

MEMORIA DESCRIPTIVA

INHIBIDOR DEL INFLAMOSOMA NLRP3 Y USO DEL MISMO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica los beneficios y las prioridades de la solicitud de patente china núm. 202210015181.X presentada el 7 de enero de 2022, la solicitud de patente china núm. 202210015699.3 presentada el 7 de enero de 2022, la solicitud de patente china núm. 202210563248.3 presentada el 20 de mayo de 2022, la solicitud de patente china núm. 202210895164.X presentada el 26 de julio de 2022 y la solicitud de patente china núm. 202211093807.5 presentada el 8 de septiembre de 2022, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención pertenece al campo técnico de los medicamentos y se relaciona en particular con un inhibidor del inflamosoma NLRP3 y el uso del mismo.

ANTECEDENTES

La proteína 3 del receptor tipo NOD (dominio de oligomerización y unión a nucleótidos) (NLRP3) pertenece a la familia de receptores tipo NOD (NLR) y también se conoce como “proteína 3 que contiene el dominio de pirina”. La NLRP3 contiene tres módulos que son los siguientes: un dominio de pirina (PYD), un dominio de sitio de unión a nucleótidos (NBD) y una repetición rica en leucina (LRR). Al recibir un estímulo de una señal estéril de riesgo inflamatorio, la NLRP3 interactúa con una proteína adaptadora tipo mancha asociada a la apoptosis que contiene una CARD (ASC) y una procaspasa 1 para formar un inflamosoma NLRP3. La activación del inflamosoma NLRP3 da como resultado la liberación de interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 18 (IL-18).

La activación del inflamosoma NLRP3 habitualmente requiere dos pasos. El primer paso implica una señal de cebado, donde los receptores tipo Toll reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones moleculares asociados a daños (DAMP), que a su vez transmiten una señal a las células para mediar la activación de la vía de señalización de NF- κ B, aumentando así los niveles de transcripción de los componentes asociados al inflamosoma NLRP3, incluidas las moléculas NLRP3 inactiva y pro-IL-1 β . El segundo paso implica una señal de activación; después de que un receptor P2X7 y otros similares reciben la estimulación de una señal de ATP, nigericina y otras similares, los monómeros de NLRP3 se oligomerizan para formar un oligómero de NLRP3, y después se reclutan ASC y procaspasa 1, formando así un complejo de inflamosoma NLRP3 mediante ensamblaje. Esto desencadena la conversión de procaspasa 1 en caspasa 1 y también la producción y secreción de IL-1 β e IL-18 maduras.

La activación del inflamosoma NLRP3 se asocia con diversas enfermedades, por ejemplo, síndromes febriles autoinflamatorios, como los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), anemia de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), gota, pseudogota (condrocalcinosis), diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas (p. ej., nefropatía o retinopatía), trastornos relacionados con la neuroinflamación (p. ej., esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedad neurodegenerativa o enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (p. ej., hipertensión), hidradenitis supurativa, alteraciones en la cicatrización de heridas y la formación de cicatrices, y cáncer (p. ej., cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, tumores mieloproliferativos, leucemia, síndrome mielodisplásico [MDS] o mielofibrosis). La mayoría de los métodos de tratamiento incluye el tratamiento sintomático, la ralentización de la progresión de las enfermedades/los trastornos y cirugías, como última opción de tratamiento.

Actualmente, dado que las variedades de inhibidores del inflamosoma NLRP3 son pocas, existe la necesidad en la clínica de desarrollar un inhibidor de inflamosoma NLRP3 con una actividad relativamente alta y una mejor quimiomodulable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

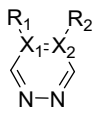
La presente invención estudia el siguiente compuesto o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y descubre que el compuesto, o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad biológica relativamente alta sobre un inflamosoma NLRP3 y un importante valor de desarrollo clínico para el tratamiento de enfermedades asociadas al inflamosoma NLRP3.

Para lograr el objetivo mencionado anteriormente, la presente invención proporciona las siguientes soluciones:

Se proporciona un compuesto de fórmula general (A) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(A)



en donde, W se selecciona de $\begin{matrix} R_1 & R_2 \\ X_1 & X_2 \\ \diagdown & \diagup \\ N & N \end{matrix}$;

X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente de C o N;

R_1 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, -N(alquilo C_{1-6})₂ y -S-alquilo C_{1-6} o está ausente;

R_2 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, -N(alquilo C_{1-6})₂ y -S-alquilo C_{1-6} o está ausente;

R_1 y R_2 están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

o

R_1 y R_2 , junto con el átomo de C o N al que están unidos, forman un anillo A de 5-12 miembros, en donde el anillo A de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂;

R_3 se selecciona de -(alqueno C_{1-6})₀₋₂-NR₄R₅, -(alqueno C_{1-6})₀₋₂-NR₄-COR₅, -(alqueno C_{1-6})₀₋₂-CO-NR₄-R₅ y -(alqueno C_{1-6})₀₋₂-NR₄-alqueno C_{1-6} -R₅;

R_4 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_5 se selecciona de heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros; R_5 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquencilcarbonilo C_{2-6} , sulfonilo y alquylcarbonilo C_{1-6} ;

cuando R_5 está sustituido,

los sustituyentes en R_5 , que son alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclilo de 3-6 miembros, carboxilo y alquilsulfonilo C_{1-6} ;

Y se selecciona de arilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterociclilo de 3-14 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros;

(1) cuando X_1 y X_2 se seleccionan cada uno de C,

Y está sustituido con alqueno C_{2-6} y alqueno C_{2-6} y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} y sulfonilo;

(2) cuando uno cualquiera o ambos de X_1 y X_2 se seleccionan de N,

Y está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , sulfonilo, -N(alquilo C_{1-6})₂ y -S-alquilo C_{1-6} ;

en (1) y (2) mencionados anteriormente, cuando Y está sustituido,

los sustituyentes en Y, que son alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con

1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3-6 miembros;

los sustituyentes en Y, que son alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con hidroxilo, cicloalquilo de 3-6 miembros no sustituido o sustituido con hidroxilo y alquilo C₁₋₆ halogenado.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona además un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

R₁ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

R₂ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

R₁ y R₂ están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

o

R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A de 5-12 miembros, en donde el anillo A de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R₃ se selecciona de -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄R₅, -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄-COR₅, -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-CO-NR₄-R₅ y -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄-alqueno C₁₋₆-R₅;

R₄ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₅ se selecciona de heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros; R₅ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquencilcarbonilo C₂₋₆, sulfonilo y alquilcarbonilo C₁₋₆;

Y se selecciona de arilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterociclilo de 3-14 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, e Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y sulfonilo;

cuando R₅ está sustituido,

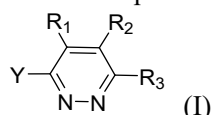
los sustituyentes en R₅, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros y alquilsulfonilo C₁₋₆;

cuando Y está sustituido,

los sustituyentes en Y, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3-6 miembros;

los sustituyentes en Y, que son alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros y alquilo C₁₋₆ halogenado.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

R₁ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆

halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

R₂ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

R₁ y R₂ están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

o

R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A de 5-12 miembros, en donde el anillo A de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R₃ se selecciona de -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄R₅, -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄-COR₅ y -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-CO-NR₄-R₅;

R₄ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₅ se selecciona de heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros; R₅ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquencilcarbonilo C₂₋₆, sulfonilo y alquylcarbonilo C₁₋₆;

Y se selecciona de arilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterociclilo de 3-14 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, e Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquylcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y sulfonilo;

cuando R₅ está sustituido,

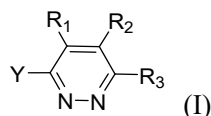
los sustituyentes en R₅, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3-6 miembros;

cuando Y está sustituido,

los sustituyentes en Y, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3-6 miembros;

los sustituyentes en Y, que son alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, no están sustituidos.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

R₁ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

R₂ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

R₁ y R₂ están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros;

o

R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo A de 5-12 miembros, en donde el anillo A de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

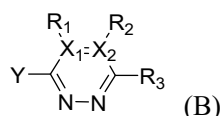
R₃ se selecciona de -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄R₅, -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-NR₄-COR₅ y -(alqueno C₁₋₆)₀₋₂-CO-NR₄-R₅;

R₄ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R₅ se selecciona de heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros; R₅ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquenilcarbonilo C₂₋₆, sulfonilo y alquilcarbonilo C₁₋₆;

Y se selecciona de arilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterociclilo de 3-14 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, e Y está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y sulfonilo;

cuando R₅ e Y están sustituidos, los sustituyentes, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3-6 miembros.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona además el compuesto o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura que se muestra como fórmula general (B):



R₁ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -S-alquilo C₁₋₆ o está ausente;

R₂ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -S-alquilo C₁₋₆ o está ausente;

R₁ y R₂ están, cada uno, opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros; uno cualquiera o ambos de X₁ y X₂ se seleccionan de N;

Y está sustituido con hidroxilo y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, sulfonilo, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -S-alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 3-8 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros; Y está sustituido con alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y sulfonilo;

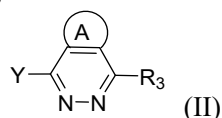
cuando Y está sustituido, los sustituyentes en Y, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo y alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -NH-R₅, y R₅ es heterociclilo de 3-7 miembros sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de cicloalquilo de 5-12 miembros, cicloalquenilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, arilo y heteroarilo de 5-12 miembros.

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de cicloalquilo de 5-8 miembros, cicloalquenilo de 5-8 miembros, heterociclilo de 5-8 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-8 miembros.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura que se muestra como fórmula general (II) o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde,

el anillo A se selecciona de cicloalquenilo de 5-7 miembros, cicloalquilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-7 miembros; el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆

halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5-7 miembros; el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y un anillo saturado de 5-6 miembros.

En algunas realizaciones, el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

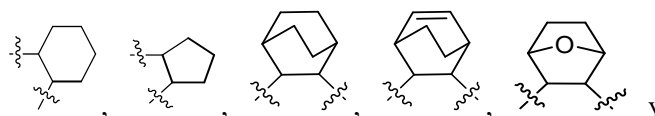
En algunas realizaciones, el anillo A no está sustituido.

En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

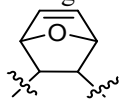
En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de ciano, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

En algunas realizaciones, el anillo A está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciano, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

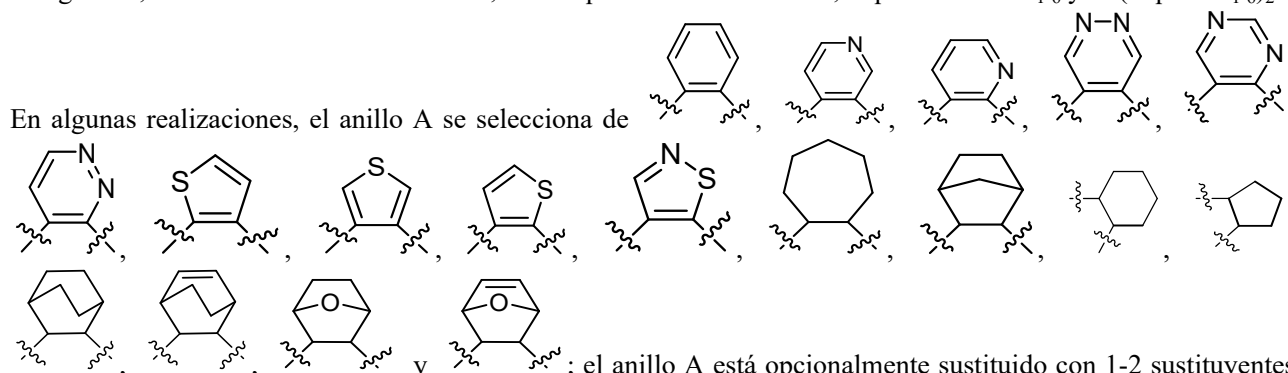
En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y un anillo saturado de 5-6 miembros, y el anillo A no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de ciano, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.



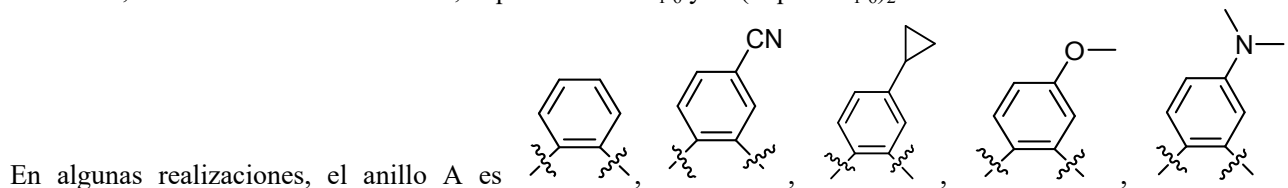
En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona de



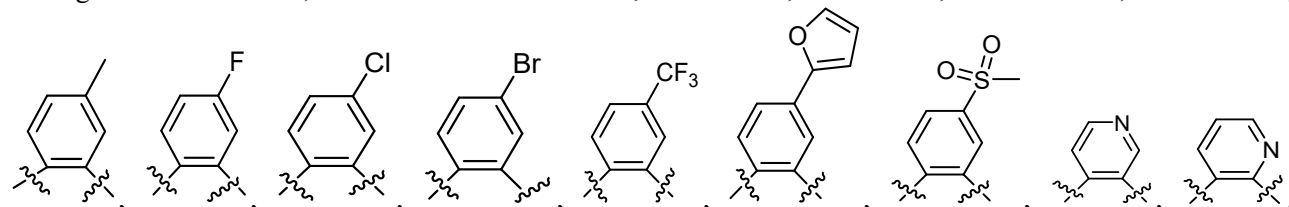
; el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

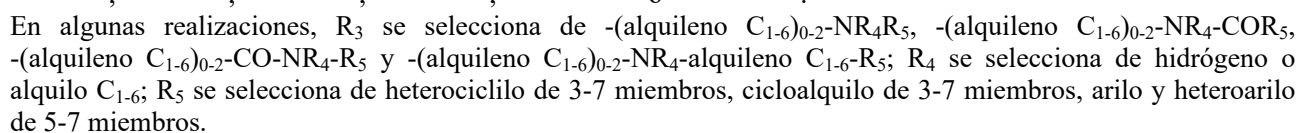


; el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de ciano, nitro, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo de 3-7 miembros, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.



En algunas realizaciones, el anillo A es





En algunas realizaciones, R₄ se selecciona de alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, R_3 se selecciona de $-NR_4R_5$ y $-NR_4$ -alquileo C_{1-6} - R_5 , R_4 se selecciona de hidrógeno y R_5 se selecciona de heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo y heteroarilo de 5-7 miembros.

En algunas realizaciones, R₃ se selecciona de -NR₄R₅ y -NR₄-alquileo C₁₋₆-R₅, R₄ se selecciona de hidrógeno y R₅ se selecciona de cicloalquilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros; preferentemente, R₃ se selecciona de -NHR₅, R₅ se selecciona de cicloalquilo de 4-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros.

En algunas realizaciones, R₅ se selecciona de cicloalquilo de 4-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S.

En algunas realizaciones, R₅ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquencilcarbonilo C₂₋₆, sulfonilo y alquylcarbonilo C₁₋₆; cuando R₅ está sustituido, los sustituyentes en R₅, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclilo de 3-6 miembros, carboxilo y alquilsulfonilo C₁₋₆.

