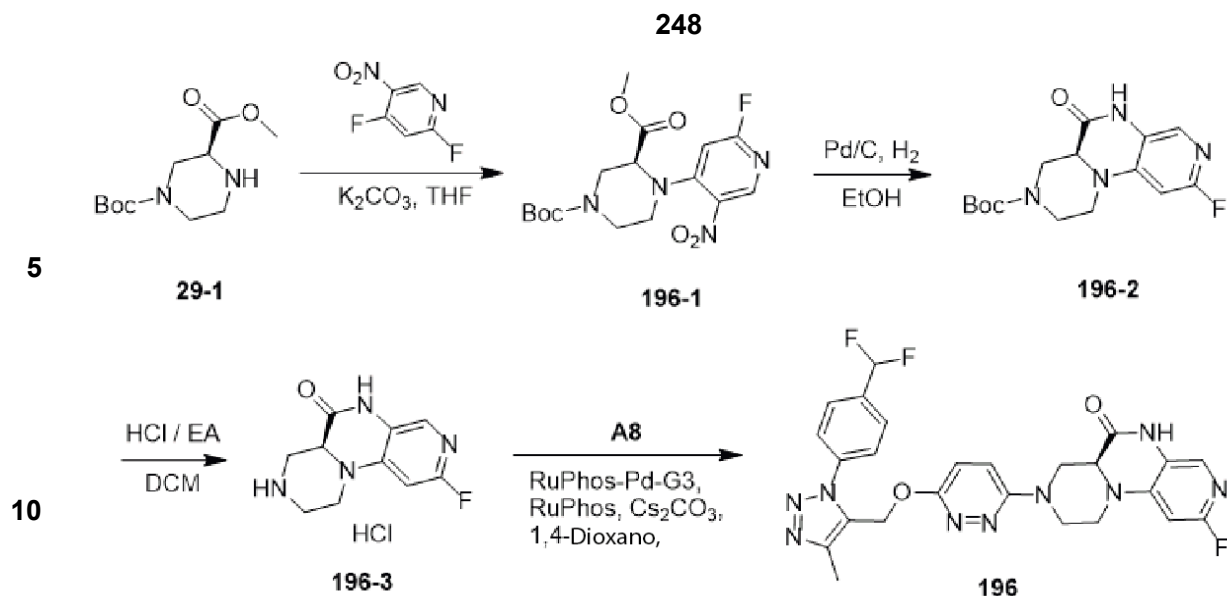
20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 4H), 7.44 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.08 - 2.86 (m, 3H), 2.48 (s, 3H)

Ejemplo 196

25 (S)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-fluoro-7,8,9,10-tetrahidro-5*H*-pirazino[1,2-*a*]pirido[3,4-*e*]pirazin-6(6*aH*)-ona (**196**)

30

35



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(2-fluoro-5-nitropiridin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 3-metilo (**196-1**)

El compuesto **29-1** (900 mg, 3.68 mmol) y carbonato de potasio (764 mg, 5.53 mmol) se disolvieron en THF (10 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas. Entonces, se adicionó 2,4-difluoro-5-nitropiridina (1.35 g, 9.55 mmol) a la reacción y se agitó a 23 °C durante 12 horas. La generación del producto se mostró por LCMS. A la mezcla de reacción se adicionó agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml X 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para obtener el producto del título (820 mg, aceite amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 385.1$.

Paso 2: Síntesis de (S)-2-fluoro-6-oxo-5,6,6a,7,9,10-hexahidro-8H-pirazino[1,2-a]pirid [3,4-e]pirazin-8-carboxilato de *tert*-butilo (**196-2**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **194**, usando el compuesto **196-1** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 323.0$.

Paso 3: Síntesis de clorhidrato de (S)-2-fluoro-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirazino[1,2-a]pirido[3,4-e]pirazin-6(6aH)-ona (**196-3**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 2 en el ejemplo **59**, usando el compuesto **196-2** como materia prima para obtener el producto del título.

Paso 4: Síntesis de (S)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-fluoro-7,8,9,10-tetrahidro-5H-pirazino[1,2-a]pirido[3,4-e]pirazin-6(6aH)-ona (**196**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los

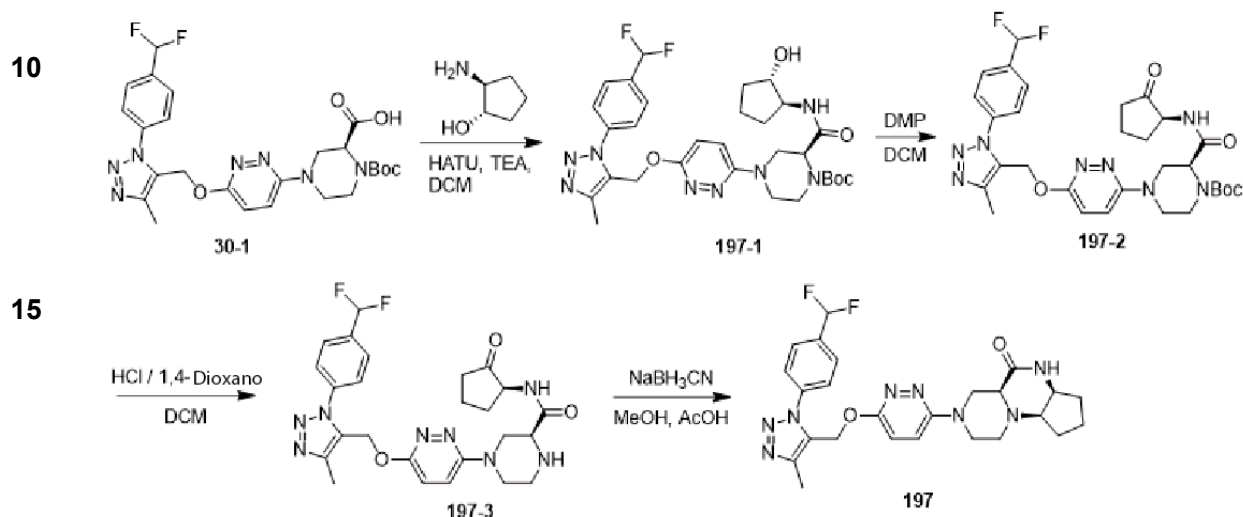
compuestos **196-3** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 538.1$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (br. s, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.51 (s, 3H).

Ejemplo 197

(4a*S*,6a*S*,9a*R*)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)decahidrociclopenta[*e*]pirazino[1,2-*a*]pirazin-5(1*H*)-ona (**197**)



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**197-1**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **38**, usando **30-1** y (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentan-1-ol como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 629.3$.

Paso 2: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(((*S*)-2-oxociclopentil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**197-2**)

Se disolvió **197-1** (400 mg, 0.64 mmol) en DCM (10 ml), entonces se adicionó periodinano de Dess-Martin (542.90 mg, 1.28 mmol) a lo mismo bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 19:1) para obtener el producto del título (350 mg, sólido amarillo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 627.3$.

Paso 3: Síntesis de (S)-4-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-*N*-((S)-2-oxociclopentil)piperazin-2-carboxamida (**197-3**)

Se disolvió **197-2** (370 mg, 0.58 mmol) en DCM (4 ml), entonces se adicionó cloruro de hidrógeno (42.3 mg, 1.16 mmol, solución de dioxano 4.0 M) a lo mismo bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LCMS

5 mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (120 mg, clorhidrato crudo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 527.2$.

Paso 4: Síntesis de (4*aS*,6*aS*,9*aR*)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)decahidrociclopenta[*e*]pirazino[1,2-*a*]pirazin-5(1*H*)-ona (**197**)

10

Se disolvió **197-3** (100 mg, 0.19 mmol) en metanol (1 ml), entonces se adicionaron cianoborohidruro de sodio (23.9 mg, 0.38 mmol) y ácido acético (1.14 mg, 0.019 mmol) a lo mismo bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera saturada (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el producto del título (20 mg, sólido blanco).

15

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 511.2$.

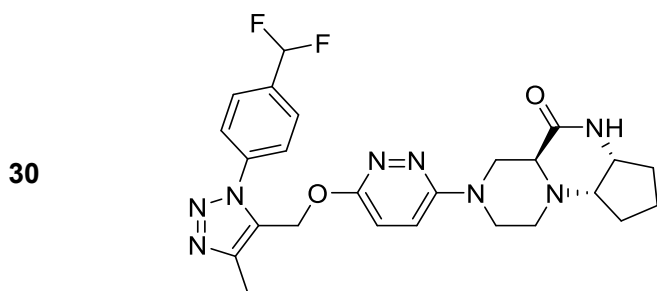
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.51 (m, 3H), 2.37-2.35 (m, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 4H).

20

Ejemplo 198

Síntesis de (4*aS*,6*aR*,9*aS*)-3-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)decahidrociclopenta[*e*]pirazino[1,2-*a*]pirazin-5(1*H*)-ona (**198**)

25



198

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **197**, usando **30-1** y

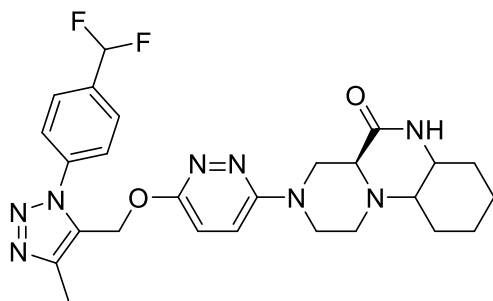
35 (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentan-1-ol como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 511.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.58 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H).