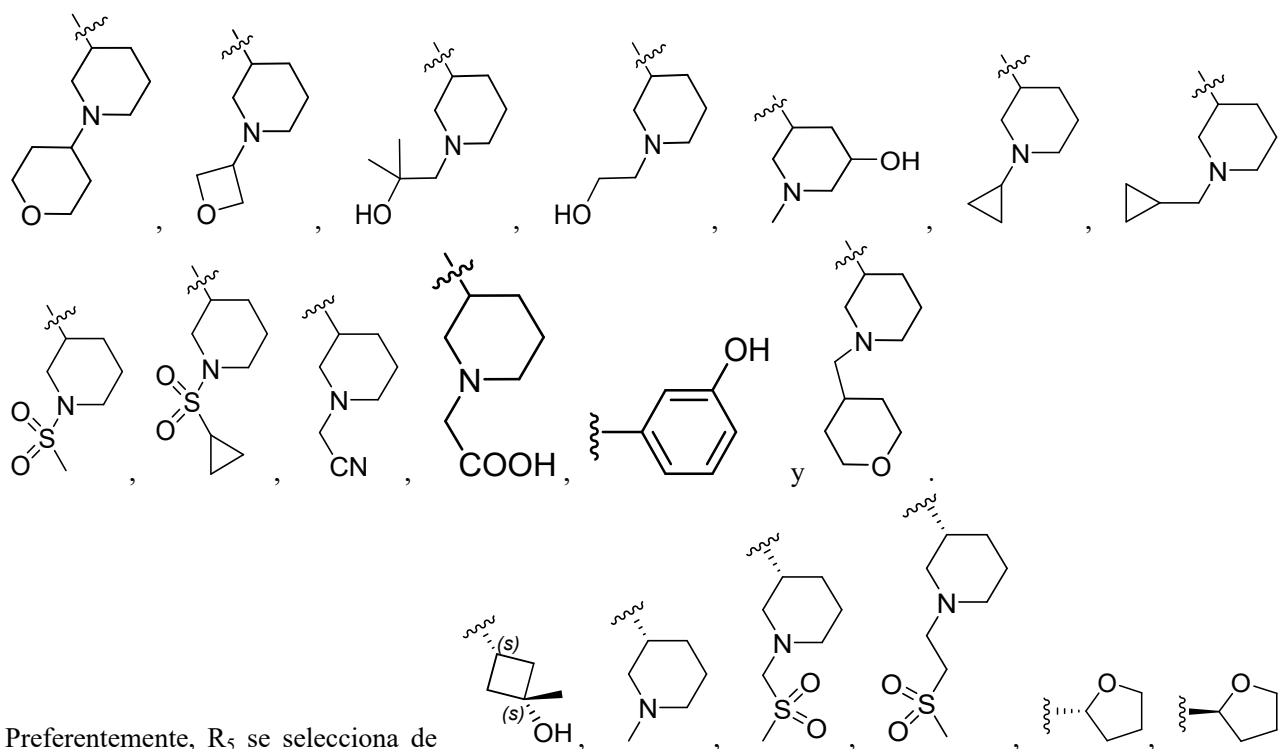
En algunas realizaciones, R_5 no está sustituido.

En algunas realizaciones, R₅ está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquencilcarbonilo C₂₋₆, sulfonilo y alquilcarbonilo C₁₋₆.

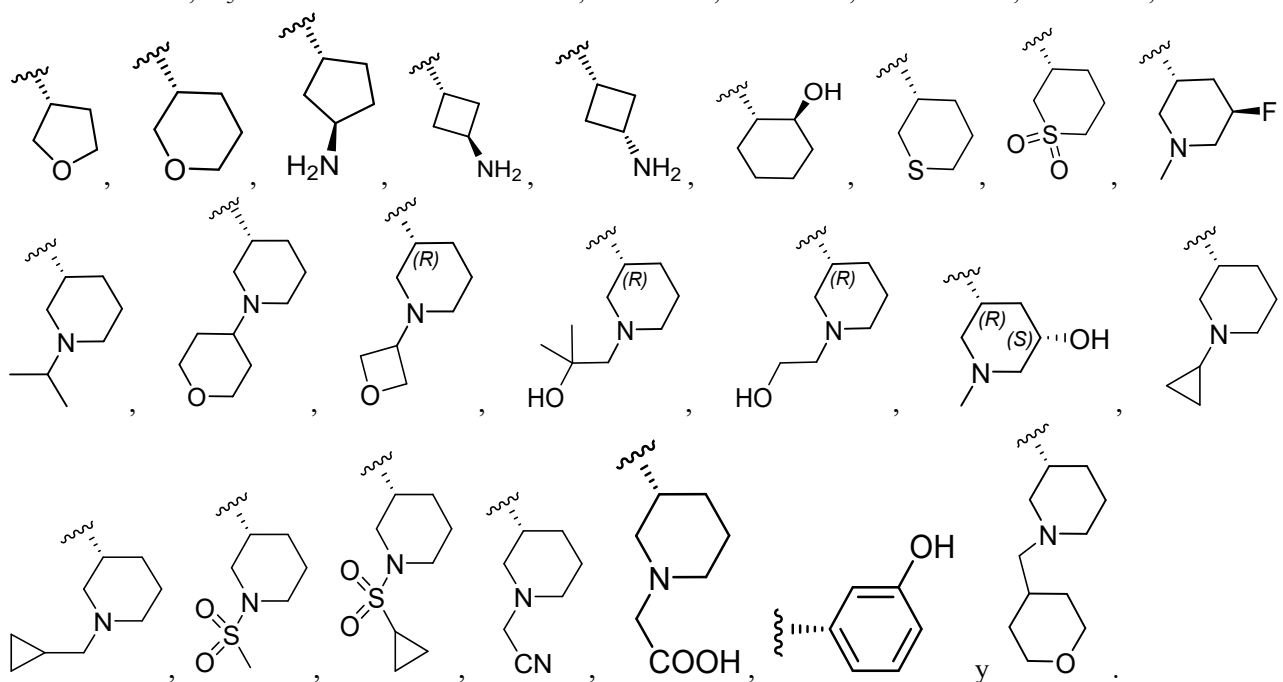
En algunas realizaciones, cuando R₅ está sustituido, los sustituyentes en R₅, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo no están sustituidos.

En algunas realizaciones, cuando R₅ está sustituido, los sustituyentes en R₅, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo, están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros, heterociclilo de 3-6 miembros, carboxilo y alquilsulfonilo C₁₋₆.





Preferentemente, R₅ se selecciona de



En algunas realizaciones, Y se selecciona de arilo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterociclilo de 3-14 miembros y cicloalquilo de 3-12 miembros, e Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y sulfonilo.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 3-8 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros; Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y sulfonilo.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-8 miembros, heterociclilo de 3-8 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos de N.

En algunas realizaciones, Y está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, sulfonilo, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -S-alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, Y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros.

En algunas realizaciones, Y está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆.

En algunas realizaciones, Y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆. En algunas realizaciones, Y está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros.

En algunas realizaciones, Y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros.

En algunas realizaciones, Y está sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros.

En algunas realizaciones, Y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, sulfonilo, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y -S-alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, Y está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ e Y está sustituido con 1 hidroxilo; el alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con hidroxilo, cicloalquilo de 3-6 miembros no sustituido o sustituido con hidroxilo y alquilo C₁₋₆ halogenado.

En algunas realizaciones, cuando Y está sustituido, los sustituyentes en Y, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3-6 miembros.

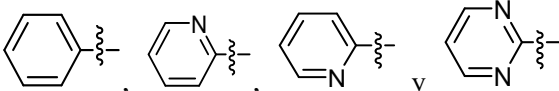
En algunas realizaciones, los sustituyentes en Y, que son alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con hidroxilo, cicloalquilo de 3-6 miembros no sustituido o sustituido con hidroxilo y alquilo C₁₋₆ halogenado.

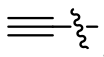
En algunas realizaciones, los sustituyentes en Y, que son alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, no están sustituidos.

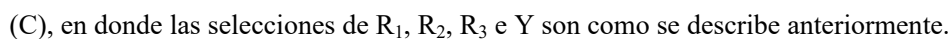
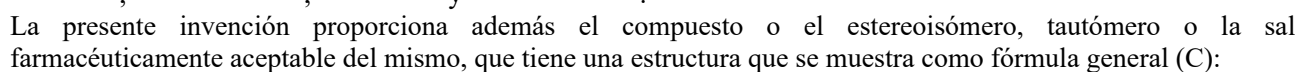
En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 3-8 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros; Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilamino C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y sulfonilo;

cuando Y está sustituido, los sustituyentes en Y, que son alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros y sulfonilo, están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo y alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, e Y está sustituido con alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros, en donde el alqueno C₂₋₆ y el alquino C₂₋₆ están sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, carbonilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-6 miembros y alquilo C₁₋₆ halogenado.

En algunas realizaciones, Y se selecciona de .

En algunas realizaciones, cuando Y está sustituido, los sustituyentes en Y se seleccionan de: hidroxilo, .



En una forma de realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (A), (B), (C), (I) o (II), o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se muestra en la Tabla 1:

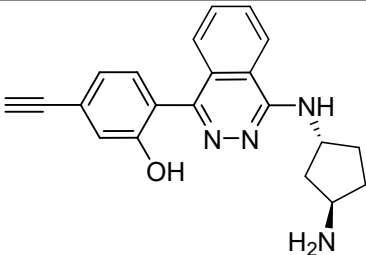
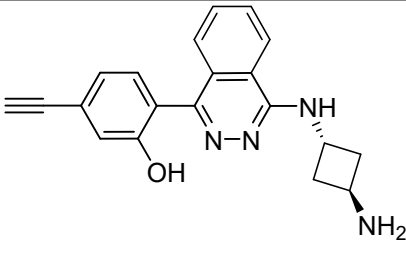
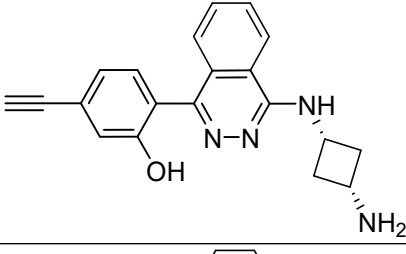
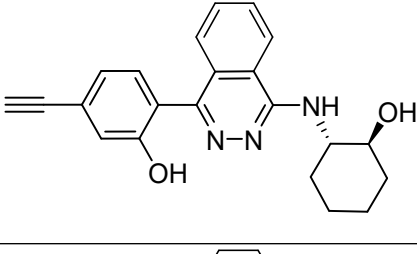
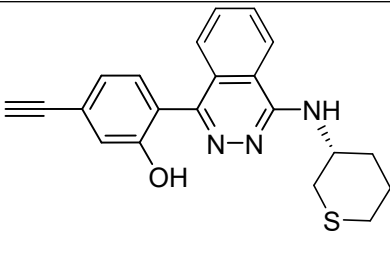
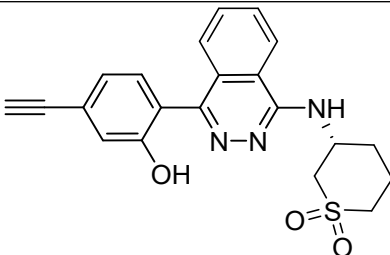
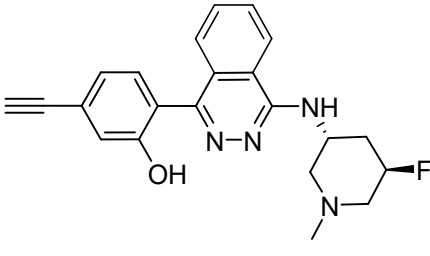
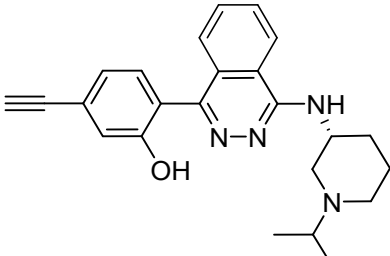
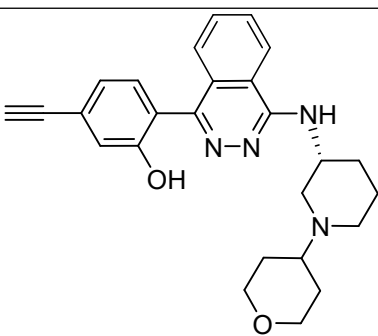
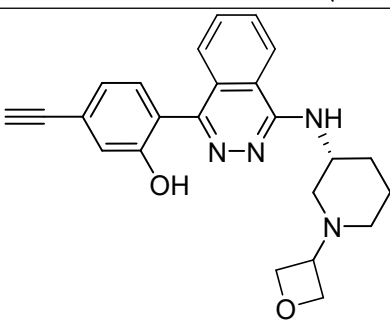
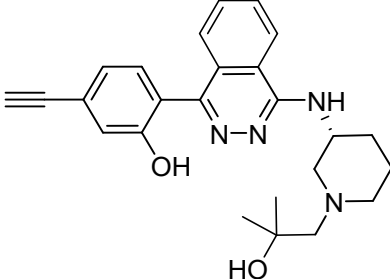
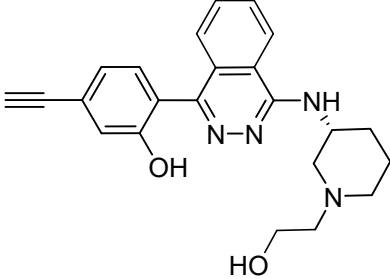
Núm.	Estructura	Núm.	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

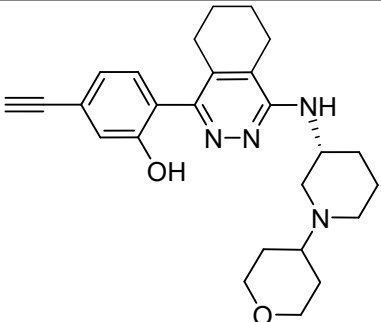
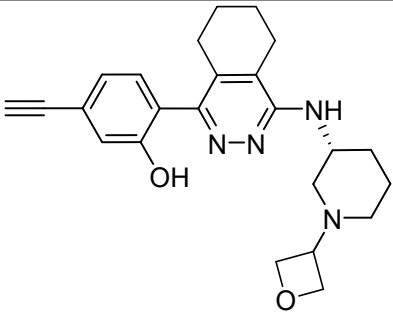
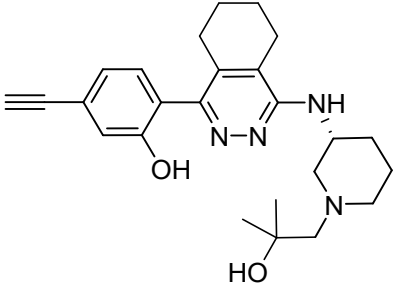
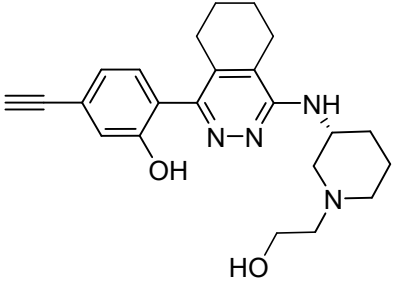
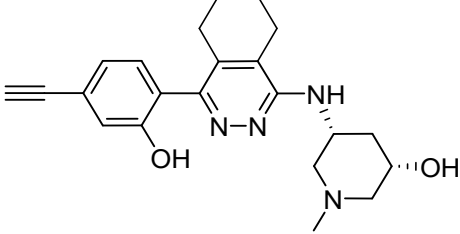
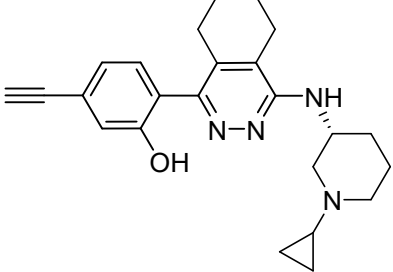
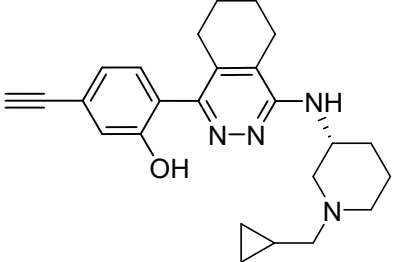
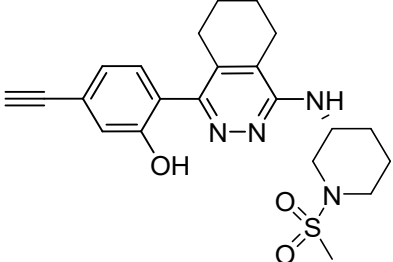
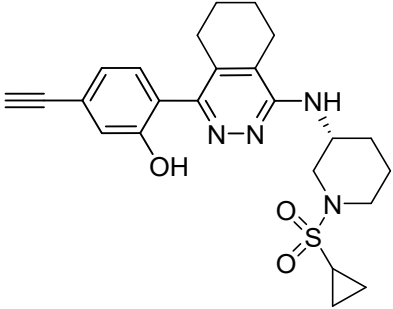
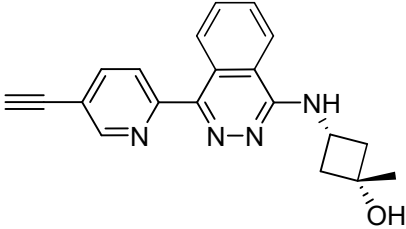
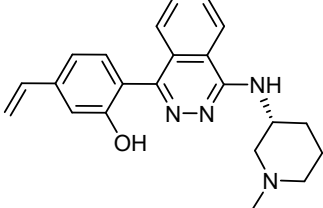
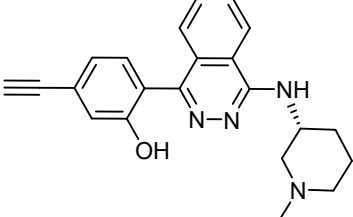
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

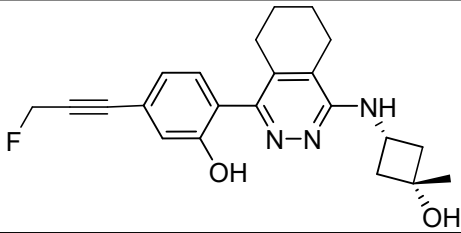
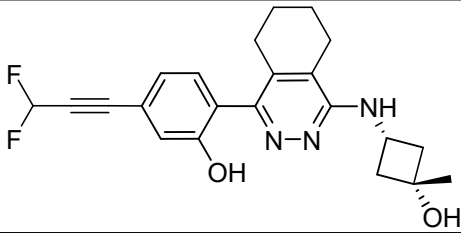
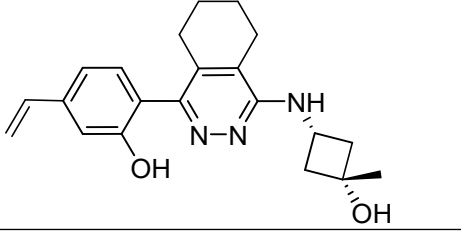
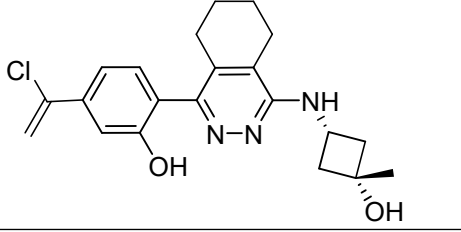
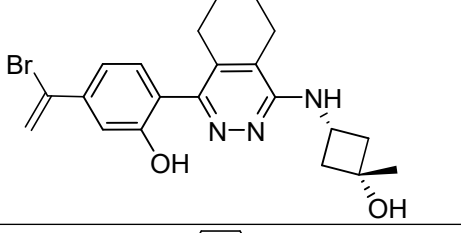
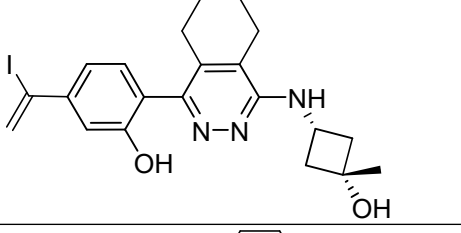
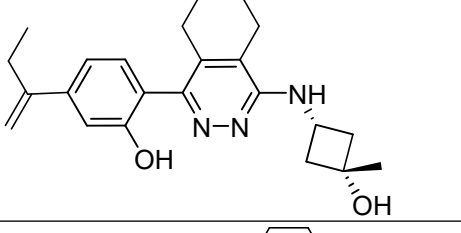
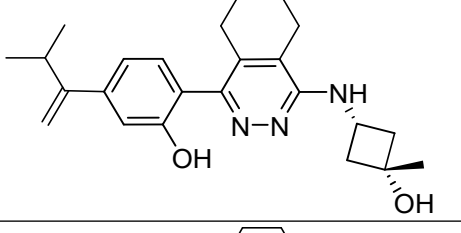
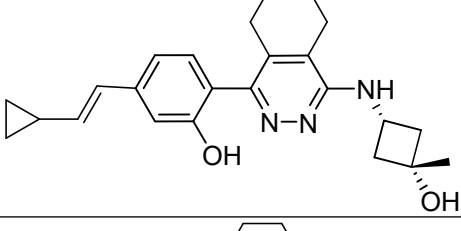
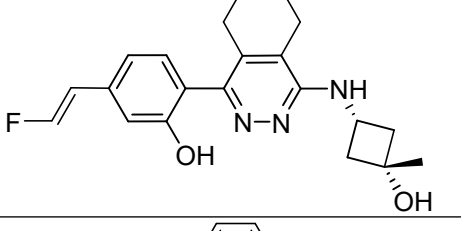
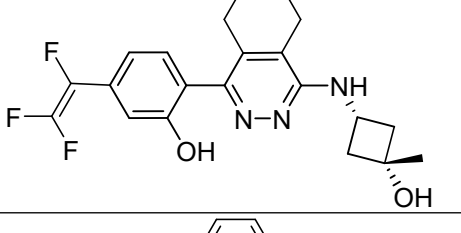
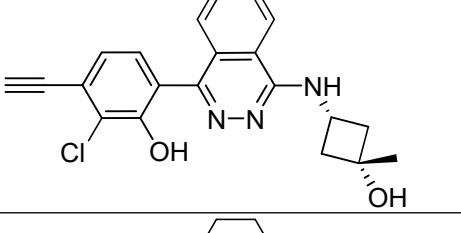
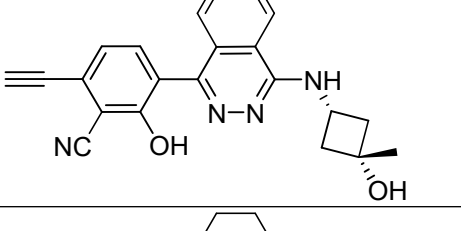
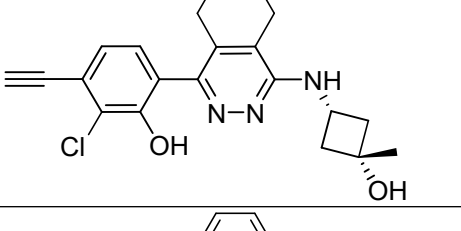
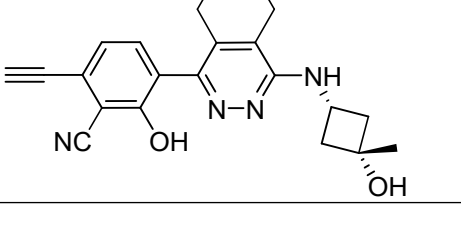
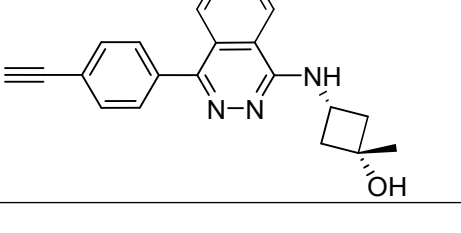
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

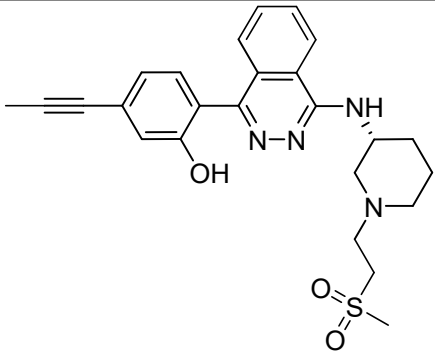
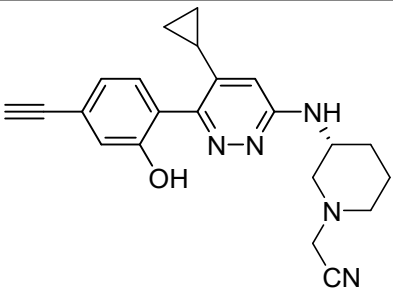
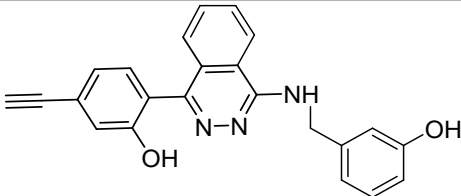
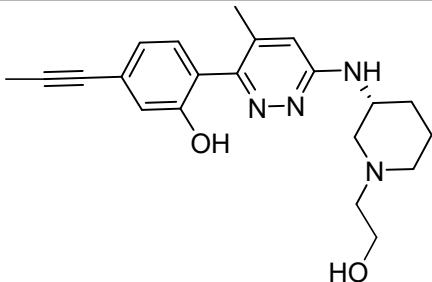
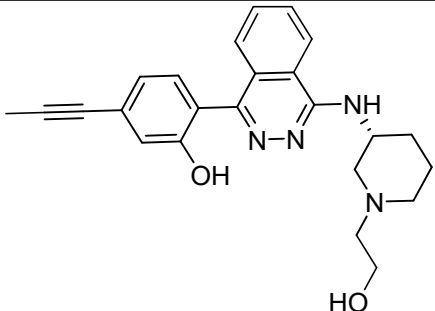
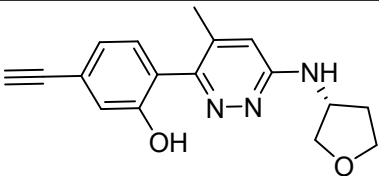
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

175		176	
177		179	
180		181	
182		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		197	

198		201	
202		203	
206		221	
222		247	
248		249	
250		251	
252		253	

254		255	
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	

266		267	
268		269	
270		271	

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede comprender uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y puede administrarse a un paciente o sujeto que necesita dicho tratamiento por vía oral, parenteral, rectal o transpulmonar, y otras similares. Para la administración por vía oral, la composición farmacéutica se puede preparar en una formulación sólida convencional, tal como un comprimido, una cápsula, una píldora y un gránulo, o también se puede preparar en una formulación líquida oral, tal como una solución oral, una suspensión oral y un jarabe. En la preparación de una formulación oral, se puede agregar un relleno, aglutinante, desintegrante, lubricante y otros similares apropiados. Para la administración por vía parenteral, la composición farmacéutica se puede preparar en para aplicar mediante inyección, que incluye una solución inyectable, un polvo estéril para inyección y una solución concentrada para inyección. La inyección se puede producir mediante un método convencional existente en el campo farmacéutico, y durante el proceso de preparación se puede no agregar ningún aditivo, o se puede agregar un aditivo apropiado según las propiedades del medicamento. Para administración por vía rectal, la composición farmacéutica se puede preparar en forma de supositorio o similar. Para la administración por vía transpulmonar, la composición farmacéutica se puede preparar en forma de inhalador, aerosol o similar.

La presente invención proporciona además el uso del compuesto mencionado anteriormente de fórmula general (A), (B), (C), (I) o (II) o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica mencionada anteriormente en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas al inflamósoma NLRP3.

La presente invención proporciona además el uso del compuesto mencionado anteriormente o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica mencionada anteriormente en la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas al inflamósoma, enfermedades inmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades autoinflamatorias.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El “halógeno” descrito en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El “hidroxilo” descrito en el presente documento se refiere al grupo -OH.

El “ciano” descrito en el presente documento se refiere al grupo -CN.

El “amino” descrito en el presente documento se refiere al grupo -NH₂.

El “carboxilo” descrito en el presente documento se refiere al grupo -COOH.

El “nitro” descrito en el presente documento se refiere al grupo -NO₂.

El “alquilo C₁₋₆” descrito en el presente documento se refiere a un alquilo lineal o ramificado derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de una fracción hidrocarburo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y 1-metil-2-metilpropilo.

La terminación “eno” en el “alquileo C₁₋₆” descrito en el presente documento se refiere a un grupo divalente derivado a partir de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C₁₋₆.

El “alquilo C₁₋₆ halogenado” descrito en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos halógeno como se definen anteriormente. Algunos ejemplos de alquilo C₁₋₆ halogenado incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo.

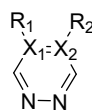
El “alcoxi C₁₋₆” descrito en el presente documento se refiere a un grupo en el que el “alquilo C₁₋₆” definido anteriormente está enlazado a una molécula original a través de un átomo de oxígeno, es decir, un grupo “alquilo C₁₋₆-O-”, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, neopentiloxi y n-hexiloxi.

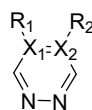
El “alcoxi C₁₋₆ halogenado” descrito en el presente documento se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más grupos halógeno como se definen anteriormente, y los ejemplos de este incluyen, entre otros, fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

El “alqueno C₂₋₆” descrito en el presente documento se refiere a alqueno lineal o ramificado derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de una fracción alqueno que contiene 2-6 átomos de carbono y al menos una unión doble carbono-carbono, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1-penten-3-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 3-penten-2-ilo, 1,3-pentadien-1-ilo, 1,4-pentadien-3-ilo, 1-hexen-3-ilo y 1,4-hexadien-1-ilo. Preferentemente, “alqueno C₂₋₆” contiene una unión carbono-carbono doble.

El “alquino C₂₋₆” descrito en el presente documento se refiere a alquino lineal o ramificado derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de una fracción alquino que contiene 2-6 átomos de carbono y al menos una unión triple carbono-carbono, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Preferentemente, “alquino C₂₋₆” contiene una unión carbono-carbono triple.

Los “alquilamino C₁₋₆”, “alquilcarbonilamino C₁₋₆”, “alquilsulfonilo C₁₋₆” y “aminocarbonilo” descritos en el presente documento se refieren al grupo alquilo C₁₋₆-NH-, grupo alquilo C₁₋₆-C(O)-NH-, grupo alquilo C₁₋₆-S(O)₂- y grupo NH₂-C(O)-, respectivamente.

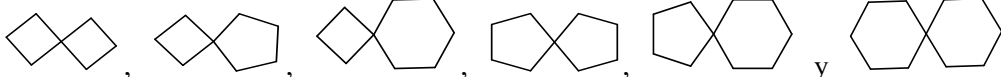


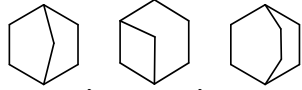
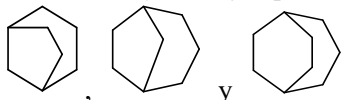
Puede entenderse que, en la presente invención, cuando R₁ y R₂ en  forman un anillo con el átomo de C o N al que están unidos, X₁ y X₂ forman una unión doble o una unión simple según las reglas de uniones químicas.

El “anillo de 5-12 miembros” descrito en el presente documento incluye anillos de carbono o anillos heterocíclicos que pueden formarse químicamente, tales como cicloalquilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalqueno de 5-12 miembros, cicloalqueno de 5-7 miembros, cicloalquilo fusionado de 6-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, heterociclo fusionado de 6-12 miembros, arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilo fusionado de 8-12 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros.

El “cicloalquilo de 3-12 miembros” descrito en el presente documento se refiere a un grupo monovalente o (según sea necesario) grupo divalente (p. ej., cicloalquilo de 5-12 miembros) derivado de cicloalcano de 3-12 miembros, que puede ser un sistema cicloalquilo monocíclico, bicíclico o policíclico. A menos que se especifique lo contrario, se incluyen todos los grupos cicloalquilo fusionados o monocíclicos posiblemente formados (tales como cicloalquilo fusionado de 6-12 miembros), incluidos los fusionados en forma de orto, espiro y con puente. Un sistema monocíclico típicamente es un grupo hidrocarburo cíclico que contiene de 3-12 átomos de carbono (p. ej., de 3-8 o 3-6 átomos de carbono). Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, a los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo y cicloheptil-1,4-diilo. El cicloalquilo fusionado incluye cicloalquilo ortofusionado, cicloalquilo con puente y espirocicloalquilo. El cicloalquilo ortofusionado puede ser un cicloalquilo ortofusionado de 6-11 miembros (tal como un cicloalquilo ortofusionado de 7-10 miembros), y los ejemplos representativos

incluyen, entre otros, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonilo. El espirocicloalquilo puede ser espirocicloalquilo de 7-12 miembros (tal como espirocicloalquilo de 7-11 miembros), y los ejemplos de este incluyen, entre otros, los siguientes:

grupos , El cicloalquilo con puente puede ser cicloalquilo con puente de 6-10 miembros (tal como cicloalquilo con puente de 7-10

miembros), y los ejemplos de este incluyen, entre otros, los siguientes: grupos , .

El “cicloalquilo de 3-7 miembros” descrito en el presente documento se refiere a un grupo monovalente o (según sea necesario) un grupo divalente derivado de cicloalcano de 3-7 miembros. El “cicloalquilo de 3-7 miembros” puede ser cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, y algunos ejemplos de cicloalquilo de 3-7 miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El “cicloalqueno” descrito en el presente documento se refiere a un grupo obtenido formando al menos una unión doble en el cicloalquilo anterior. Puede ser, por ejemplo, “cicloalqueno de 3-12 miembros”, es decir, puede tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono formadores de anillo. A menos que se especifique lo contrario, un determinado cicloalqueno con miembros abarca todos los grupos cicloalqueno monocíclicos o fusionados posiblemente formados (incluidos aquellos fusionados en forma de orto, espiro y con puente). Cicloalqueno puede ser cicloalqueno de 3-12 miembros, cicloalqueno de 3-8 miembros, cicloalqueno de 5-8 miembros, cicloalqueno de 5-7 miembros, cicloalqueno de 4-6 miembros, espirocicloalqueno de 7-11 miembros, cicloalqueno ortofusionado de 7-11 miembros, cicloalqueno con puente de 6-11 miembros, etc. Algunos ejemplos de cicloalqueno incluyen, entre otros, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, cicloheptenilo, 1,4-cicloheptadien-1-ilo, ciclooctenilo y 1,5-ciclooctadien-1-ilo.