Ejemplo 199

(4*aS*)-3-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)decahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)-ona (**199**)



199

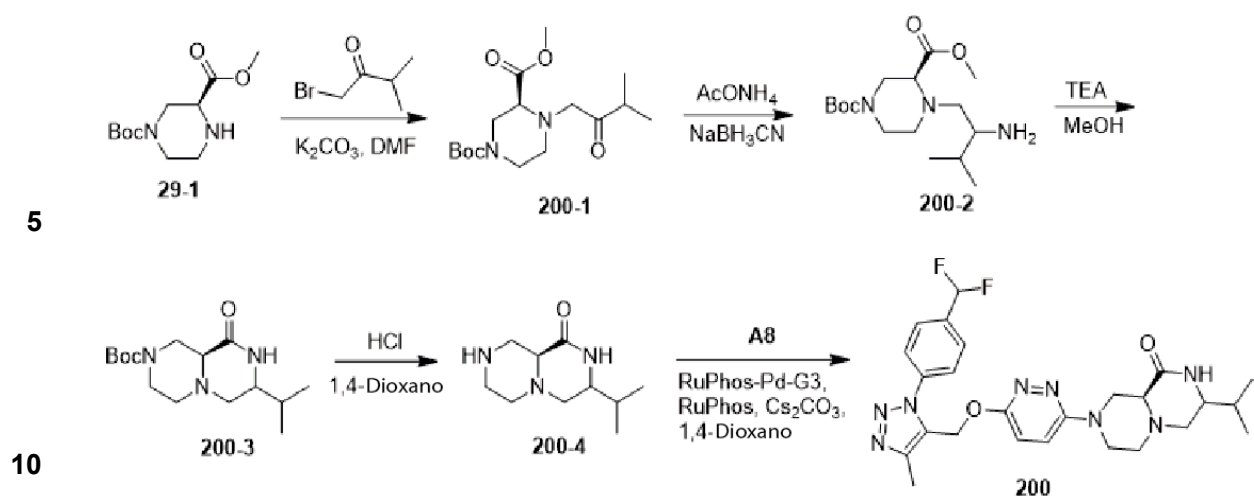
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **197**, usando **30-1** y 2-aminociclohexan-1-ol como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 525.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 4H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.40 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 1H), 1.51 - 1.28 (m, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 1H).

Ejemplo 200

(9*aS*)-8-(6-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**200**)



Paso 1: Síntesis de (S)-4-(3-metil-2-oxobutil)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo)3-metilo (**200-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 1 en el ejemplo **195**, usando el compuesto **29-1** y 1-bromo-3-metilbutan-2-ona como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 329.2$.

Paso 2: Síntesis de (3S)-4-(2-amino-3-metilbutil)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 3-metilo (**200-2**)

Se disolvieron acetato de amonio (61 mg, 3.05 mmol) y el compuesto **200-1** (1 g, 3.05 mmol) en metanol (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó cianoborohidruro de sodio (1.9 g, 31 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se extinguió al adicionar agua (80 ml), y se extrajo con EA (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (5 g, producto crudo).

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330.2$.

Paso 3: Síntesis de (9aS)-7-isopropil-9-oxooctahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de *terc*-butilo (**200-3**)

El compuesto **200-2** (1.1 g, 3.34 mmol) y TEA (3.38 g, 33.4 mmol) se disolvieron en metanol (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. El término de la reacción se monitoreo mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el producto del título (150 mg, sólido blanco).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 298.2$.

Paso 4: Síntesis de (9a*S*)-3-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (200-4)

La operación experimental fue como se describe en el paso 3 en el ejemplo 197, usando el compuesto 200-3 como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 198.2$.

Paso 5: Síntesis de (9a*S*)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (200)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos 200-4 y A8 como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 513.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 - 4.31 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 2.96 - 2.73 (m, 4H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 6H).

Ejemplo 201 y Ejemplo 202

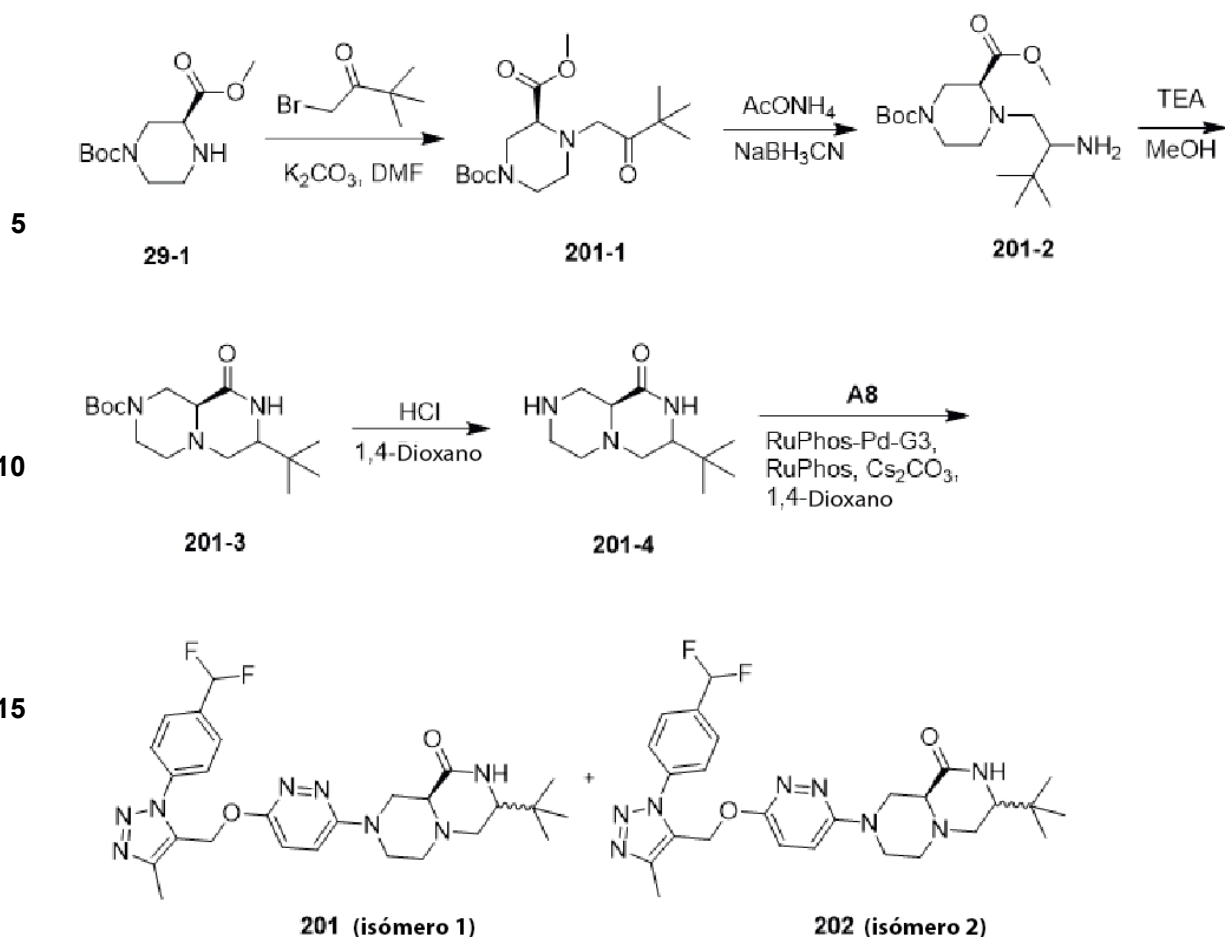
(9a*S*)-3-(*tert*-Butil)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (201)

(9a*S*)-3-(*tert*-Butil)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (201)

25

30

35



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **200**, usando **29-1** y 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona como materias primas para obtener el producto del título.