El “cicloalqueno de 5-7 miembros” descrito en el presente documento se refiere a un grupo obtenido formando al menos una unión doble en un grupo cicloalquilo de 5-7 miembros, tal como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

El “heterociclilo de 3-14 miembros” descrito en el presente documento se refiere a un grupo monovalente o (según sea necesario) un grupo divalente derivado de heterocicloalcano de 3-14 miembros, es decir, un grupo cíclico no aromático obtenido sustituyendo al menos un átomo de carbono del anillo del heterocicloalcano de 3-14 miembros con un heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, C(O) y N; el heterociclilo de 3-14 miembros contiene preferentemente 1-3 heteroátomos, incluyéndose el caso en que los átomos formadores de anillos, incluidos átomos de carbono, átomos de nitrógeno y átomos de azufre, estén oxidados. El “heterociclilo de 3-14 miembros” (p. ej., heterociclilo de 5-14 miembros o heterociclilo de 5-12 miembros) incluye heterociclilo monocíclico, sistemas de heterociclilo bicíclico o sistemas de heterociclilo policíclico en los que uno o más anillos pueden estar saturados o parcialmente saturados, pero excluidos los anillos aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, un determinado heterociclilo de miembros (p. ej., heterociclilo de 3-8 miembros, heterociclilo de 3-7 miembros, heterociclilo de 5-8 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros o heterociclilo de 6 miembros) incluye todos los casos monocíclicos, fusionados (incluidos los fusionados en forma orto, espiro y con puente) y saturados y parcialmente saturados posiblemente formados.

El heterociclilo monocíclico puede ser heterociclilo de 3-8 miembros (tal como heterociclilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 3-7 miembros, heterociclilo de 4-7 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros), heterociclilo que contiene nitrógeno de 3-8 miembros (tal como heterociclilo de 4-7 miembros que contiene nitrógeno, o heterociclilo de 5-6 miembros que contiene nitrógeno), o heterociclilo saturado de 3-8 miembros (tal como heterociclilo saturado de 5-6 miembros), y algunos ejemplos de estos incluyen, entre otros, azaciclopropilo, ozaciclopropilo, tiociclopropilo, azaciclobutilo, oxaciclobutilo, tiociclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,2-tiazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirrolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolilo, 4,5-dihidro-3H-pirazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-tiopiranilo, 4H-tiopiranilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridilo, 1,2-isoxazolilo, 1,4-isoxazolilo o 6H-1,3-oxazinilo.

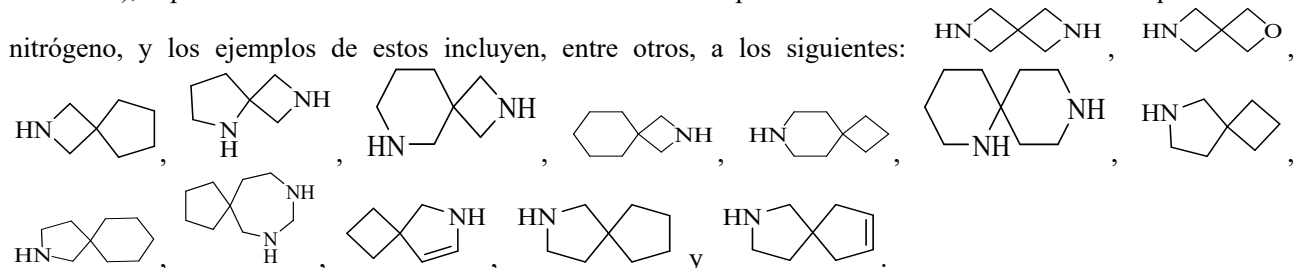
El heterociclilo fusionado (p. ej., heterociclilo fusionado de 6-12 miembros) incluye heterociclilo ortofusionado, espiroheterociclilo y heterociclilo con puente, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados,

pero no aromáticos. El heterociclilo fusionado puede ser un anillo de heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros que está fusionado con un anillo de benceno, cicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros, cicloalqueno monocíclico de 5-6 miembros, heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros.

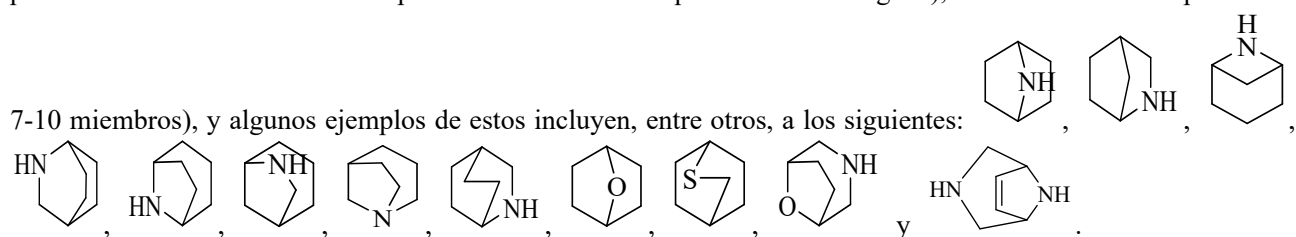
El heterociclilo ortofusionado puede ser heterociclilo ortofusionado de 6-12 miembros (tal como heterociclilo ortofusionado de 6-11 miembros o heterociclilo ortofusionado de 7-10 miembros), heterociclilo ortofusionado saturado de 6-11 miembros o heterociclilo ortofusionado de 6-11 miembros que contiene nitrógeno, y los ejemplos representativos de este incluyen, entre otros, los siguientes: 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptilo, 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octilo, 3,7-diazabicyclo[4.2.0]octilo, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazinilo, octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotiofen-2-ilo, octahidro-1H-indolilo y octahidrobenzofuranilo.

El espiroheterociclilo puede ser espiroheterociclilo de 6-12 miembros (tal como espiroheterociclilo de 7-12 miembros), espiroheterociclilo saturado de 7-12 miembros o espiroheterociclilo de 7-12 miembros que contiene

nitrógeno, y los ejemplos de estos incluyen, entre otros, a los siguientes:



El heterociclilo con puente puede ser heterociclilo con puente de 6-12 miembros (tal como heterociclilo con puente de 6-10 miembros (p. ej., heterociclilo con puente de 6-10 miembros que contiene nitrógeno, particularmente heterociclilo con puente de 7 miembros que contiene nitrógeno), o heterociclilo con puente de



El “arilo” descrito en el presente documento se refiere a un grupo aromático cíclico monovalente o (según sea necesario) divalente que contiene 6-14 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo carbocíclico aromático, que incluye fenilo, naftilo, fenantrilo, etc.

El “heteroarilo de 5-14 miembros” descrito en el presente documento se refiere a un grupo cíclico aromático de 5-14 miembros en el que al menos un átomo de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo seleccionado de O, S y N, y el “heteroarilo de 5-14 miembros” puede ser heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros y preferentemente contiene 1-3 heteroátomos, incluyéndose el caso de que los átomos de carbono o los átomos de azufre estén oxidados o nitrados (p. ej., los átomos de carbono están sustituidos con C(O) y los átomos de azufre están sustituidos con S(O) o S(O)₂). Heteroarilo incluye heteroarilo monocíclico y heteroarilo fusionado. A menos que se especifique lo contrario, un determinado heteroarilo de miembros incluye todos los casos monocíclicos, fusionados, completamente aromáticos y parcialmente aromáticos posiblemente formados. El heteroarilo monocíclico puede ser heteroarilo de 5-7 miembros (heteroarilo de 5-6 miembros) y los ejemplos de este incluyen, entre otros, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

En determinadas realizaciones, heteroarilo fusionado se refiere a un grupo formado al fusionar un anillo heteroaromático monocíclico con fenilo, cicloalqueno, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. En determinadas realizaciones, el heteroarilo fusionado (tal como heteroarilo fusionado de 8-14 miembros) puede ser heteroarilo ortofusionado de 8-14 miembros (tal como heteroarilo ortofusionado de 9-10 miembros), y los ejemplos incluyen, entre otros, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, fuopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, purinilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridilo, 4,5,6,7-tetrahidro[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7-dihidro[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)ceto.

Los grupos heterocíclicos y heteroarilo de la presente invención incluyen aquellos en los que los átomos formadores de anillos, incluidos el átomo de carbono, el átomo de nitrógeno y el átomo de azufre, están oxidados.

La “sal farmacéuticamente aceptable” descrita en el presente documento se refiere a un solvato y a una sal de

adición de ácido y base farmacéuticamente aceptable. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fórmico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido yodhídrico, ácido alcanico (tal como ácido acético o $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ [en donde n es 0-4]), etc. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen además sales de las siguientes bases: sodio, potasio, calcio, amonio, etc. Los expertos en la técnica conocen una variedad de sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

Todos los rangos numéricos descritos en el presente documento incluyen ambos extremos de los rangos, todos los números enteros dentro del rango y los subrangos formados por estos números enteros. Por ejemplo, “3-7 miembros” incluye 3, 4, 5, 6 y 7 miembros; “1-4” incluye 1, 2, 3 y 4; “1-3” incluye 1, 2 y 3.

El término “opcionalmente” significa que el evento descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye tanto la ocurrencia como la no ocurrencia del evento.

El “estereoisómero” del compuesto descrito en el presente documento se refiere a un isómero resultante de la disposición espacial diferentes de los átomos en una molécula. Se producirá un enantiómero cuando un átomo de carbono asimétrico esté presente en un compuesto, o se producirá un isómero cis-trans cuando una unión doble carbono-carbono o una estructura de anillo esté presente en un compuesto.

El término “tautómero” se refiere a un isómero de grupo funcional particular en el que diferentes isómeros de grupos funcionales están en equilibrio dinámico y se transforman rápidamente entre sí. Por ejemplo, en presencia de una cetona u oxima, se producirá un tautómero, y algunos ejemplos representativos son los siguientes: tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc.

Todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros cis-trans, tautómeros, isómeros geométricos y epímeros de todos los compuestos y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención.

En la configuración química del compuesto de la presente invención, la unión “/” representa una configuración no especificada, es decir, si un isómero quiral está presente en una estructura química, la unión “/” puede ser “.....” o “/”, o incluye tanto “.....” como “/”. En la estructura química del compuesto de la presente invención, “~” indica el punto enlazado a la molécula original.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA PRESENTE INVENCION

La investigación halla que el compuesto o el estereoisómero, tautómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la presente invención tiene una buena actividad inhibidora contra el inflamósoma NLRP3, de modo que el compuesto de la presente invención puede usarse para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas al inflamósoma NLRP3.

DESCRIPCION DETALLADA

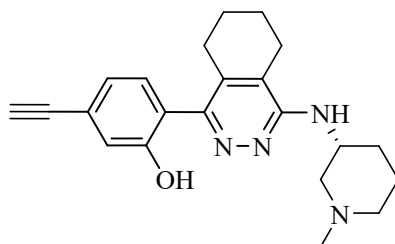
Para hacer más evidentes el objetivo, las soluciones técnicas y las ventajas de la presente invención, la presente invención se describe con mayor detalle a continuación. Es evidente que los ejemplos descritos en el presente documento son solo algunos ejemplos de la presente invención. A partir de los ejemplos de la presente invención, todos los demás ejemplos obtenidos por los expertos en la técnica sin esfuerzo creativo estarán dentro del alcance de protección de la presente invención.

Las abreviaturas y expresiones en inglés utilizadas en la presente invención tienen los siguientes significados:

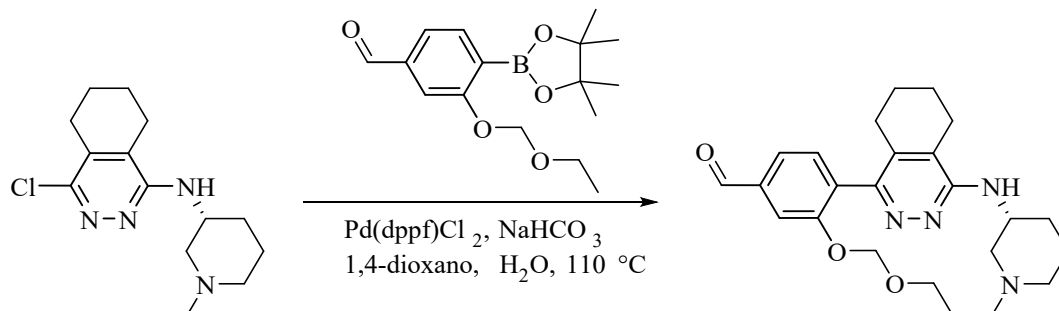
“THF” se refiere a tetrahidrofurano; “DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida; “MeOH” se refiere a metanol; “EA” se refiere a acetato de etilo; “DCM” se refiere a diclorometano; “DMAC” y “DMA” se refieren a N,N-dimetilacetamida; “MTBE” se refiere a metil terc-butil éter; “EtOH” se refiere a etanol; “PE” se refiere a éter de petróleo; “n-BuLi” se refiere a n-butillitio; “NMP” se refiere a N-metilpirrolidona; “DBDMH” y “DBH” se refieren a dibromohidantoína; “mCPBA” se refiere a ácido m-cloroperoxibenzoico; “BINAP” se refiere a 1,1'-binaftil-2,2'-bis(difenilfosfina); “TMSOTf” se refiere a trifluorometanosulfonato de trimetilsililo; “TBAF” se refiere a fluoruro de tetra-n-butilamonio; “DIPEA” se refiere a N,N-diisopropiletilamina; “LDA” se refiere a diisopropilamida de litio; “B₂Pin₂” se refiere a bis(pinacolato)diboro.

“FBS” se refiere a suero fetal bovino; “PBS” se refiere a una solución salina tamponada con fosfato; “PMA” se refiere a éster de forbol; “LPS” se refiere a lipopolisacárido; “nigericina” se refiere a la sal sódica de nigericina.

Ejemplo 1: síntesis de (R)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)fenol (Compuesto 1)

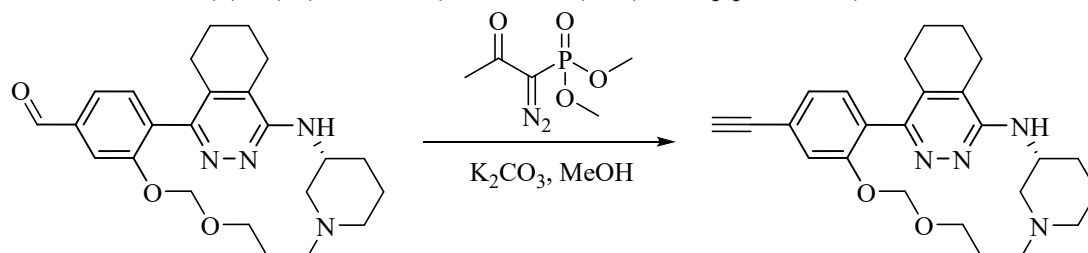


Paso 1: síntesis de *(R)*-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)benzaldehído



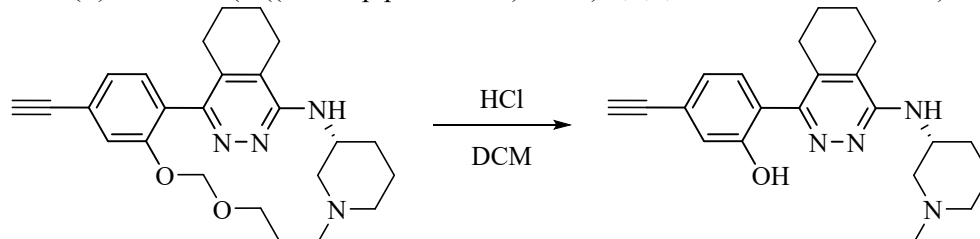
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (393 mg, 1,28 mmol, 1,2 eq), *(R)*-4-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina (300 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (78,3 mg, 0,107 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (180 mg, 2,14 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (320 mg, rendimiento: 70,6 %).

Paso 2: síntesis de *(R)*-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina



Se disolvió *(R)*-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)benzaldehído (320 mg, 0,754 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 ml), y se agregaron K₂CO₃ (209 mg, 1,51 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (217 mg, 1,13 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 20:1) para dar el producto (275 mg, rendimiento: 86,8 %).

Paso 3: síntesis de *(R)*-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)fenol



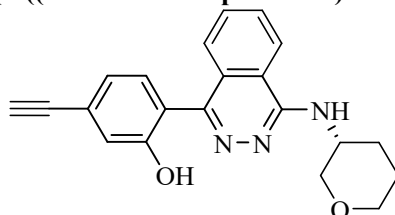
Se disolvió *(R)*-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina (275 mg, 0,654 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,82 ml, 3,27 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH se ajustó a 9 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y la extracción se realizó con DCM (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (198 mg, rendimiento: 83,5 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H),

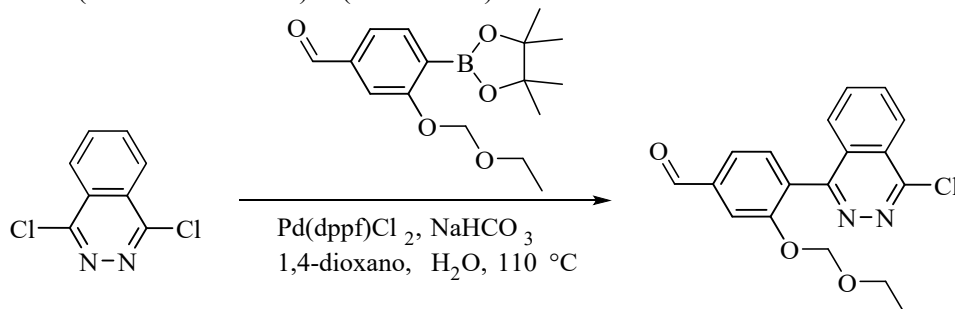
6,07 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,70 (s, 5H), 2,44 (s, 2H), 2,34-2,32 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,61 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H).

Fórmula molecular: $C_{22}H_{26}N_4O$ Peso molecular exacto: 362,21 LC-MS(Pos, m/z) = 363,14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: síntesis de (R)-5-etinil-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 2)

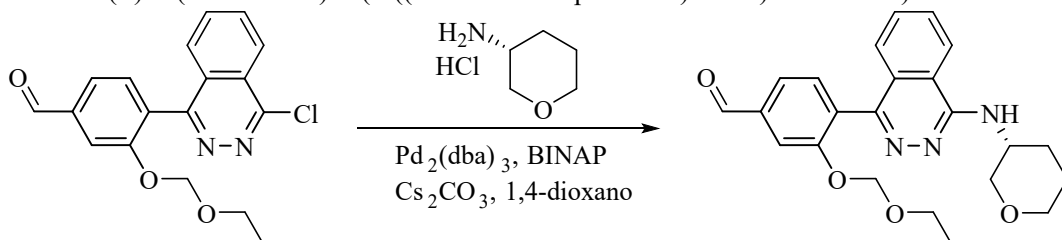


Paso 1: síntesis de 4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



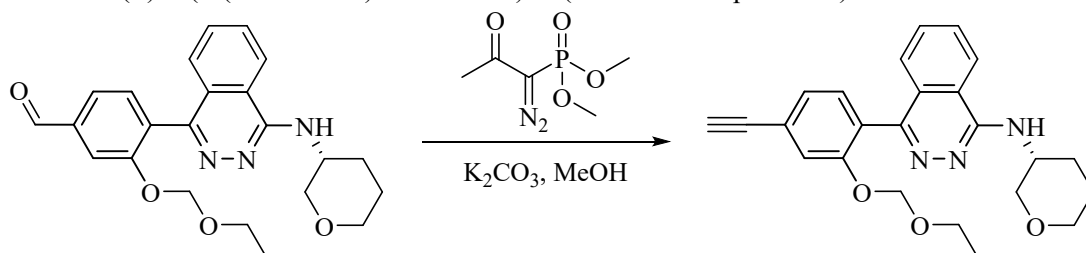
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (462 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq), 1,4-dicloroftalazina (300 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0,151 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (254 mg, 3,02 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2,5 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1) para dar el producto (290 mg, rendimiento: 56,1 %).

Paso 2: síntesis de (R)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



Se agregaron secuencialmente 4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído (240 mg, 0,700 mmol, 1,0 eq), clorhidrato de (R)-3-aminotetrahidropirano (144 mg, 1,05 mmol, 1,5 eq), Pd₂(dba)₃ (64,1 mg, 0,0700 mmol, 0,1 eq), BINAP (87,1 mg, 0,140 mmol, 0,2 eq) y Cs₂CO₃ (456 mg, 1,40 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 90 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (20 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (212 mg, rendimiento: 74,3 %).

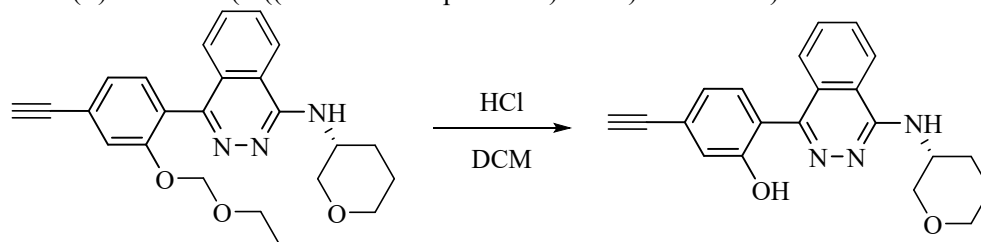
Paso 3: síntesis de (R)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (R)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (210 mg, 0,515 mmol, 1,0 eq) en MeOH (4 ml) y se agregaron K₂CO₃ (142 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetil (119 mg, 0,618 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con DCM (20 ml ×

2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (122 mg, rendimiento: 58,7 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol

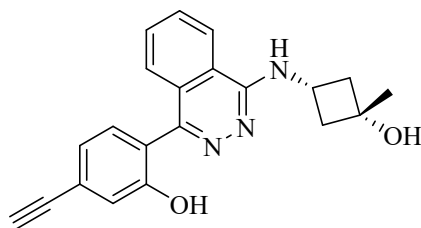


Se disolvió (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)ftalazin-1-amina (120 mg, 0,297 mmol, 1,0 eq) en DCM (4 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,22 ml, 0,891 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (62,0 mg, rendimiento: 60,4 %).

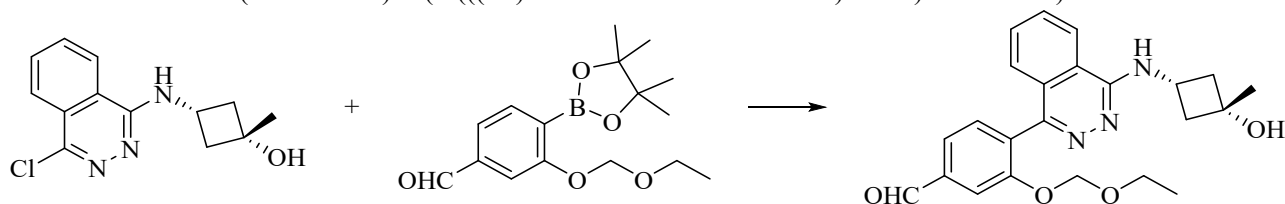
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,10-4,07 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,12-2,11 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 3H).

Fórmula molecular: C₂₁H₁₉N₃O₂ Peso molecular exacto: 345,15 LC-MS (Pos, *m/z*) = 346,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: síntesis de 5-etinil-2-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 3)

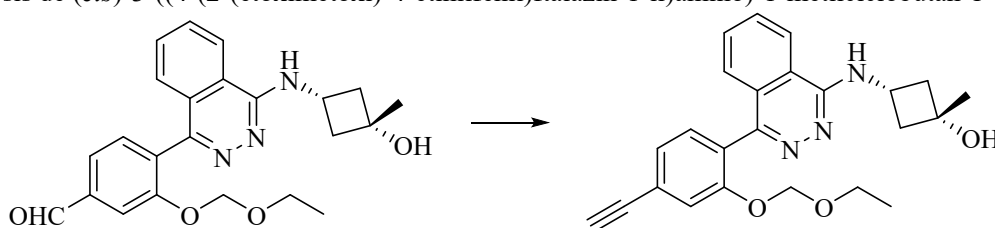


Paso 1: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



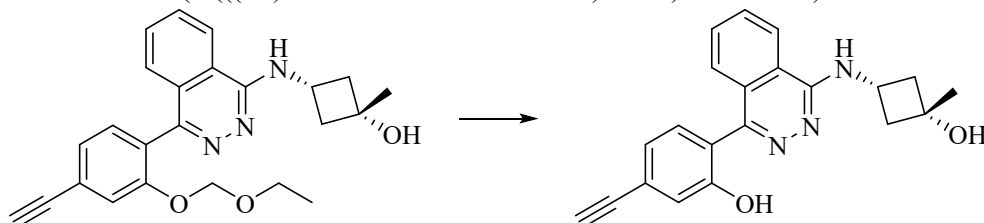
Se agregaron (*cis*)-3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (290,0 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (505,0 mg, 1,64 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (184,6 mg, 2,19 mmol, 2,0 eq), agua (5,0 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (40,2 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq) a 1,4-dioxano (10,0 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El sistema se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (especificación de gel de sílice: malla de 100-200, diclorometano:metanol = 100:1 a 40:1) para dar el producto (240,0 mg, rendimiento: 53,5 %).

Paso 2: síntesis de (*cis*)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



Se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (240 mg, 0,58 mmol, 1,0 eq), carbonato de sodio (162,8 mg, 1,17 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (169,7 mg, 0,88 mmol, 1,5 eq) a metanol (10,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (130,0 mg, rendimiento: 54,7 %).

Paso 3: síntesis de 5-etinil-2-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)fenol

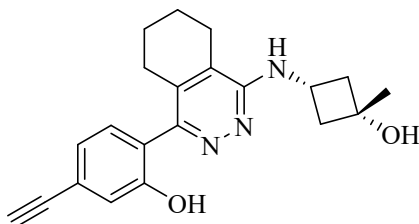


Se agregó (*cis*)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-ftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (130,0 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (2,0 ml) y después se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (50,0 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (50,0 mg, rendimiento: 44,9 %).

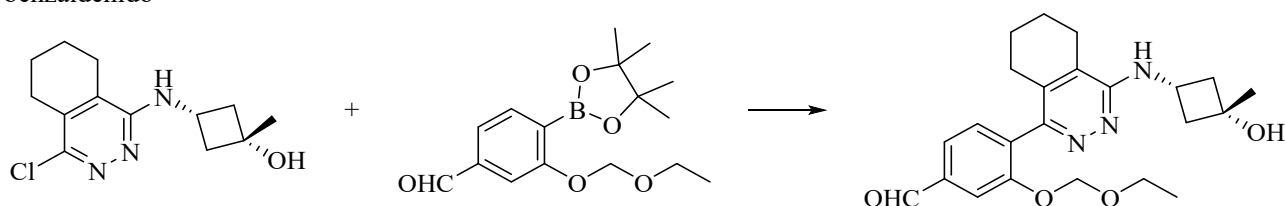
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,84 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7,77 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, *J*=4 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,30-7,28 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,34 (s, 3H).

Fórmula molecular: C₂₁H₁₉N₃O₂ Peso molecular exacto: 345,15 LC-MS (Pos, *m/z*) = 346,07 [M+H⁺].

Ejemplo 4: síntesis de 5-etinil-2-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)fenol (Compuesto 4)

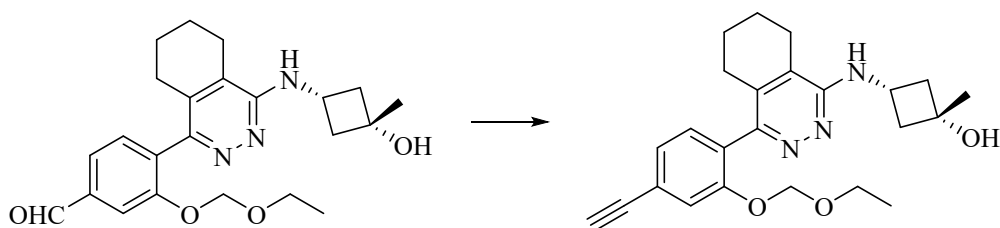


Paso 1: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)benzaldehído



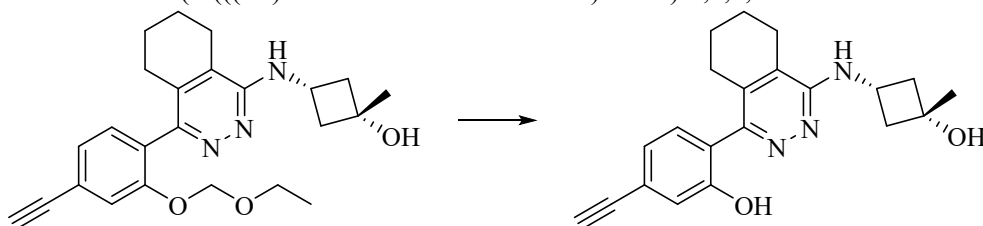
Se agregaron (*cis*)-3-((4-cloro-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (390,0 mg, 1,45 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (624,3 mg, 2,03 mmol, 1,4 eq), bicarbonato de sodio (244,6 mg, 2,91 mmol, 2,0 eq), agua (6,0 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (53,2 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq) a 1,4-dioxano (12,0 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El sistema se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (especificación de gel de sílice: malla de 100-200, diclorometano:metanol = 80:1 a 30:1) para dar el producto (143,0 mg, rendimiento: 23,8 %).

Paso 2: síntesis de (*cis*)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



Se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il) benzaldehído (143,0 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq), carbonato de sodio (95,9 mg, 0,69 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (100,1 mg, 0,52 mmol, 1,5 eq) a metanol (6,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (120,0 mg, rendimiento: 84,8 %).

Paso 3: síntesis de 5-etinil-2-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)fenol

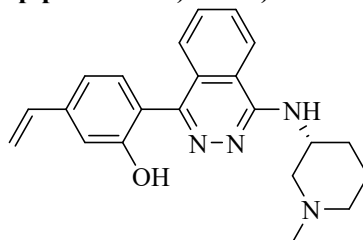


Se agregó (*cis*)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (120,0 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (2,0 ml) y después se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (50,0 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (80,0 mg, rendimiento: 77,8 %).

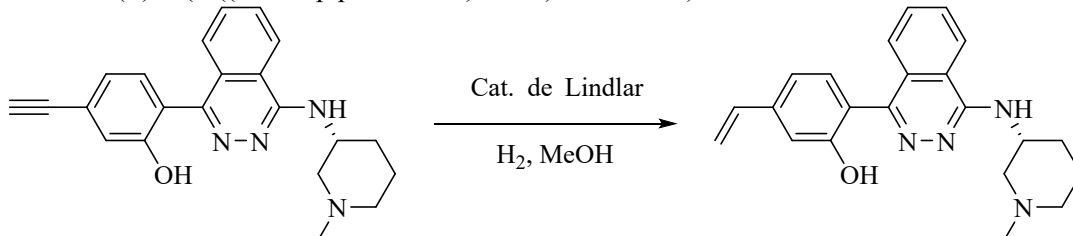
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,99 (s, 1H), 7,13-7,11 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,08-6,06 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 4H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).

Fórmula molecular: C₂₁H₂₃N₃O₂ Peso molecular exacto: 349,18 LC-MS (Pos, *m/z*) = 350,14 [M+H⁺].

Ejemplo 5: síntesis de (*R*)-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)-5-vinilfenol (Compuesto 99)



Paso 1: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol



Se disolvió (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (300 mg, 0,837 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml) y se agregó el catalizador Lindlar (30 mg, 10 %). La mezcla se purgó con H₂ y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite al vacío y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (240 mg, rendimiento: 79,6 %).

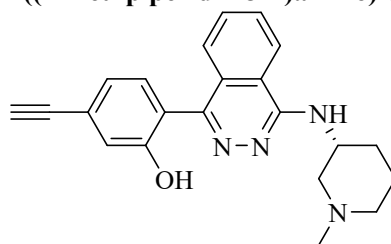
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,79-6,72 (m, 1H), 5,82 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,55 (s, 5H), 1,92 (s, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₂H₂₄N₄O

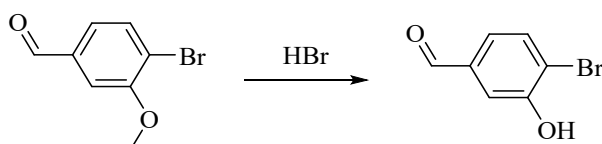
Peso molecular exacto: 360,20

LC-MS(Pos, *m/z*) = 361,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 100)

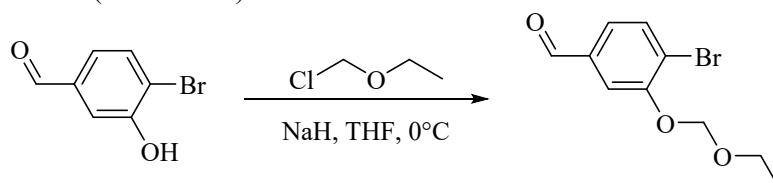


Paso 1: síntesis de 4-bromo-3-hidroxilbenzaldehído



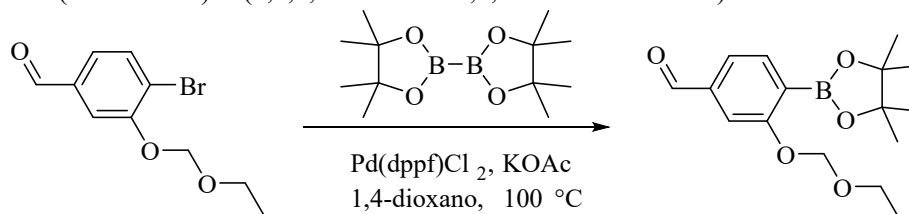
Se agregó 4-bromo-3-metoxibenzaldehído (10,0 g, 46,5 mmol, 1,0 eq) a una solución acuosa al 40 % (en masa) de HBr (60 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó añadiendo agua y se extrajo con EA (50 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 50:1 a 5:1) para dar el producto (7,80 g, rendimiento: 83,4 %).