Compuesto **201**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 527.3$,

Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.629$ min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: Gemini C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: 10 % a 50 % a 90 % / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 35°C).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Compuesto **202**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 527.3$,

Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.75$ min. (Condiciones de análisis de

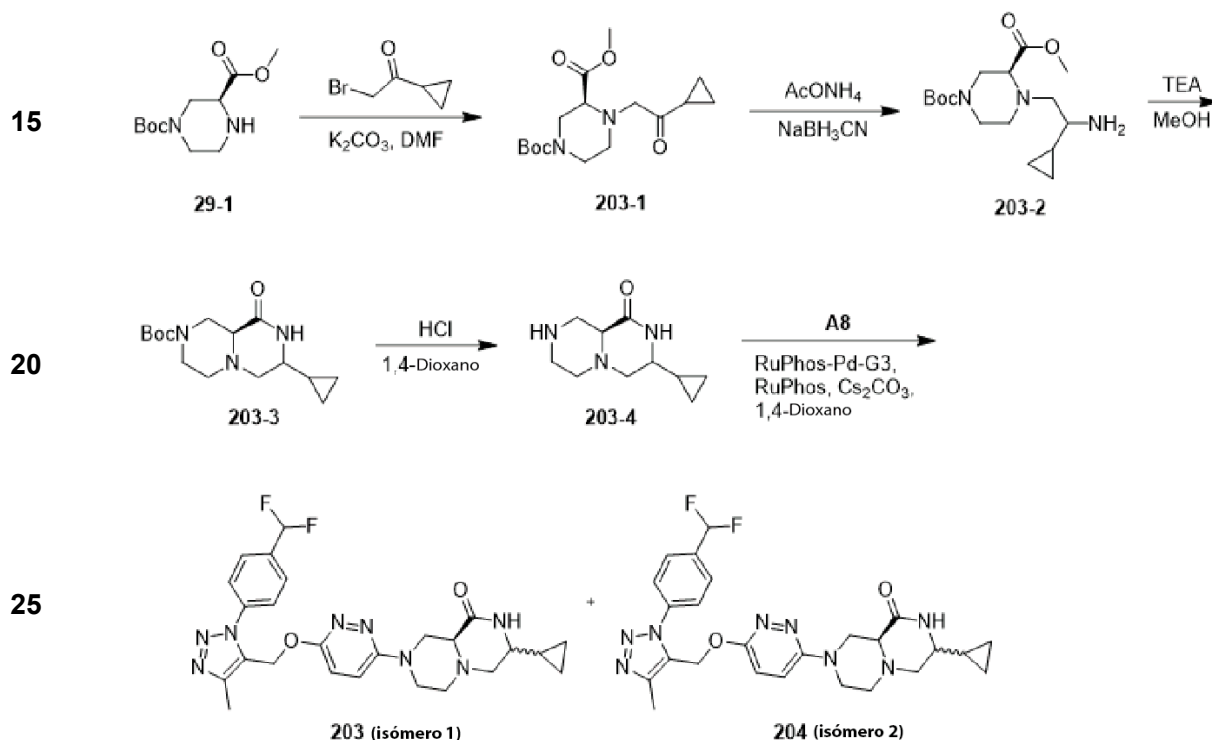
HPLC: columna cromatográfica: Gemini C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: 10 % a 50 % a 90 % / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 35°C).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 - 2.08 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).

Ejemplo 203 y Ejemplo 204

(9a*S*)-3-Ciclopropil-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**203**)

(9a*S*)-3-Ciclopropil-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**204**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 200, usando **29-1** y 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona como materias primas para obtener el producto del título.

Compuesto **203**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ = 511.2,

Tiempo de retención del análisis de HPLC R_t = 2.53 min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: Gemini C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: 10 % a 50 % a 90 % / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 35°C).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.00 - 2.77 (m, 3H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 1H), 0.50 - 0.40 (m, 1H), 0.39 - 0.28 (m, 2H), 0.24 - 0.10 (m, 1H).

Compuesto **203**:

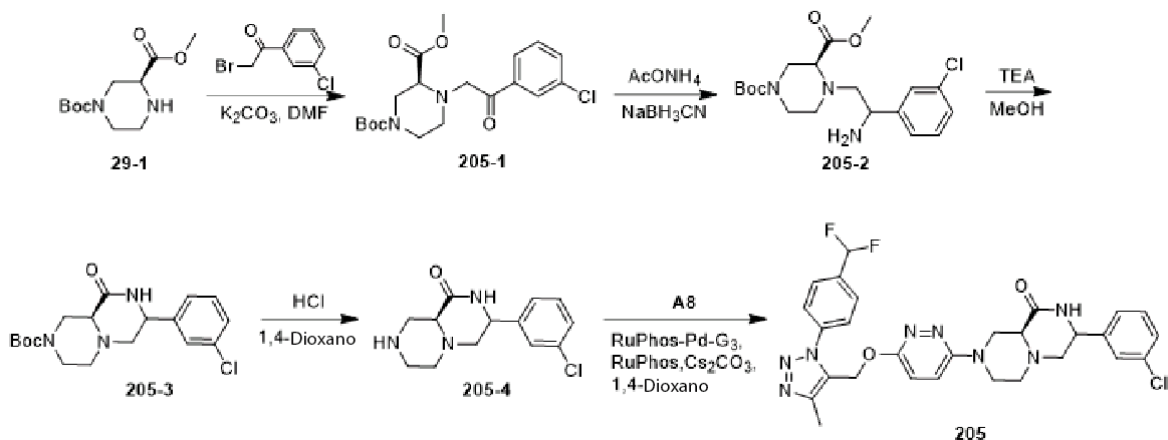
MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.2$,

Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.48$ min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: Gemini C18 3 * 50 mm 3 μm ; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: 10 % a 50 % a 90 % / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 35°C).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (m, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 55.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 0.78 - 0.59 (m, 1H), 0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.31 - 0.14 (m, 1H).

Ejemplo 205

(9a*S*)-3-(3-Clorofenil)-8-(6-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**205**)



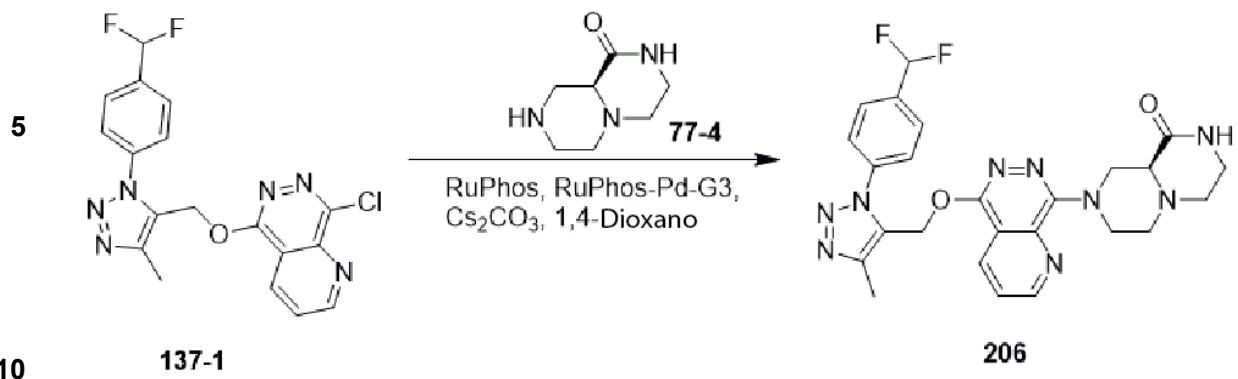
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **200**, usando **29-1** y 2-bromo-1-(3-clorofenil)etan-1-ona como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.2$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (s, 4H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.22 - 2.89 (m, 4H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 5H).

Ejemplo 206

(S)-8-(5-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**206**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos **137-1** y **77-4** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 522.2$.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.70 - 6.63 (m, 5H), 6.69 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.41 - 3.38 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 3.33 - 3.00 (m, 5H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

15

Ejemplo 207

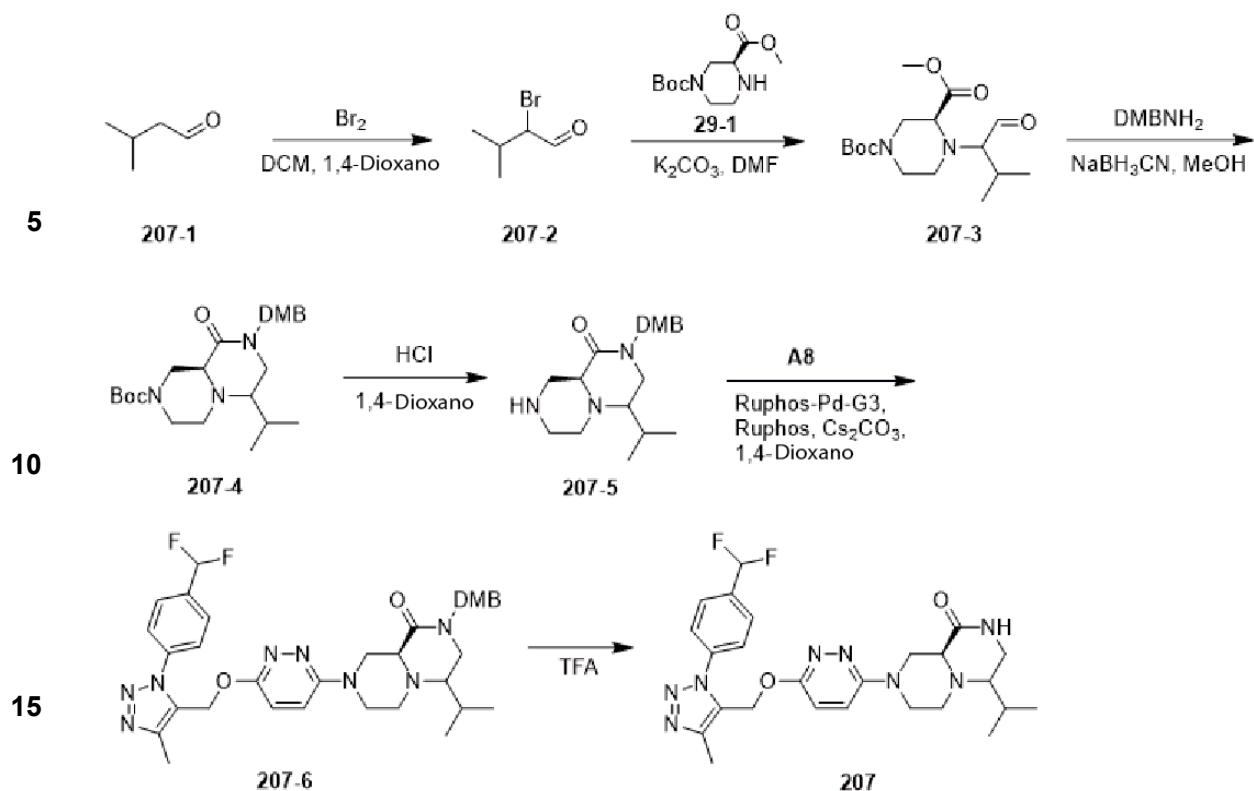
(9*aS*)-8-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**207**)

20

25

30

35



Paso 1: Síntesis de 2-bromo-3-metilbutanal (**207-2**)

20 El compuesto **207-1** (5 g, 58.05 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, entonces se adicionó bromo líquido (9.37 g, 58.6 mmol) a lo mismo a 0 °C, y la reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se usó directamente en el siguiente paso.

Pasos 2 a 4: Síntesis de (9a*S*)-2-(3,4-dimetilbencil)-4-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**207-5**)

25 La operación experimental fue como se describe en los pasos 1 a 3 en el ejemplo **200**, usando el compuesto **207-2** como materia prima para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 316.2$.

30 Paso 5: Síntesis de (9a*S*)-8-(6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-2-(3,4-dimetilbencil)-4-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**207-6**)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando los compuestos **207-5** y **A8** como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 631.3$.

35 Paso 6: Síntesis de (9a*S*)-8-(6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**207**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 6 en el ejemplo **193**, usando

el compuesto **207-6** como materia prima para obtener el producto del título.

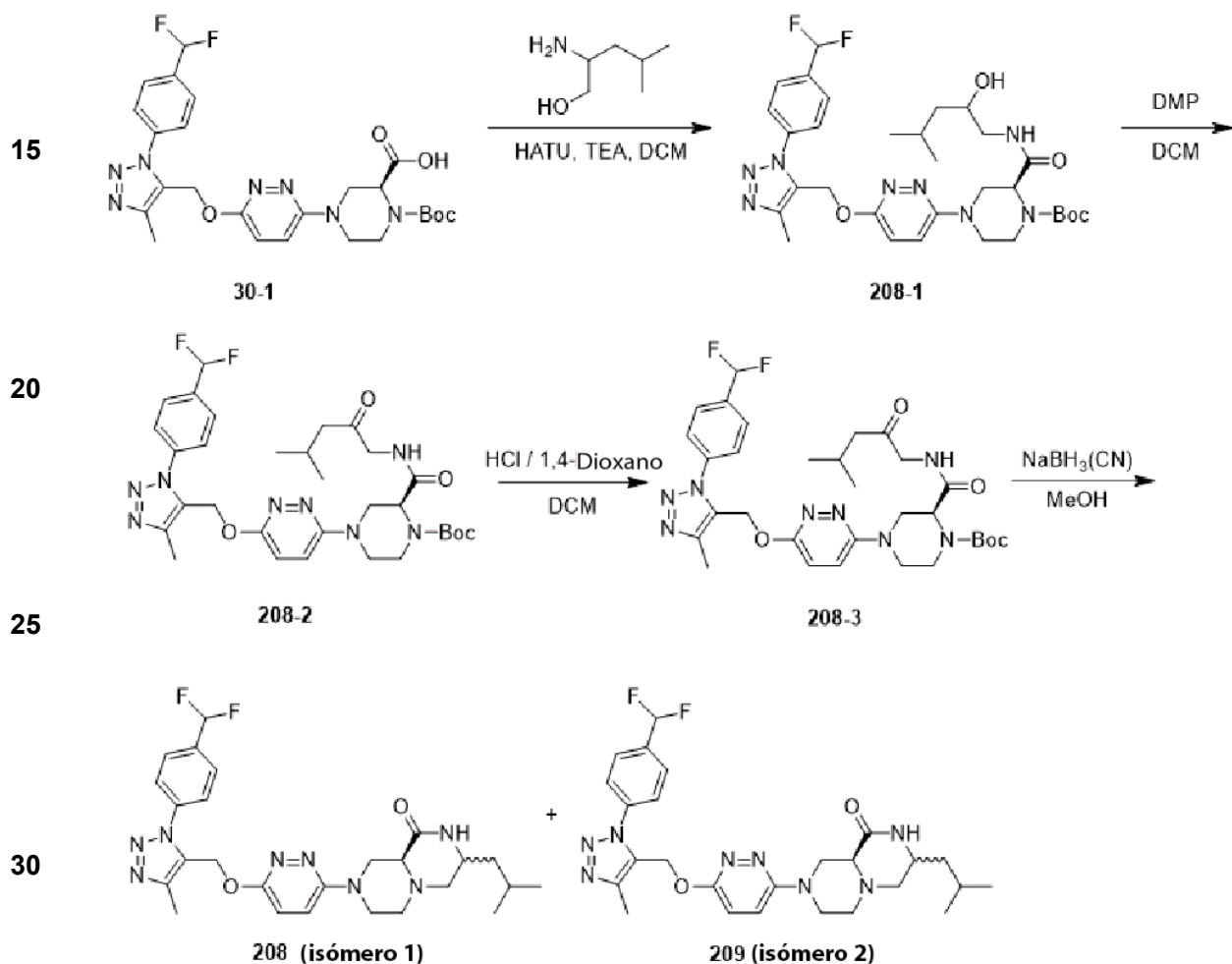
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 513.2$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (s, 5H), 7.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 6H).

Ejemplo 208 y Ejemplo 209

(9a*S*)-8-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-isobutilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**208**)

(9a*S*)-8-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-isobutilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**209**)



La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **197**, usando **30-1** y 2-amino-4-metilpentan-1-ol como materias primas para obtener el producto del título.

Compuesto **208**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 527.3$,

Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.70$ min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: Gemini C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: 10 % a 50 % a 90 % / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 35°C).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 0.93 (dd, $J = 6.2, 4.0$ Hz, 6H), 0.88 - 0.83 (m, 2H).

Compuesto **209**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 527.3$,

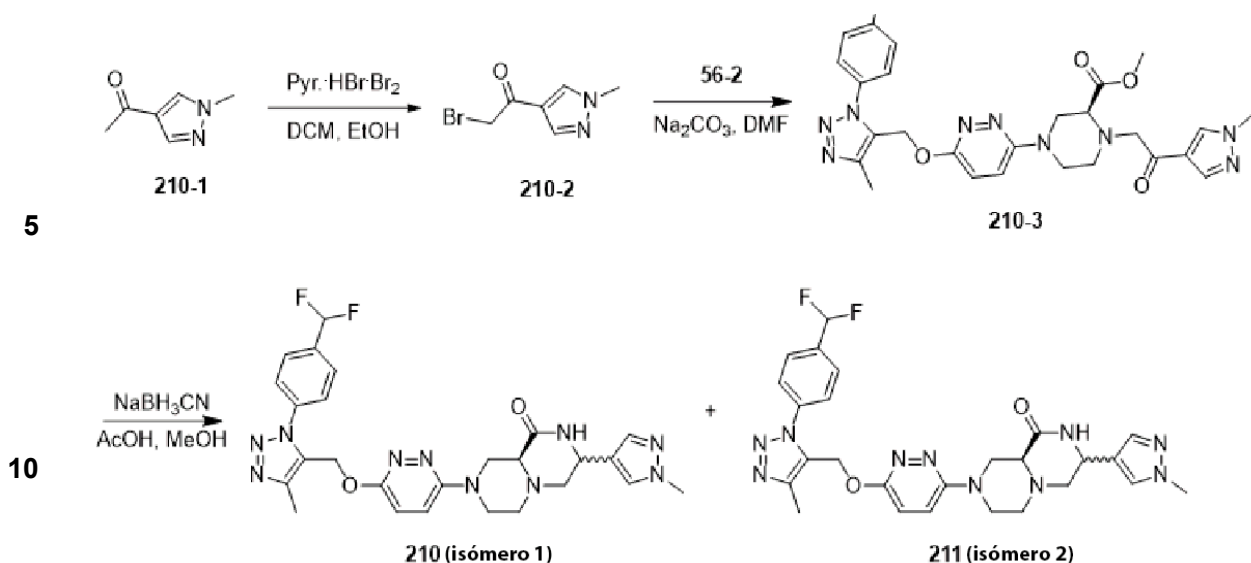
Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.78$ min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: Gemini C18 3 * 50 mm 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: 10 % a 50 % a 90 % / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 35°C).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.89 - 0.83 (m, 1H).

Ejemplo 210 y Ejemplo 211

(9a*S*)-8-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**210**)

(9a*S*)-8-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**211**)



Paso 1: Síntesis de 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ona (**210-2**)

El compuesto **210-1** (2 g, 16.1 mmol) se disolvió en un solvente mixto de diclorometano (16 ml) y etanol (4 ml) a temperatura ambiente, entonces se adicionó tribromuro de piridina (5.15 g, 16.1 mmol) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extinguió al adicionar solución de tiosulfato de sodio (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se recolectó y concentró a presión reducida para obtener el producto del título (2.73 g, sólido amarillo).