Paso 2: síntesis de 4-bromo-3-(etoximetoxi)benzaldehído



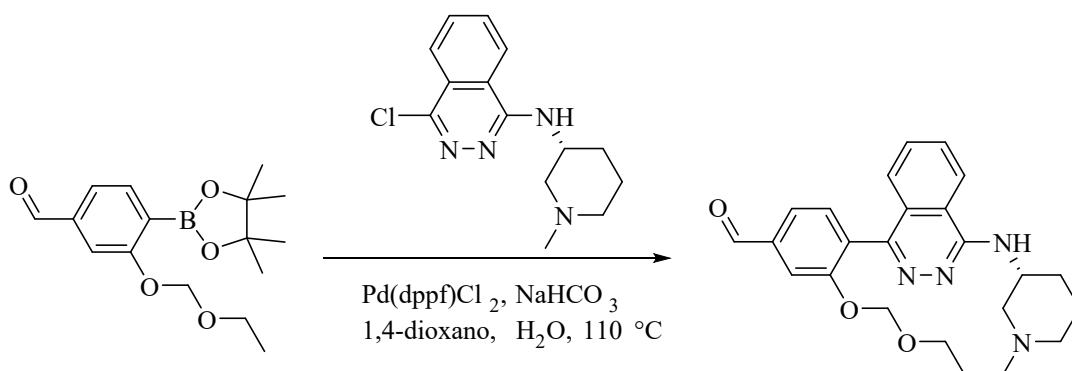
Se disolvió 4-bromo-3-hidroxilbenzaldehído (7,80 g, 38,8 mmol, 1,0 eq) en THF (100 ml). La mezcla se enfrió hasta alcanzar los 0 °C y después se agregó en porciones NaH al 60 % (en masa) (2,33 g, 58,2 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 20 min y se agregó clorometil etil éter (5,50 g, 86,2 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se llevó a cabo la separación de líquidos. La fase acuosa se extrajo con EA (30 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 50:1 a 5:1) para dar el producto (7,60 g, rendimiento: 75,6 %).

Paso 3: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído



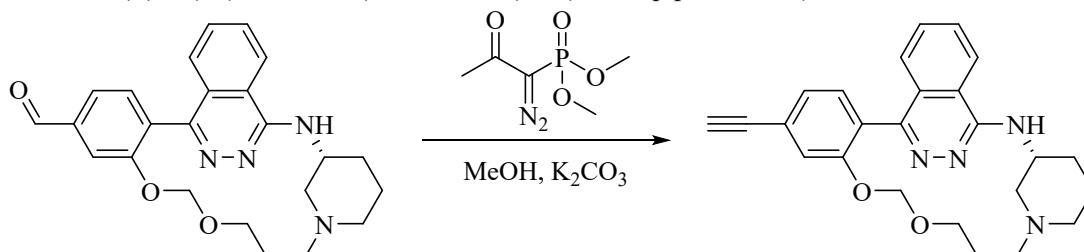
Se agregaron secuencialmente 4-bromo-3-(etoximetoxi)benzaldehído (5,00 g, 19,3 mmol, 1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (7,35 g, 29,0 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (1,41 g, 1,93 mmol, 0,1 eq) y KOAc (3,79 g, 38,6 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (50 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 20:1 a 5:1) para dar el producto (5,20 g, rendimiento: 88,0 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



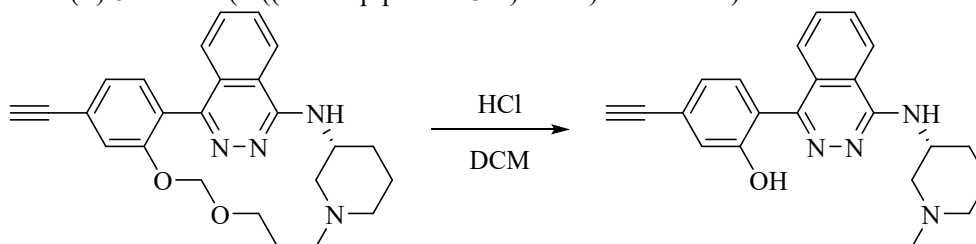
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,66 g, 5,42 mmol, 1,5 eq), (*R*)-4-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)ftalazin-1-amina (1,00 g, 3,61 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (264 mg, 0,361 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (607 mg, 7,22 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (1,22 g, rendimiento: 53,5 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (1,20 g, 2,85 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml), y se agregaron K₂CO₃ (788 mg, 5,70 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (657 mg, 3,42 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con DCM (30 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (1,08g, rendimiento: 90,9 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol

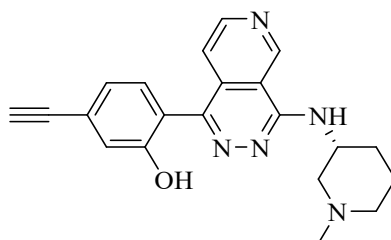


Se disolvió (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)ftalazin-1-amina (1,08 g, 2,95 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 3,24 ml, 12,9 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (30 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (760 mg, rendimiento: 81,8 %).

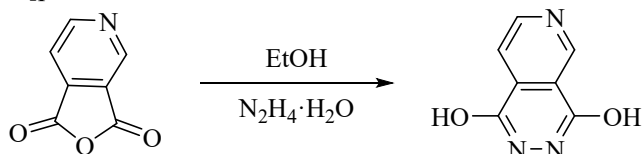
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,59 (s, 5H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₂H₂₂N₄O Peso molecular exacto: 358,18 LC-MS(Pos, *m/z*) = 359,10 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 7: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 5)

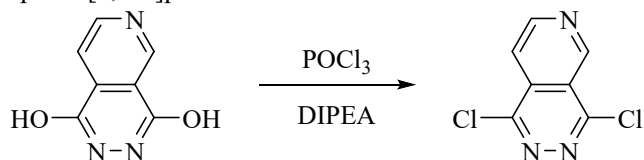


Paso 1: síntesis de pirido[3,4-*d*]piridazin-1,4-diol



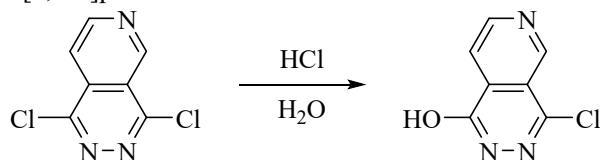
Se disolvió anhídrido piridina-3,4-dicarboxílico (16,0 g, 0,11 mol, 1,0 eq) en EtOH (450 ml) y se agregó hidrato de hidrazina (27,0 g, 0,54 mol, 5,0 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 80 °C y se dejó reaccionar durante 7 h, y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró al vacío, y la torta de filtración se lavó con EtOH y se secó para dar el producto (15,0 g, rendimiento: 85,0 %).

Paso 2: síntesis de 1,4-dicloropirido[3,4-*d*]piridazina



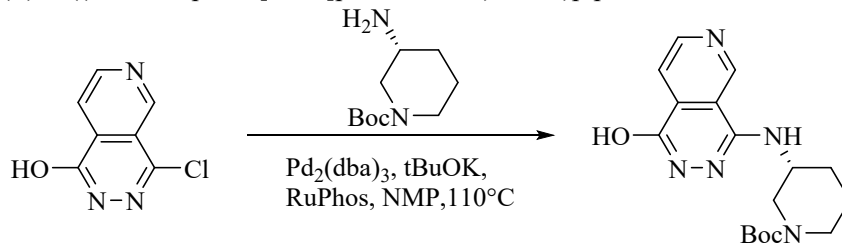
Se agregó pirido[3,4-*d*]piridazina-1,4-diol (1,0 g, 6,13 mmol, 1,0 eq) a POCl₃ (4,70 g, 30,7 mmol, 5,0 eq) y DIPEA (785 mg, 6,13 mmol, 1,0 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EA. El pH se ajustó por encima de 7 con una solución acuosa de NaHCO₃ y se realizó la extracción con DCM. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el producto (150 mg, rendimiento: 12,5 %).

Paso 3: síntesis de 4-cloropirido[3,4-*d*]piridazin-1-ol



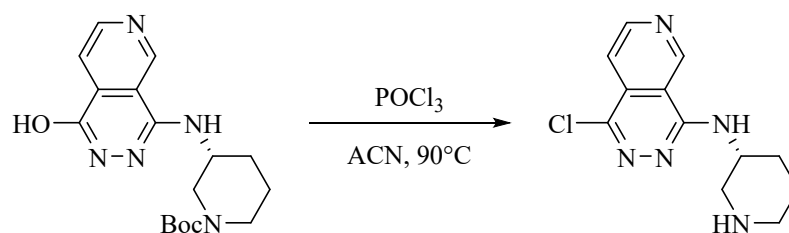
Se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-*d*]piridazina (5,0 g, 25,0 mmol, 1,0 eq) a ácido clorhídrico diluido al 1 % (150 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró al vacío, y la torta de filtración se recrystalizó con ácido acético para dar el producto (1,50 g, rendimiento: 33,0 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-3-((1-hidroxipirido[3,4-*d*]piridazin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



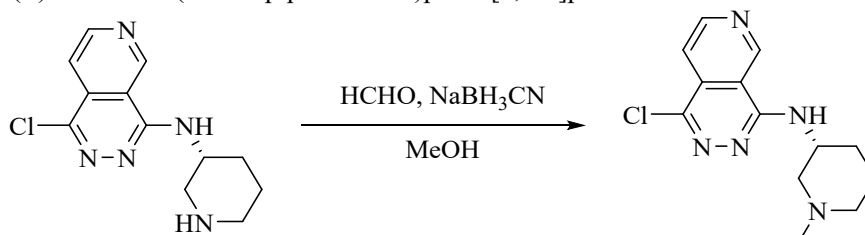
Se agregaron secuencialmente 4-cloropirido[3,4-*d*]piridazin-1-ol (1,40 g, 7,73 mmol, 1,0 eq), (*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,86 g, 9,28 mmol, 1,2 eq), Pd₂(dba)₃ (708 mg, 0,773 mmol, 0,1 eq), RuPhos (721 mg, 1,55 mmol, 0,2 eq) y tBuOK (2,20 g, 19,3 mmol, 2,5 eq) a NMP (30 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2,5 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para dar el producto (1,0 g, rendimiento: 37,5 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-1-cloro-*N*-(piperidin-3-il)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-amina



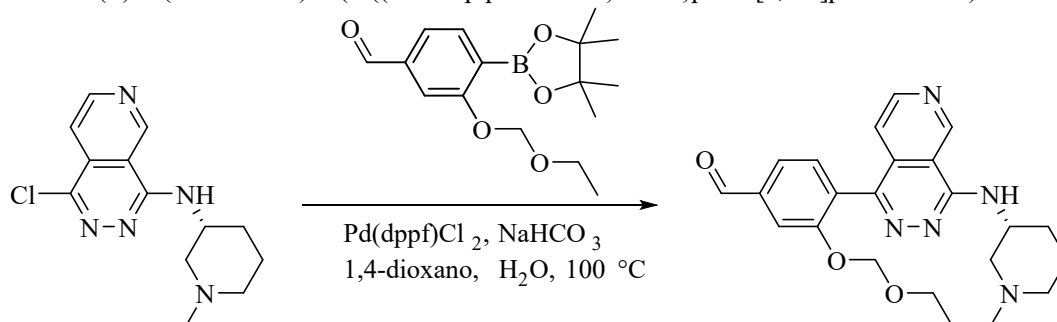
Se agregó (*R*)-3-((1-hidroxipirido[3,4-*d*]piridazin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (582 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq) a ACN (10 ml) y se agregó POCl₃ (736 mg, 4,80 mmol, 3,0 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 90 °C y se dejó reaccionar durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (20 ml × 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (262 mg, rendimiento: 62,1 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-1-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-amina



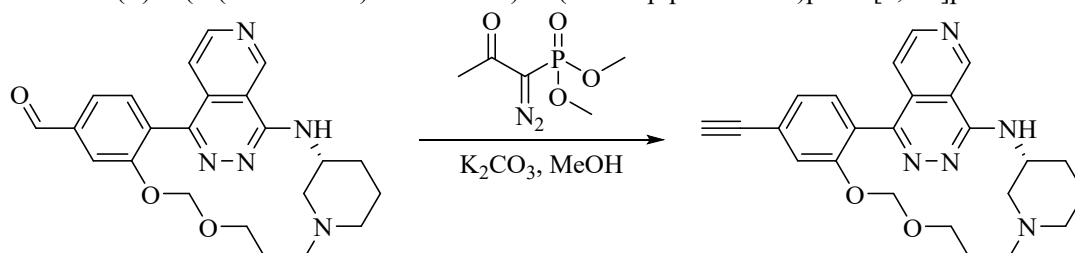
Se disolvió (*R*)-1-cloro-*N*-(piperidin-3-il)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-amina (262 mg, 0,993 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 ml) y se agregó una solución acuosa de formaldehído (37 %, 121 mg, 1,49 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se agregó NaBH₃CN (93,6 mg, 1,49 mmol, 1,5 eq) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (20 ml × 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 separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (215 mg, rendimiento: 77,9 %).

Paso 7: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)benzaldehído



Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (284 mg, 0,929 mmol, 1,2 eq), (*R*)-1-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-amina (215 mg, 0,774 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (56,6 mg, 0,0774 mmol, 0,1 eq), y NaHCO₃ (130 mg, 1,55 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (4 ml) y se agregó H₂O (2 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml × 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para dar el producto (40,0 mg, rendimiento: 12,3 %).

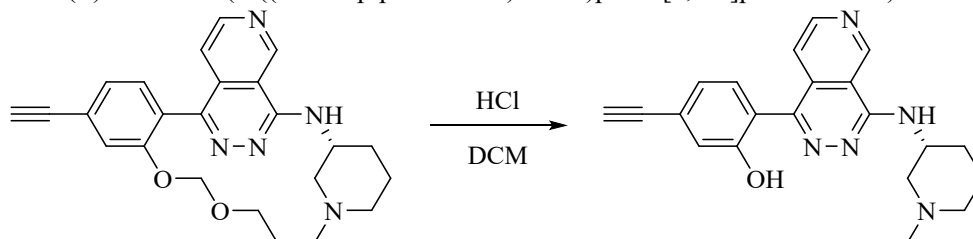
Paso 8: síntesis de (*R*)-1-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-amina



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)benzaldehído (40,0 mg, 0,0949 mmol, 1,0 eq) en MeOH (2 ml) y se agregaron K₂CO₃ (26,3 mg, 0,190 mmol, 2,0 eq) y

(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (27,3 mg, 0,142 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con DCM (5 ml $\times$ 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 separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (22,0 mg, rendimiento: 55,5 %).

Paso 9: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)fenol

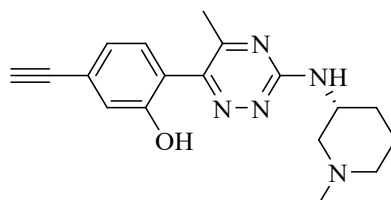


Se disolvió (*R*)-1-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)pirido[3,4-*d*]piridazin-4-amina (122 mg, 0,0527 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,06 ml, 0,264 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la extracción se realizó con un disolvente mixto de DCM:MeOH = 10:1 (5 ml $\times$ 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 separó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (12,0 mg, rendimiento: 63,4 %).

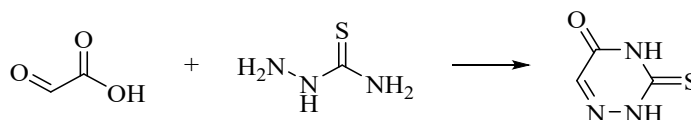
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ Peso molecular exacto: 359,17 LC-MS(Pos, m/z) = 360,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 177)

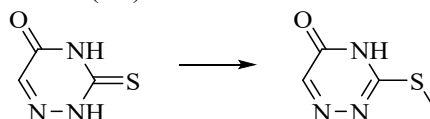


Paso 1: síntesis de 6-aza-2-tiouracilo



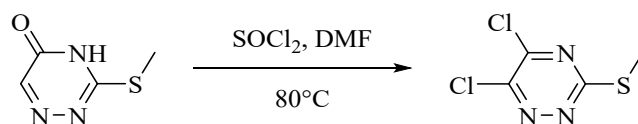
Se disolvió tiousemicarbazida (100 g, 1,10 mol, 1,0 eq) en agua (300 ml) y se agregó gota a gota ácido glioxílico al 50 % (162,89 g, 1,1 mol, 1,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1,5 h. Precipitó una gran cantidad de sólido y la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se agregó a una solución acuosa (300 ml) de NaOH (44 g, 1,10 mol, 1,0 eq) en porciones y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 h y después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. El pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con ácido clorhídrico y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla se filtró al vacío y la torta de filtración se secó para dar el producto (90 g, rendimiento: 63,4 %).

Paso 2: síntesis de 3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona



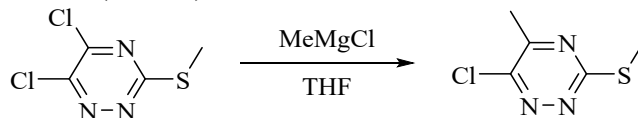
Se disolvió 6-aza-2-tiouracilo (90 g, 696,91 mmol, 1,0 eq) en EtOH (1 l) y se agregó en porciones terc-butoxido de sodio (66,97 g, 696,91 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó durante 10 min y se agregó gota a gota y lentamente yodometano (98,93 g, 696,91 mmol, 1,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar durante 50 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró al vacío y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:15) y después se suspendió con EA (100 ml), la mezcla se filtró al vacío y la torta de filtración se secó para dar el producto (30 g, rendimiento: 30 %).

Paso 3: síntesis de 5,6-dicloro-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



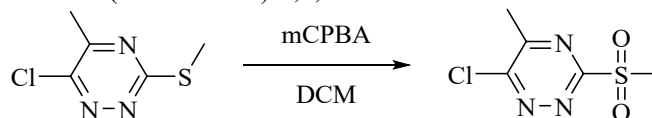
Se agregó 3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (8,50 g, 59,4 mmol, 1,0 eq) a SOCl_2 (40 ml) y se agregó DMF (0,4 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 80 °C y se dejó reaccionar durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (12,2 g).

Paso 4: síntesis de 6-cloro-5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



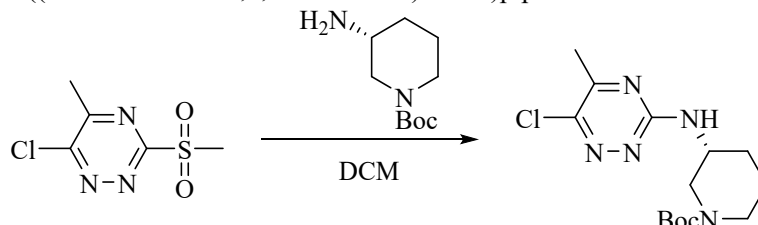
Se disolvió 5,6-dicloro-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (12,2 g, 62,2 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar los -60 °C. Se agregó gota a gota MeMgCl (20,7 ml, 62,2 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó reaccionar durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se realizó la extracción con EA (50 ml $\times$ 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 100:1 a 10:1) para dar el producto (1,52 g, rendimiento en dos pasos: 20,0 %).

Paso 5: síntesis de 6-cloro-5-metil-3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazina



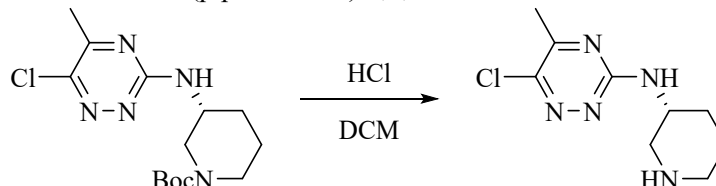
Se disolvió 6-cloro-5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (1,52 g, 8,65 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregó ácido m-cloroperoxisulfónico (3,73 g, 21,6 mmol, 2,5 eq) y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la extracción se realizó con DCM (30 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (1,38 g, rendimiento: 76,8 %).

Paso 6: síntesis de (R)-3-((6-cloro-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



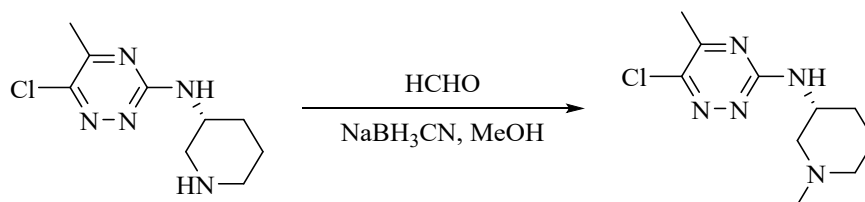
Se disolvió 6-cloro-5-metil-3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazina (1,38 g, 6,65 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml) y se agregó (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,98 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 20:1 a 2:1) para dar el producto (540 mg, rendimiento: 24,8 %).

Paso 7: síntesis de (R)-6-cloro-5-metil-N-(piperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



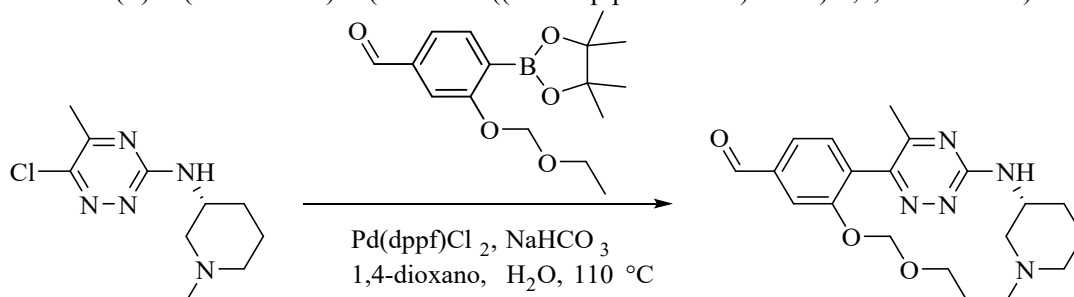
Se disolvió (R)-3-((6-cloro-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (540 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 1,24 ml, 4,95 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la extracción se realizó con DCM (20 ml $\times$ 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (332 mg, rendimiento: 88,5 %).

Paso 8: síntesis de (R)-6-cloro-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



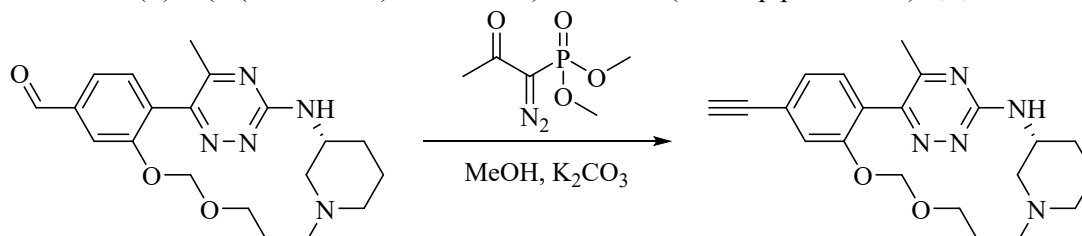
Se disolvió (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(piperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (330 mg, 1,45 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 ml) y se agregó una solución acuosa de formaldehído (37 %, 183 mg, 2,18 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se agregó NaBH₃CN (137 mg, 2,18 mmol, 1,5 eq) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (20 ml × 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (280 mg, rendimiento: 77,9 %).

Paso 9: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído



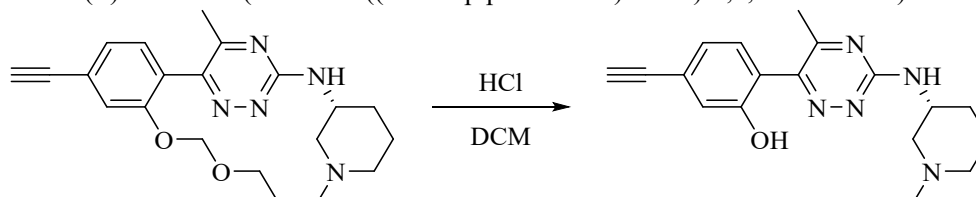
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (380 mg, 1,24 mmol, 1,5 eq), (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (200 mg, 0,827 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (60,5 mg, 0,0827 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (139 mg, 1,65 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (6 ml) y se agregó H₂O (3 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para dar el producto (180 mg, rendimiento: 56,4 %).

Paso 10: síntesis de (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído (180 mg, 0,467 mmol, 1,0 eq) MeOH (5 ml), y se agregaron K₂CO₃ (129 mg, 0,934 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (135 mg, 0,701 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con EA (20 ml × 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (152 mg, rendimiento: 85,3 %).

Paso 11: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



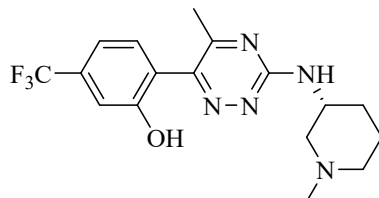
Se disolvió (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (152 mg, 0,398 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,3 ml, 1,19 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (10 ml × 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 separó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (82.0 mg, rendimiento: 63,6 %).

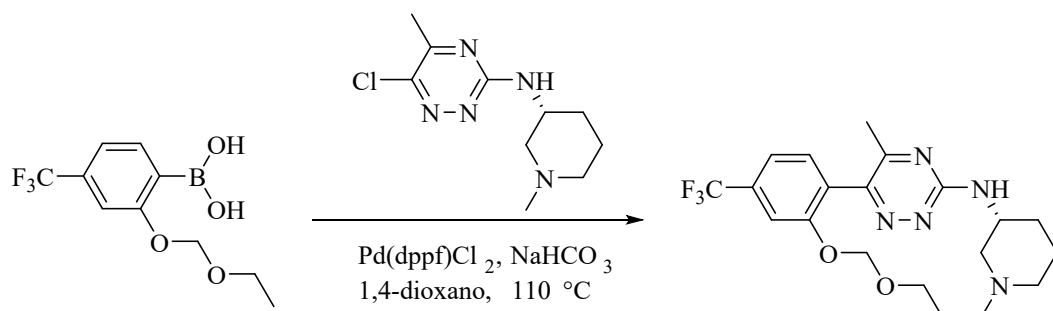
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,36-1,30 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ Peso molecular exacto: 323,17 LC-MS(Pos, m/z) = 324,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: síntesis de (*R*)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 188)

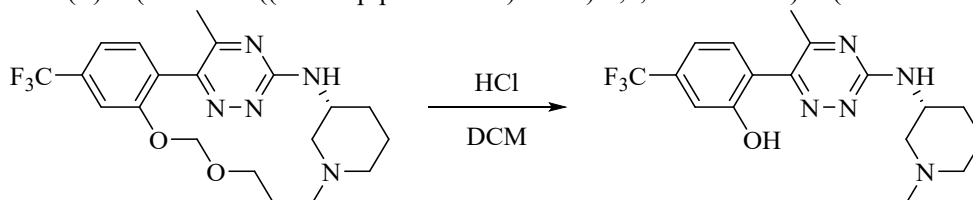


Paso 1: síntesis de (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregaron secuencialmente ácido 2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenilborónico (131 mg, 0,496 mmol, 1,5 eq), (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (80 mg, 0,331 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (24,2 mg, 0,0331 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (55,6 mg, 0,662 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (5 ml) y se agregó H₂O (2,5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (10 ml) y se extrajo con EA (15 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para dar el producto (83,0 mg, rendimiento: 58,9 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-(trifluorometil)fenol

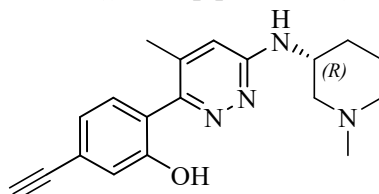


Se disolvió (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (83 mg, 0,195 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,15 ml, 0,585 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (10 ml $\times$ 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 separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (47,0 mg, rendimiento: 65,6 %).

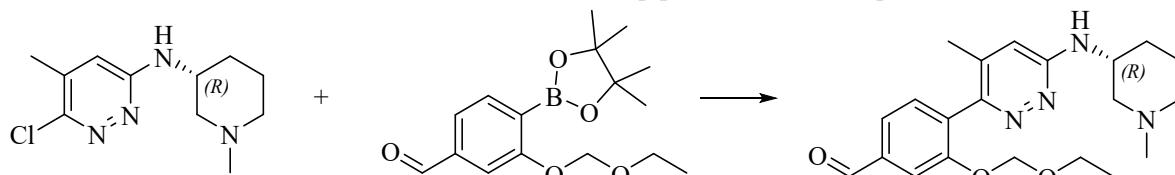
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 4,02 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,67 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 3H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}$ Peso molecular exacto: 367,16 LC-MS(Pos, m/z) = 368,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 54)

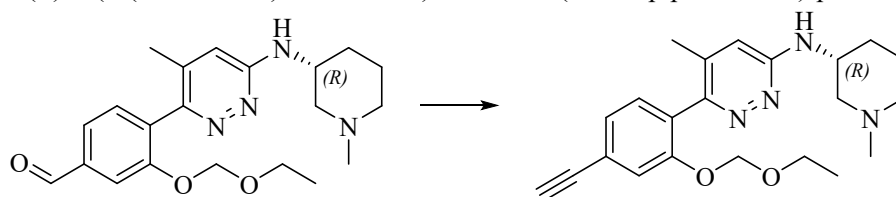


Paso 1: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)benzaldehído



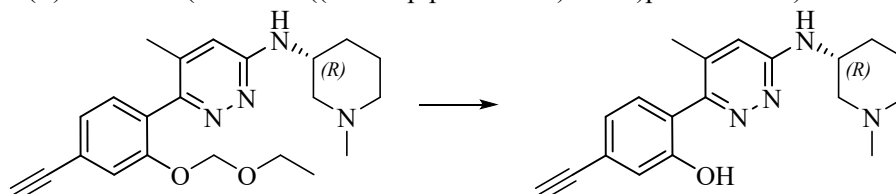
Se agregaron (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (300,0 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (572,3 mg, 1,869 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (209,3 mg, 2,49 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (45,5 mg, 0,06 mmol, 0,05 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (4,0 ml), y la mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El sistema se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (especificación de gel de sílice: malla de 100-200, diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar el producto (283,0 mg, rendimiento: 59,0 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-piridazin-3-amina



Se agregaron (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)benzaldehído (283,0 mg, 0,73 mmol, 1,0 eq), carbonato de potasio anhidro (203,4 mg, 1,17 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (212,1 mg, 1,10 mmol, 1,5 eq) a metanol (10,0 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50,0 ml) y se realizó la extracción con diclorometano (50,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (especificación de gel de sílice: malla de 100-200, diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar el producto (190,0 mg, rendimiento: 67,8 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol

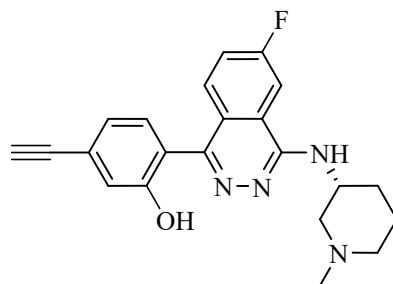


Se agregó (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (190,0 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (2,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 7-8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la extracción se realizó con diclorometano (50,0 ml). 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 capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (110,0 mg, rendimiento: 68,7 %).

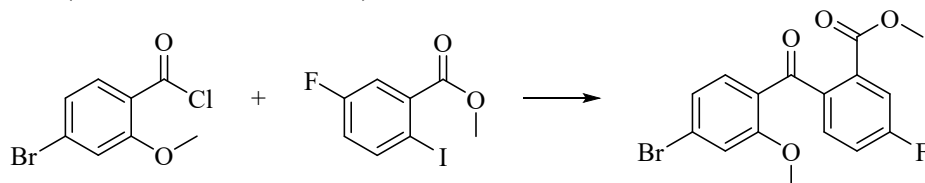
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,60-6,58 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 2,86-2,84 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,99-2,02 (m, 4H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₂N₄O Peso molecular exacto: 322,18 LC-MS(Pos, *m/z*) = 323,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(6-fluoro-4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 172)

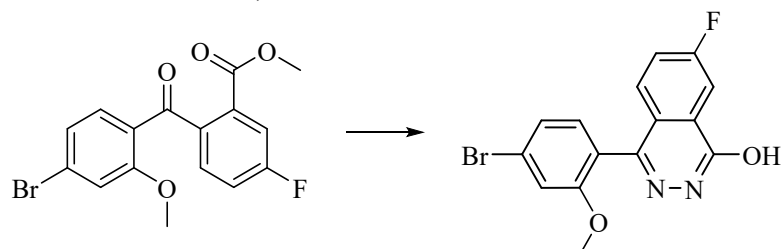


Paso 1: síntesis de 2-(4-bromo-2-metoxibenzoil)-5-fluorobenzoato de metilo



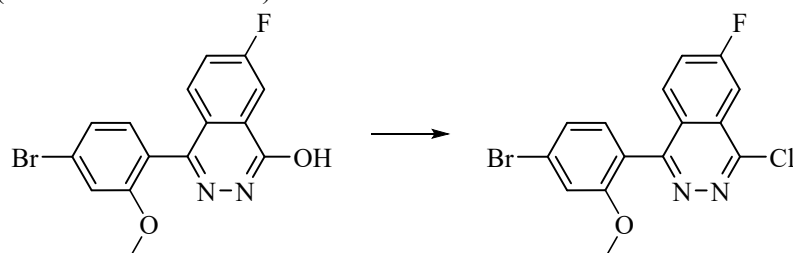
Se disolvió 5-fluoro-2-yodobenzoato de metilo (10,0 g, 35,71 mmol, 1,0 eq) en THF (200 ml) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar los $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en tetrahidrofurano (1,3 mol/l, 30,2 ml, 39,28 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregó CuCN (3,2 g, 35,71 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregó cloruro de 4-bromo-2-metoxibenzoilo (10,7 g, 42,85 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó reaccionar durante 20 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se agitó durante 10 minutos, se filtró al vacío, y el filtrado se separó. La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml $\times$ 2) y la fase de EA se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio (100 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto bruto (13,13 g, rendimiento: 100 %).