Paso 2: Síntesis de (*S*)-4-(6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-1-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxoetil)piperazin-2-carboxilato de metilo (**210-3**)

El compuesto **56-2** (950 mg, 2.07 mmol), **210-2** (0.50 g, 2.48 mmol) y carbonato de sodio (0.44 g, 4.14 mmol) se adicionaron a DMF (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (150 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (100 mg, producto crudo).

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 583.2$.

Paso 3: Síntesis de (9*aS*)-8-(6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**210**) y (9*aS*)-8-(6-(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)hexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**211**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en el ejemplo **197**, usando el compuesto **210-3** como reactivo para obtener el producto del título.

Compuesto **210**:

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 551.2$;

Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.35$ min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: NanoChrom C18 4.6 * 50 mm * 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: de 5% a 95% / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 40°C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 3H), 2.56 - 2.42 (m, 5H).

10 Compuesto **211**:

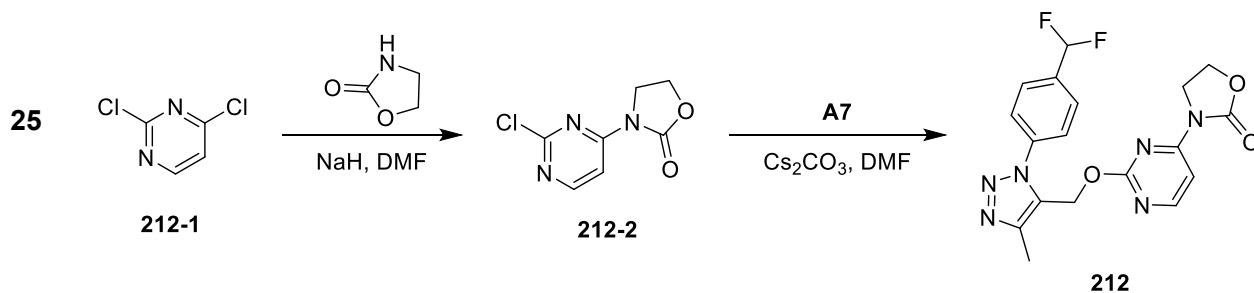
MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 551.2$;

Tiempo de retención del análisis de HPLC $R_t = 2.35$ min. (Condiciones de análisis de HPLC: columna cromatográfica: NanoChrom C18 4.6 * 50 mm * 3 μ m; fase móvil: A: agua (que contiene 0.04 % de TFA), B: acetonitrilo (que contiene 0.02 % de TFA); gradiente: de 5% a 95% / 5 min; tasa de flujo: 1.0 mL/min; temperatura de la columna: 40°C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H).

20 Ejemplo 212

3-(2-((1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (**212**)



Paso 1: Síntesis de 3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (**212-2**)

30

La operación experimental fue como se describe en el paso 6 en la síntesis del intermediario **A8**, usando el compuesto **212-1** y oxazolidin-2-ona como reactivos y DMF como solvente para obtener el producto del título.

Paso 2: Síntesis de 3-(2-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (**212**)

35

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en la síntesis del

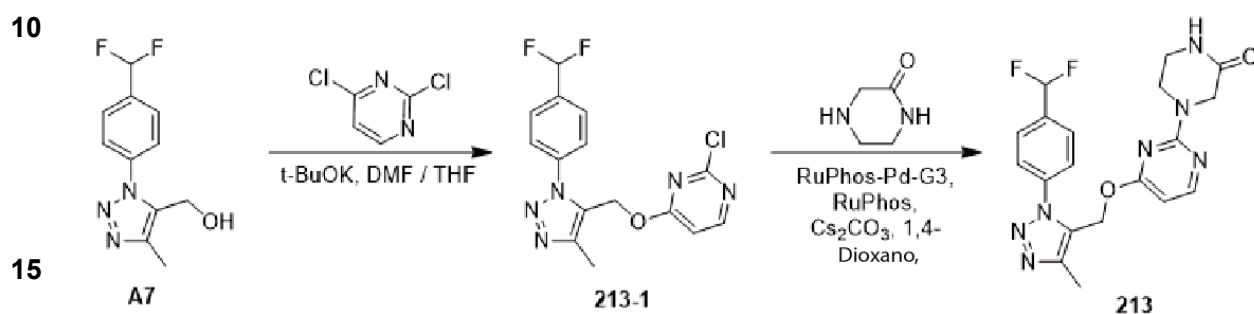
intermediario **J8**. Los compuestos **212-2** y **A7** se usaron como reactivos y se hicieron reaccionar a 100 °C para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 403.1$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 4H), 6.89 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

Ejemplo 213

4-(4-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirimidin-2-il)piperazin-2-ona (**213**)



Paso 1: 2-cloro-4-(1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirimidina (**213-1**)

El compuesto **A7** (200 mg, 0.84 mmol) se disolvió en THF (4 ml), se enfrió a -78 °C, entonces se adicionó *tert*-butoxido de potasio (112 mg, 0.84 mmol) a lo mismo y la mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas. Entonces se adicionó 2,4-dicloropirimidina (125 mg, 0.84 mmol) (1 ml de solución de DMF) a lo mismo, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y la reacción se extinguió al adicionar agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice rápida (diclorometano: metanol = 99:1 a 20:1) para obtener el producto del título (250 mg, sólido blanco).

Paso 2: Síntesis de 4-(4-((1-(4-(difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)pirimidin-2-il)piperazin-2-ona (**213**)

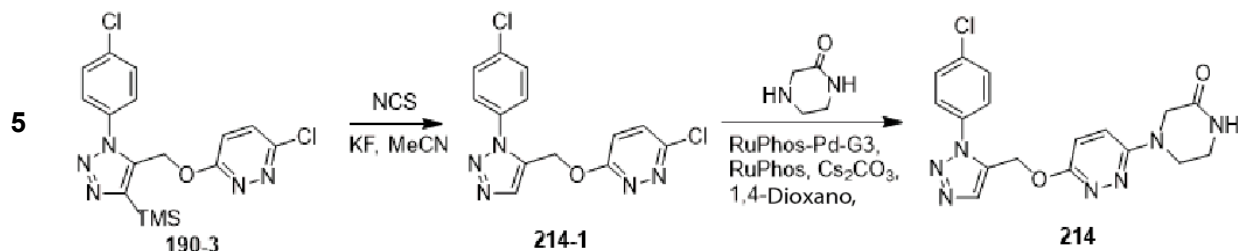
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando el compuesto **213-1** y 2-piperazinona como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 415.9$.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.88 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 214

4-(6-((1-(4-Clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**214**)



10 Paso 1: Síntesis de 3-cloro-6-(1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazina (**214-1**)

La operación experimental fue como se describe en el paso 4 en la síntesis del ejemplo **189**, usando el compuesto **190-3** como reactivo para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 321.8$.

15 Paso 2: Síntesis de 4-(6-((1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)piperazin-2-ona (**214**)

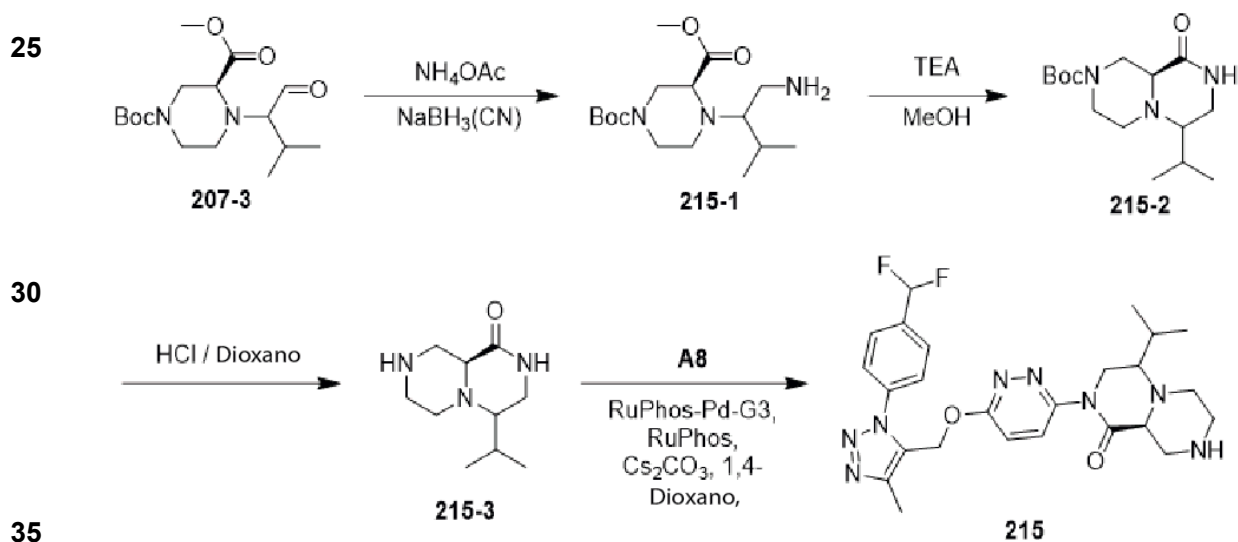
La operación experimental fue como se describe en el ejemplo **1**, usando el compuesto **214-1** y 2-piperazinona como materias primas para obtener el producto del título.

MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 385.9$.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H).

Ejemplo 215

(9*aS*)-2-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-isopropilhexahidro-2*H*-pirazino[1,2-*a*]pirazin-1(6*H*)-ona (**215**)



Pasos 1 a 3: Síntesis de (9aS)-4-isopropilhexahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona (215-3)

La operación experimental fue como se describe en los pasos 2 a 4 en la síntesis del ejemplo 200, usando el compuesto 207-3 como material inicial para obtener el producto del título.

5 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 198.2$.

Paso 2: (9aS)-2-(6-(1-(4-(Difluorometil)fenil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)piridazin-3-il)-4-isopropilhexahidro-2H-pirazino[1,2-a]pirazin-1(6H)-ona (215)

La operación experimental fue como se describe en el ejemplo 1, usando los compuestos 215-3 y A8 como materias primas para obtener el producto del título.

10 MS (ESI) m/z $[M+H]^+ = 513.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.07 – 4.03 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 3H), 2.85 – 2.67 (m, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.01 – 0.88 (m, 6H).

15 Método de experimento biológico:

Los resultados de investigaciones recientes han revelado que los receptores GABA_A median al menos dos modos de inhibición, la inhibición fásica y la inhibición tónica. Los receptores GABA_A en la sinapsis, debido a los potenciales de acción, provocan la liberación sincrónica de vesículas que contienen GABA en la sinapsis, dando por resultado un fuerte incremento en la concentración de GABA en la brecha sináptica en una escala milimolar, provocando de esta manera la activación sincrónica y la rápida desensibilización de los receptores GABA_A postsinápticos, formando inhibición fásica. Sin embargo, los receptores GABA_A ubicados fuera de la sinapsis están habitualmente en un entorno persistente de bajas concentraciones de GABA_A, que van desde decenas de nanomoles a unos pocos milimoles.

20 Los receptores GABA_A con alta afinidad por GABA se activan continuamente de forma asíncrona, formando una inhibición tónica. La inhibición fásica e inhibición tónica regulan conjuntamente la excitabilidad y señalización neuronales. (Farrant, M. *et al.*, *Nat Rev Neurosci*, **2005**, 6, 215-229). Yeung JY *et al.* divulgaron que es más probable que concentraciones bajas de GABA activen el receptor $\alpha 5$ -GABA_A (Yeung JY *et al.* *Mol Pharmacol*, **2003**, 63, 2-8). K. Y. Lee reportó que se detectaron corrientes de GABA_A de alta afinidad sostenidas activadas por bajas concentraciones de GABA en células DRG aisladas cultivadas durante 24 horas. (Lee, K. Y. *et al.*, *Neuroscience* **2012**, 208, 133-142). En 2013, I. Lecker *et al.* divulgaron que L-655,708, un agonista inverso de receptor $\alpha 5$ -GABA_A, inhibió de forma dependiente de la dosis la corriente inducida por bajas concentraciones de GABA (5, 50 y 500 nM). Cuando la concentración de

30 GABA se incrementó a 1 μM , la concentración más alta de L-655,708 solo pudo suprimir 15 % de la corriente. Cuando la concentración de GABA continuó incrementando, L-655,708 no tuvo

ningún efecto inhibitor en la corriente inducida por GABA. (Lecker, I. *et al.*, *British Journal of Anaesthesia*, **2013**, 110 (S1), i73-i81).

Ejemplo de efecto

I. Actividades de afinidad de compuestos de la presente divulgación en diferentes

5 subtipos de receptores GABA_A

La afinidad del compuesto por cada subtipo de receptor GABA_A se determinó al competir por la unión de ³H-flunitrazepam a células HEK293 que expresan de forma estable receptores $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ humanos.

10 Las células se suspendieron en amortiguador Tris-HCl 50 mM (pH = 7.4), se homogeneizaron 10 veces en hielo con un homogeneizador durante 20 segundos y se centrifugaron a 1000 g durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se recolectó y se repitieron los pasos anteriores. El sobrenadante se centrifugó a 4 °C (33800 g; Thermo, rotor: A27-8x50) durante 60 minutos, y el precipitado se resuspendió en amortiguador Tris (Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0.5 mM, glicerol al 10 %). Se midió la proteína (método BCA, Pierce) y
15 se prepararon alícuotas de 1 ml y se almacenaron a -80 °C.

El ensayo de unión competitiva de radioligandos se realizó en un sistema de 200 μ l (placa de 96 pozos) que contiene 100 μ l de membrana celular. La concentración de ³H-flunitrazepam fue 1 nM y la concentración del compuesto de prueba estuvo en el intervalo de 1×10^{-5} - 10^{-6} M. Flumazenil se usó como un control. Se adicionó 1 μ l de flumazenil 2 mM
20 (concentración final 10 μ M) al pozo de control de señal baja (control bajo, LC) y se adicionó 1 μ l de DMSO al pozo de control de señal alta (control alto, HC). La concentración final de la proteína de membrana diana fue 5 μ g/pozo. Todas las soluciones de almacenamiento de muestra de compuesto de prueba fueron 10 mM. El trabajo de la concentración de las muestras fue diluir todas las muestras a 0.2 mM con DMSO, seguido de diluciones de gradiente
25 en serie de 4 veces para un total de 8 gradientes de concentración. La placa de 96 pozos se selló con una película de sellado y entonces se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora. Al mismo tiempo, la placa de filtro GF/C se empapó en amortiguador de remojo (PEI al 0.3 %, almacenado a 4 °C) durante al menos 0.5 horas. Después de que se completó la incubación de unión, las células se recolectaron en una placa de filtro GF/C usando un
30 recolector de células. La placa se lavó cuatro veces con amortiguador de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, almacenado a 4 °C). Después de secar en un horno a 50 °C durante 1 hora, la parte inferior de la placa de filtro GF/C seca se selló. La radiactividad residual en la membrana de filtro se detectó usando conteo de centelleo líquido. Se adicionaron 50 μ l de fluido de centelleo a cada pozo, y la placa se selló. Las lecturas se tomaron usando un Microbeta2. Se
35 calculó la actividad inhibitora de la muestra de prueba en la unión de ³H-flunitrazepam a proteínas de membrana de receptor GABA_A, y la IC₅₀ de cada muestra de prueba se calculó por

ajuste de curva de efecto de dosis (software GraphPad Prism 5), y la K_i de la muestra se calculó a partir de la IC_{50} , evaluando de esta manera la capacidad de unión de la muestra a los diferentes subtipos de receptores $GABA_A$.

- Los resultados de ensayo representativos obtenidos por el método anterior para determinar la afinidad de unión de células HEK293 que expresan receptores $GABA_A$ humanos se muestran en la tabla a continuación.

Tabla 1 Afinidades de compuestos en receptores $\alpha 5-GABA_A$

	Ejemplo	$\alpha 5-GABA_A R$ K_i (nM)	Ejemplo	$\alpha 5-GABA_A R$ K_i (nM)	Ejemplo	$\alpha 5-GABA_A R$ K_i (nM)
10	1	1.98	74	23.62	148	2.50
	2	2.15	75	40.18	149	2.04
	3	1.28	76	2.87	150	2.35
	4	7.25	78	2.03	151	1.36
	5	0.96	79	32.50	152	1.65
15	6	0.91	80	0.82	153	1.89
	7	1.00	81	0.56	154	5.26
	8	0.89	82	0.63	155	5.39
	9	1.46	83	2.60	156	4.13
	10	14.39	84	0.60	157	3.53
20	11	0.58	85	2.24	158	4.31
	12	0.89	86	8.31	159	20.00
	13	2.20	87	3.46	160	6.21
	14	1.24	88	1.78	161	13.78
	17	4.32	90	0.75	162	2.58
25	18	2.13	91	1.13	163	26.36
	19	0.52	92	1.11	164	2.40
	20	1.97	93	3.14	167	1.08
	21	1.24	94	44.26	168	2.84
	22	2.69	95	0.67	169	1.11
30	23	3.73	96	1.34	170	2.30
	24	7.72	97	1.11	171	1.07
	25	24.42	98	1.53	172	0.67
	26	1.32	99	1.95	173	0.55
	27	3.65	100	1.54	174	1.39
35	28	4.31	101	1.15	175	2.63
	30	2.72	102	2.14	176	1.34

268

5	31	7.45	103	1.27	177	1.26
	32	2.94	104	1.77	178	17.21
	33	3.31	105	1.24	179	6.33
	34	7.08	106	7.39	180	1.19
	35	9.03	107	15.64	181	1.21
10	36	13.6	108	1.66	182	0.71
	37	12.3	109	1.53	183	1.37
	38	2.48	110	1.60	184	2.53
	39	1.59	111	0.93	185	0.96
	40	33.59	112	0.81	186	4.62
15	41	42.58	113	1.17	187	11.12
	42	115	114	2.82	188	40.64
	43	4.49	115	1.25	189	9.44
	44	2.31	116	1.66	190	1.96
	45	3.26	117	4.87	191	3.27
20	46	1.91	118	1.66	192	17.41
	47	1.10	120	27.17	193	1.45
	48	2.38	121	1.73	194	0.80
	49	6.50	122	2.46	195	0.54
	50	6.43	123	7.20	197	4.95
25	51	6.17	124	2.40	198	3.13
	52	1.10	126	40.10	199	3.17
	53	2.97	127	2.08	200	1.90
	54	2.55	128	22.51	201	1.74
	55	0.39	129	9.75	202	2.32
30	56	7.99	130	17.09	203	1.99
	57	0.27	131	1.34	204	2.31
	58	1.85	132	12.07	205	2.10
	59	3.97	134	1.50	206	0.64
	60	1.33	135	1.05	207	4.92
35	61	2.12	137	0.49	208	1.96
	62	1.18	138	2.11	209	2.04
	63	1.49	139	1.37	210	2.79
	64	1.45	140	1.41	211	2.02
	65	2.37	141	4.27	213	54.14
	66	4.07	142	1.80	214	49.21

5

68	0.84	143	1.89	215	36.08
69	0.90	144	1.63		
71	8.86	145	1.27		
72	0.46	146	4.44		
73	4.93	147	6.55		

Tabla 2 Afinidades de compuestos en diferentes subtipos de receptores GABA_A

10

15

20

25

Ejemplo	Ki (nM) $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3$	Ejemplo	Ki (nM) $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3$
2	145.15/19.80/28.61	76	832.47/301.30/173.32
5	58.11/12.88/16.78	78	246.25/45.88/28.43
6	59.81/15.87/14.14	80	161.01/22.68/15.99
7	122.03/26.20/17.02	95	6.23/-/-
8	80.49/22.22/16.99	103	52.79/40.11/10.26
19	15.84/10.39/7.34	116	65.22/50.13/22.73
21	36.73/41.75/21.83	122	265.91/149.47/67.35
22	87.01/38.62/-	127	399.84/23.68/36.71
23	21.95/13.55/-	129	911.41/167.75/195.30
24	19.26/16.98/-	148	444.65/116.90/56.16
26	47.78/45.39/23.36	155	389.04/230.77/68.70
27	332.75/106.94/134.61	169	73.50/27.20/26.27
43	149.37/72.66/18.51	173	80.61/16.78/14.09
54	293.76/71.57/49.76	181	139.92/64.21/44.65
55	177.56/56.37/27.52	204	158.32/70.06/50.26
56	-/329.71/-		
61	126.25/26.02/13.14		
68	56.91/17.11/14.01		

Nota: “-” significa que la prueba experimental no se llevó a cabo.

30

35

Se puede ver a partir de la tabla 1 y tabla 2 que los valores de Ki de los compuestos de la presente divulgación que reemplazaron ³H-flunitrazepam del receptor $\alpha 5$ -GABA_A humano fueron 100 nM o menos, y la Ki de los compuestos más preferidos fue < 10 nM, que indica que los compuestos de la presente divulgación tienen buenas afinidades por el receptor $\alpha 5$ -GABA_A. En un ejemplo preferido, el compuesto de la presente divulgación es selectivo en su afinidad por diferentes subtipos de receptores GABA_A, y se puede unir selectivamente a la subunidad $\alpha 5$ mejor que los receptores de la subunidad $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ -GABA_A, especialmente, con alta selectividad por la subunidad $\alpha 5$ -GABA_A.

II. Actividad de agonista inverso de compuestos de la presente divulgación en receptores $\alpha 5$ -GABA_A

Los inventores usaron métodos electrofisiológicos para determinar la eficacia de agonista inverso de los fármacos que se van a probar en el receptor $\alpha 5$ -GABA_A. Los métodos detallados son como sigue:

Se coexpresaron diferentes subunidades del receptor GABA_A en la línea de células HEK293 para construir un receptor GABA_A completamente funcional. Las subunidades α , β y γ son esenciales para formar un receptor GABA_A funcional completo. En este ejemplo, la presente divulgación había establecido el siguiente modelo de célula: subunidad $\alpha 5$ (ver No. de acceso GenBank: NM_000810.3 para secuencias de proteínas), subunidad $\beta 3$ (ver No. de acceso GenBank: NM_000814.5 para secuencias de proteínas), y subunidad $\gamma 2$ (ver No. de acceso GenBank: NM_000816.3 para las secuencias de proteínas) se coexpresaron en la línea de células HEK293, seguido del examen de la línea de células transfectadas de forma estable monoclonales. Esta línea de células expresó un receptor $\alpha 5$ -GABA_A completamente funcional.

La línea de células HEK293 transfectada de forma estable monoclonal que expresa el receptor $\alpha 5$ -GABA_A se cultivó en placas de cultivo de 10 cm y se pasó cuando las células crecieron hasta 80 % a 90 % de confluencia. Durante el pasaje, el medio de cultivo se aspiró primero, entonces se adicionaron 3 ml de sal amortiguadora de fosfato de DPBS (Gibco™) a las placas de cultivo, y las placas de cultivo se agitaron ligeramente, y se aspiró DPBS. Se adicionó 1 ml de tripsina (TrypLE Express, Gibco™) a lo mismo, y las células se digirieron a 37 °C durante 1–2 minutos. Entonces se adicionaron 3 ml de medio completo (DMEM + FBS al 10 % (Gibco™)) y las células en el fondo de las placas de cultivo se dispersaron. La suspensión de células se transfirió a un tubo centrífugo de 15 ml (Corning) y entonces se centrifugó a 200 g durante 3 minutos. El sobrenadante se desechó, se adicionaron 4 ml de medio completo y las células se soplaron suavemente y se resuspendieron para uso. Si se realizó el pasaje de células, la suspensión de células se diluyó a una relación de 1:5 o 1:10. Si se prepararon células para la detección electrofisiológica, la suspensión de células se diluyó en una relación de 1:12, entonces se adicionó a una placa de 24 pozos (Corning™) en la cual se colocaron portaobjetos de vidrio y se pretrataron con Poli-D-Lisina, y el experimento se llevó a cabo después de que las células se adhirieron a la pared. Las células usadas para la electrofisiología se cultivaron no más de 48 horas.

Ajuste de concentración de fármaco: La concentración final de fármaco usada en el examen de fármacos fue 100 nM y la concentración de GABA fue 0.05 μ M. La técnica de pinzamiento zonal de células completas se usó en ensayos electrofisiológicos, que pueden referirse a la literatura (I. Lecker, Y. Yin, D. S. Wang and B. A. Orser, *British Journal of Anaesthesia*, 2013, 110 (S1), i73-i81) Las composiciones de la solución extracelular para el

ensayo de electrofisiología fueron como sigue: NaCl 150 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2.5 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM (pH 7.4); la formulación del fluido interno de electrodo para uso electrofisiológico fue la siguiente: CsCl 140 mM, EGTA 11 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, MgATP 4 mM y TEA 2 mM (pH 7.3). La adquisición de señal usó un

5 amplificador EPC-10 y el software PatchMaster (HEKA) o el amplificador Axon700B y el software Clampex (AXON). El electrodo de registro se extrajo del vidrio de borosilicato y la resistencia del electrodo fue de 4 a 6 MΩ. Se usó el sistema ALA-VC-8PG™ para la aplicación de fármacos. La célula individual que creció de forma independiente se seleccionó para registro. Durante el registro, el potencial de membrana celular se fijó a -60 mV. Durante el experimento,

10 se aplicó una solución extracelular fuera de las células durante aproximadamente 20 segundos. Cuando la línea de base alcanzó un estado estable, la solución extracelular se cambió a la solución de GABA para inducir una corriente de entrada. Después de aproximadamente 20 a 40 segundos hasta que la corriente fue estable, la solución se cambió a una solución de fármaco correspondiente para detectar el efecto del fármaco. Por último, la solución se cambió a la

15 solución extracelular, y el experimento se terminó cuando la línea de base volvió al nivel anterior a la aplicación de fármaco. Solo los datos con una línea de base de menos de -120 pA que se pueden recuperar después de la administración se analizarían posteriormente. GABA se diluyó a una concentración final de 0.05 μM en la solución extracelular. Entonces, los fármacos se diluyeron a la concentración deseada en solución extracelular que contiene GABA.

20 Los resultados experimentales se analizaron con el software PatchMaster. Durante el análisis, se midieron la corriente de fuga (I_{fuga}), corriente de GABA antes de la aplicación de fármaco (I_{pre}) y corriente de GABA después de la aplicación de fármaco (I_{post}), respectivamente. Los efectos de los fármacos se calcularon por la siguiente ecuación: eficacia de agonista inverso (%) = $100 - 100 * (I_{post} - I_{fuga}) / (I_{pre} - I_{fuga})$.

25 Resultados de examen de compuestos:

Tabla 3: Actividades agonistas inversas de compuestos en receptores α5-GABA_A

	Ejemplo	% de eficacia de agonista inverso de compuesto	Ejemplo	% de eficacia de agonista inverso de compuesto	Ejemplo	% de eficacia de agonista inverso de compuesto
30	2	-58.80	62	-44.63	139	-46.39
	3	-40.84	64	-41.09	141	-47.21
	5	-54.51	65	-56.07	143	-52.49
	6	-42.47	66	-52.73	145	-69.01
	8	-40.43	67	-50.08	146	-56.48
35	11	-49.06	68	-50.49	147	-54.53
	13	-43.30	69	-55.08	148	-42.64

5	14	-45.70	73	-41.33	154	-46.60
	18	-51.45	76	-45.26	155	-42.26
	19	-53.70	78	-43.69	156	-44.27
	20	-51.17	80	-54.75	157	-44.23
	21	-49.31	90	-49.23	159	-49.85
10	22	-48.41	92	-49.69	160	-42.69
	23	-44.13	95	-51.93	162	-47.67
	26	-50.32	96	-46.45	163	-43.60
	27	-59.15	97	-49.24	168	-42.41
	28	-47.71	98	-53.71	169	-40.48
15	30	-41.91	99	-48.03	171	-41.95
	34	-42.19	100	-54.63	173	-50.80
	35	-52.82	101	-43.87	178	-49.74
	36	-49.04	103	-49.60	180	-40.28
	37	-50.57	104	-49.94	181	-51.22
20	43	-52.17	107	-49.16	189	-42.14
	44	-49.65	108	-52.24	197	-52.39
	45	-50.82	110	-47.51	198	-48.25
	46	-41.83	114	-51.28	199	-60.16
	50	-41.47	116	-48.44	200	-60.15
25	52	-45.89	122	-48.70	201	-53.89
	54	-50.85	124	-48.41	203	-50.78
	55	-51.63	127	-54.99	204	-68.71
	56	-53.38	128	-53.87	207	-51.93
	57	-52.02	129	-56.34	208	-55.85
	58	-45.95	130	-56.99	209	-52.08
	59	-44.87	131	-47.57	210	-47.63
	60	-47.16	132	-53.24		
	61	-49.03	134	-45.74		

30 Se puede ver a partir de la tabla 3 que los compuestos de la presente divulgación tienen una fuerte actividad agonista inversa en los receptores $\alpha 5$ -GABA_A. En particular, cuando la posición apropiada en la estructura del compuesto contiene un grupo amida, el compuesto exhibe mejor actividad agonista inversa del receptor $\alpha 5$ -GABA_A, tal como el ejemplo 2.

III. Estudio de permeabilidad de compuestos de la presente divulgación

35 La permeabilidad cerebral de los compuestos se valoró al medir el flujo de salida del

compuesto en células de riñón canino Madin-Darby-II (MDCKII) transfectadas con el gen MDR1 humano (*Drug metabolism and disposition*, **2008**, 36(2), 268-275).

El coeficiente de permeabilidad aparente, Papp, del compuesto se calculó el medir (pH 7.4, 37 °C) su permeabilidad de apical a basal (A-B) y de basal a apical (B-A) a través de una monocapa de células MDCKII-MDR1. La permeabilidad A-B representó la absorción del fármaco desde la sangre al cerebro, y la permeabilidad B-A representó el eflujo del fármaco desde el cerebro hacia la sangre mediante la penetración pasiva, así como los mecanismos de transporte activo. El mecanismo de transporte activo se midió por transportadores de captación y eflujo expresados en células MDCKII-MDR1, principalmente por P-gp MDR1 de humano sobreexpresado. La misma o similar permeabilidad del compuesto en las dos direcciones de transporte indicó permeación pasiva; la permeabilidad de B-A fue mayor que la permeabilidad de A-B, que indica que el eflujo mediado por P-gp se implicó en el eflujo del compuesto, relación de eflujo (ER) = Papp (B-A) / Papp (A-B). Cuanto mayor es la relación de eflujo, más obvio es el efecto de eflujo, que indica que es menos probable que el compuesto penetre en la barrera hematoencefálica (BBB).

Las células MDCKII-MDR1 se sembraron en la membrana microporosa de policarbonato de TranswellTM a una densidad de $(0.85 \text{ a } 5.0) \times 10^6/\text{cm}^2$, y se usaron para experimentos cuando las células alcanzaron la confluencia completa (3 a 5 d). Los compuestos se disolvieron en solventes apropiados (tal como DMSO, solución madre 1 a 20 mM), y la solución madre se diluyó con amortiguador HBSS (NaCl 137 mM, KCl 5.4 mM, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.6 mM, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mM, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.3 mM, KH_2PO_4 0.4 mM, glucosa 5.6 mM, CaCl_2 1.3 mM, NaHCO_3 4.2 mM) para preparar una solución de transporte (concentración del compuesto: 0.1 a 300 μM , concentración de DMSO < 0.5 %), que se colocó en el lado apical o basal de la membrana monocapa con amortiguador HBSS en el otro lado. Al principio y al final del experimento, las muestras se recolectaron del lado de solución de transporte. Después de la incubación durante un cierto período de tiempo (1.5 horas), también se recolectaron muestras del lado del amortiguador, y la concentración se determinó por HPLC-MS/MS o conteo de centelleo.

Tabla 4: Permeabilidad MDCKII-MDR1 de compuestos

Ejemplo	Papp (A-B) ($\times 10^{-6} \text{ cm/s}$)	Relación de eflujo (ER)
2	5.56	5.75
6	4.16	7.52
43	5.75	6.32
54	3.03	10.65

274

5	55	3.76	9.85
	58	7.37	7.38
	60	9.04	6.53
	64	3.65	13.69
	69	7.50	7.66
10	76	3.74	5.26
	78	5.29	8.42
	95	2.03	20.12
	96	21.50	3.07
	98	11.42	5.95
15	99	7.40	5.23
	100	3.14	11.94
	101	3.23	10.55
	110	10.28	6.34
	124	10.70	5.95
20	130	5.35	8.29
	143	3.15	15.63
	145	9.90	6.05
	154	2.60	10.27
	163	3.72	12.17
25	173	9.18	5.40
	197	7.50	7.37
	198	11.45	5.04
	199	15.07	6.18
	207	7.59	8.33
30	208	13.69	5.47

Como se puede ver en la tabla 4, los compuestos de la presente divulgación tienen una buena permeabilidad de Papp (A-B); al mismo tiempo, los compuestos tienen una alta relación de eflujo ($ER > 5$), que indica que el eflujo mediado por P-gp de los compuestos es obvio, y los compuestos no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y entran en el tejido cerebral.

Se sugiere que los compuestos de la presente divulgación se pueden unir selectivamente a

receptores $\alpha 5$ -GABA_A en el sistema nervioso periférico y ejercer efectos analgésicos en diferentes tipos de dolor.

IV. Experimento farmacocinético en ratas

La concentración plasmática máxima (C_{máx}) en el experimento farmacocinético de rata se usó para evaluar la absorción de los compuestos en rata *in vivo*. El compuesto experimental se disolvió y entonces se administró de manera oral por sonda (p.o.) a ratas SD macho. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración del fármaco, y se recolectó sangre mediante venopunción a 0.25, 0.5, 1, 2, 4 y 7 horas después de la dosis. Se recolectaron aproximadamente 100 μ l de sangre para cada muestra; al mismo tiempo, se tomó todo el cerebro y se homogeneizó con 3 veces la cantidad de PBS para el análisis. Se usó el método LM-MS/MS para determinar las concentraciones de fármaco en plasma y tejido cerebral, y se calculó la proporción de compuestos que ingresan al cerebro (B/P) con base en el AUC del compuesto. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando Phoenix WinNonlin 7.0. El vehículo de administración fue solución acuosa de CMC-Na al 5 %.

Tabla 5: Concentración plasmática máxima (C_{máx}) de compuestos en farmacocinética de rata

	Ejemplo	Dosis de administración (mg/kg)	C _{máx} (ng/mL)
	2	3	560
	6	3	1510
20	14	3	2700
	21	1	576
	26	1	637
	43	3	1080
	54	3	1750
25	55	3	1620
	56	3	2050
	60	3	455
	76	3	443
	101	2	426
	104	3	3890
30	108	3	1780
	124	3	1730
	155	3	3017
	169	3	3176
	173	3	1240
35	181	3	2670

197	3	965
198	3	1100
Ejemplo 2 en WO2020016443	3	169
Ejemplo 3 en WO2020016443	3	469

5

Tabla 6: Proporción de compuestos que ingresan al cerebro (B/P) en la farmacocinética de rata

10

15

20

25

30

35

Ejemplo	Dosis de administración (mg/kg)	B/P
2	3	0%
6	3	0.15%
14	3	1.35%
21	1	4.50%
26	1	3.36%
43	3	0.17%
54	3	0.16%
55	3	0.25%
56	3	2.61%
60	3	0%
76	3	0.50%
101	2	0%
104	3	0.95%
108	3	2.08%
124	3	0.82%
155	3	1.66%
169	3	3.81%
173	3	1.31%
181	3	0.99%
197	3	0.01%
198	3	1.32%
Ejemplo 3 en WO2020016443	3	43.3%

Como se puede ver en la tabla 5, en el experimento farmacocinético de rata, en comparación con los ejemplos 2 y 3 en WO2020016443, los compuestos de la presente divulgación tienen una mayor concentración plasmática máxima (C_{máx}) en la dosis de administración, que indica que los compuestos tienen buena absorción. Al mismo tiempo, se puede ver en la tabla 6 que la proporción de los compuestos que ingresan al cerebro es baja (B/P < 5 %), que sugiere que los compuestos pueden unirse y funcionar en el receptor α 5-

GABA_A en el sistema nervioso periférico para ejercer efectos analgésicos en diferentes tipos de dolor, pero tienen pocos efectos secundarios en el sistema nervioso central debido a la baja permeabilidad de barrera hematoencefálica (BBB).

5

10

15

20

25

30

35