Paso 2: síntesis de 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-7-fluoroftalazin-1-ol



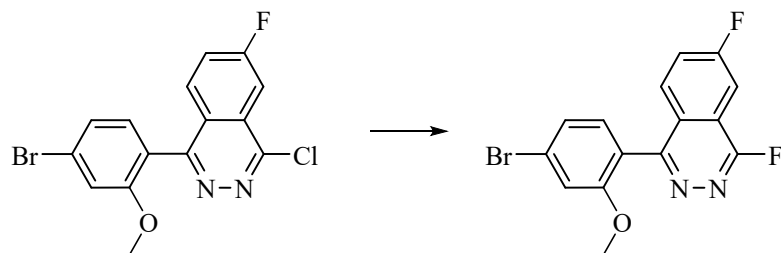
Se disolvieron 2-(4-bromo-2-metoxibenzoil)-5-fluorobenzoato de metilo (13,13 g, 35,71 mmol, 1,0 eq) e hidrato de hidrazina al 85 % (4,20 g, 71,42 mmol, 2,0 eq) en etanol (200 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 40 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró, y la torta de filtración se secó para dar el producto (6,5 g, rendimiento: 52,1 %).

Paso 3: síntesis de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-cloro-6-fluoroftalazina



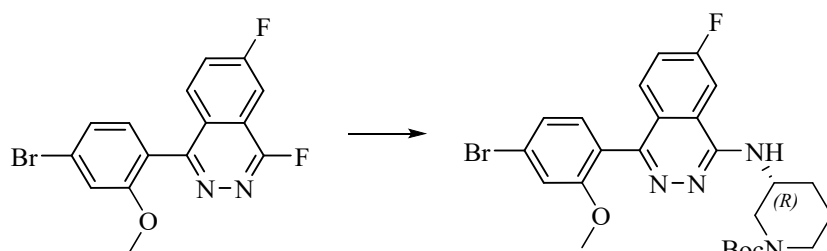
Se disolvieron 4-(4-bromo-2-metoxifenil)-7-fluoroftalazin-1-ol (6,5 g, 18,61 mmol, 1,0 eq) y oxiclورو de fósforo (5,71 g, 37,22 mmol, 2,0 eq) en acetonitrilo (130 ml), y la mezcla se dejó reaccionar a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se agregó agua (100 ml). El pH se ajustó a 10 con carbonato de sodio y la extracción se realizó con EA (100 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó y concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:PE = 1:1) para dar el producto (5,5 g, rendimiento: 80,4 %).

Paso 4: síntesis de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4,6-difluoroftalazina



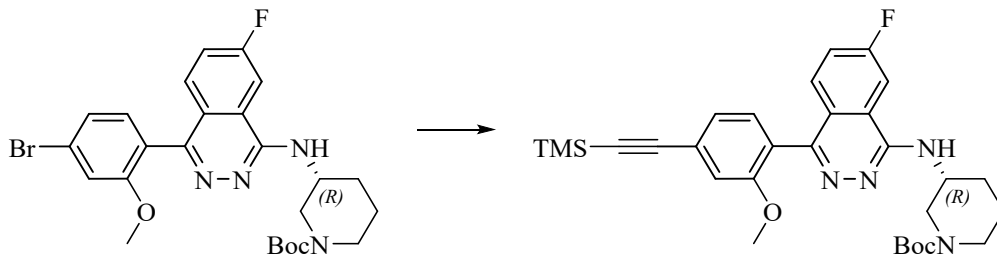
Se disolvieron 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4-cloro-6-fluorofthalazina (2,0 g, 5,44 mmol, 1,0 eq) y fluoruro de tetrametilamonio (760 mg, 8,16 mmol, 1,5 eq) en DMF (20 ml), y la mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con MTBE (20 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el producto (0,9 g, rendimiento: 47,1 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-3-((4-(4-bromo-2-metoxifenil)-7-fluorofthalazin-1-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



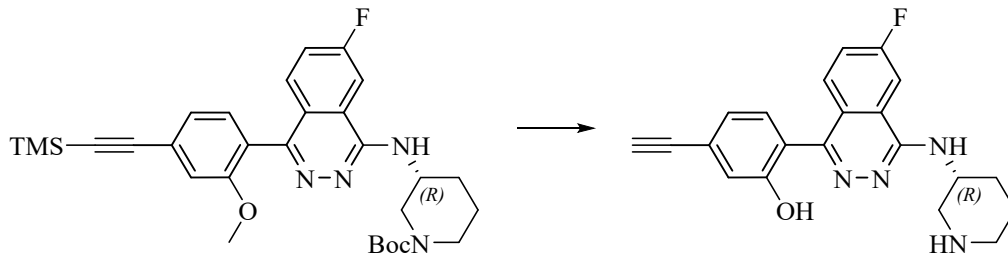
Se disolvieron 1-(4-bromo-2-metoxifenil)-4,6-difluorofthalazina (0,9 g, 2,56 mmol, 1,0 eq), (*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (566 mg, 2,82 mmol, 1,1 eq) y TEA (777 mg, 7,68 mmol, 3,0 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 80 °C durante 20 h. El análisis LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se suspendió con un disolvente mixto de PE y EA (10:1, 20 ml). La mezcla se filtró al vacío y la torta de filtración se secó para dar el producto (1,0 g, rendimiento: 73,5 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-3-((7-fluoro-4-(2-metoxi-4-((trimetilsilil)etnil)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvieron (*R*)-3-((4-(4-bromo-2-metoxifenil)-7-fluorofthalazin-1-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq), PdCl₂(dppf)₂ (133 mg, 0,19 mmol, 0,1 eq) y CuI (107 mg, 0,26 mmol, 0,3 eq) en diisopropilamina (10 ml) y se agregó trimetilsililacetileno (1,85 mg, 18,80 mmol, 10 eq) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a 60 °C durante 16 h. El análisis TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar el producto (510 mg, rendimiento: 49,5 %).

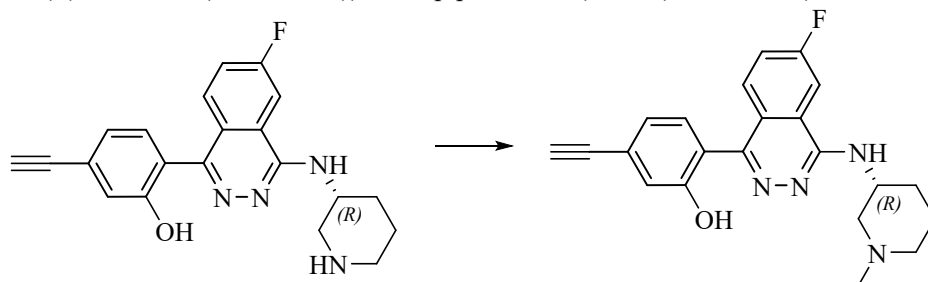
Paso 7: síntesis de (*R*)-5-etnil-2-(6-fluoro-4-(piperidin-3-ilamino)ftalazin-1-il)fenol



Se disolvió (*R*)-3-((7-fluoro-4-(2-metoxi-4-((trimetilsilil)etnil)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 0,91 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y se agregó tribromuro de boro (456 mg, 1,82 mmol, 2,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 0 °C durante 3 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). El pH se ajustó a 9 con NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (15 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto (300 mg,

rendimiento: 90,9 %).

Paso 8: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(6-fluoro-4-((1-metilpiperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol

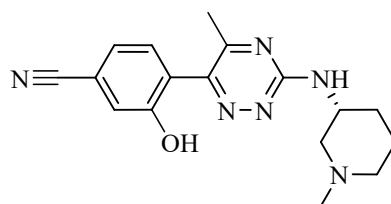


Se disolvieron (*R*)-5-etinil-2-(6-fluoro-4-(piperidin-3-ilamino)ftalazin-1-il)fenol (300 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) y una solución acuosa de formaldehído (37 %) (67 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (52 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 min. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (108 mg, rendimiento: 35,1 %).

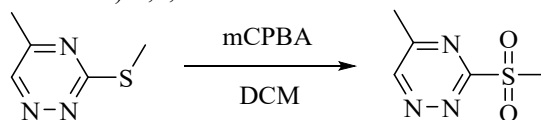
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 8,32-8,29 (d, 1H), 7,71-7,66 (t, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,31-7,29 (d, 1H), 7,13-7,07 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,17-3,14 (d, 1H), 2,80-2,78 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,81-1,78 (d, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,49-1,46 (d, 1H), 1,24 (s, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$ Peso molecular exacto: 376,17 LC-MS (Pos, m/z) = 377,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: síntesis de (*R*)-3-hidroxi-4-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)benzonitrilo (Compuesto 190)

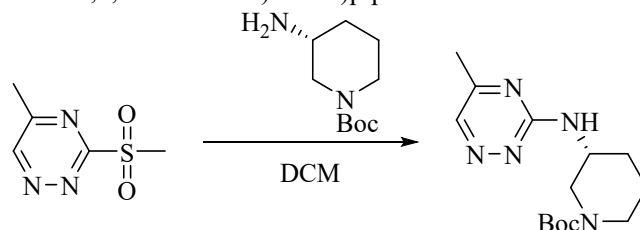


Paso 1: síntesis de 5-metil-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina



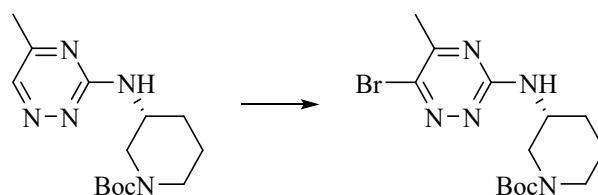
Se disolvió 5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (1,5 g, 10,62 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml) y se agregó ácido *m*-cloroperoxibenzoico (4,53 g, 22,30 mmol, 2,1 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). El pH se ajustó a 9 con NaHCO_3 y la extracción se realizó con DCM (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó y concentró para dar el producto (1,84 g, rendimiento: 100 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-3-((5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



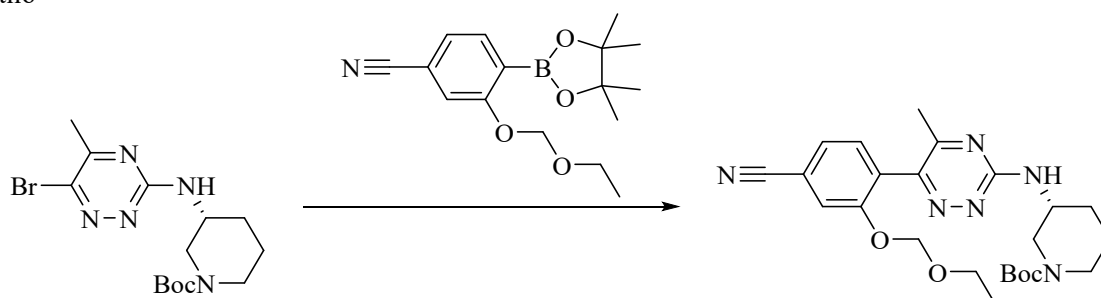
Se disolvieron 5-metil-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina (1,84 g, 10,62 mmol, 1,0 eq), (*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,13 g, 10,62 mmol, 1,5 eq) y TEA (1,61 g, 15,93 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) y la solución se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar el producto (700 mg, rendimiento: 22,4 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-3-((6-bromo-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



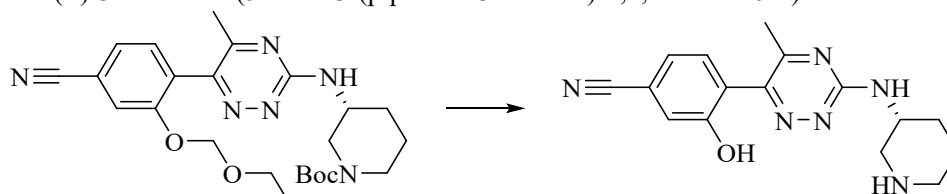
Se disolvieron (*R*)-3-((5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 2,38 mmol, 1,0 eq) y NBS (466 mg, Se disolvieron 2,62 mmol, 1,1 eq) en DMF (7 ml) y la solución se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y la extracción se realizó con MTBE (15 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el producto (300 mg, rendimiento: 33,9 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-3-((6-(4-ciano-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



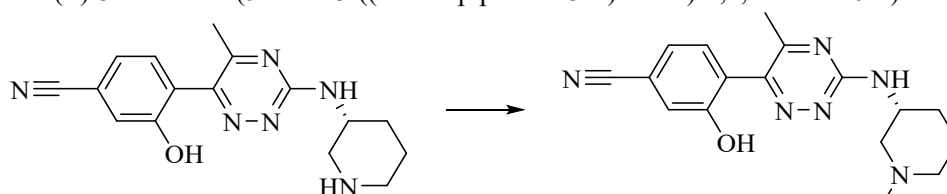
Se agregaron (*R*)-3-((6-bromo-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,8 mmol, 1,5 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (364 mg, 1,2 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (134 mg, 1,6 mmol, 2,0 eq) se agregaron a 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (2 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la extracción se realizó con EA (20 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar el producto (280 mg, rendimiento: 74,7 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-3-hidroxi-4-(5-metil-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)benzonitrilo



Se disolvió (*R*)-3-((6-(4-ciano-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 1 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se realizó una retroextracción con DCM (10 ml $\times$ 3). El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 con una solución acuosa de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (10 ml $\times$ 4). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto (150 mg, rendimiento: 80,6 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-3-hidroxi-4-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)benzonitrilo



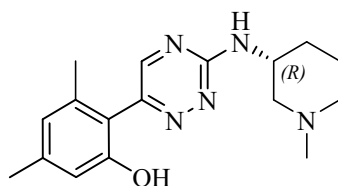
Se disolvieron (*R*)-3-hidroxi-4-(5-metil-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)benzonitrilo (150 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq) y una solución acuosa de formaldehído (37 %) (39 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la extracción se realizó con DCM (30 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (65 mg, rendimiento: 41,9 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,71 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,40-7,38 (t, 1H), 7,33-7,31 (d, 1H),

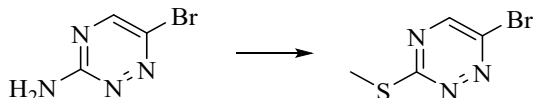
4,06-4,01 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,88-1,86 (d, 1H), 1,75-1,71 (t, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H).

Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_6O$ Peso molecular exacto: 324,17 LC-MS (Pos, m/z) = 325,14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13: síntesis de (R)-3,5-dimetil-2-(3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 202)

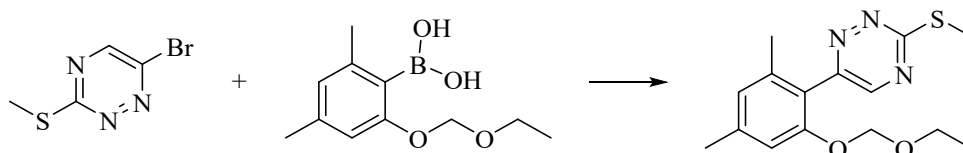


Paso 1: síntesis de 6-bromo-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



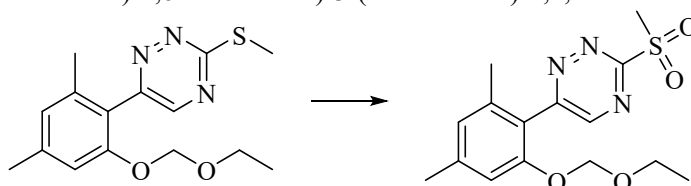
Se agregaron 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (3,0 g, 17,14 mmol, 1,0 eq) y 1,2-dimetildisulfuro (2,4 g, 25,71 mmol, 1,5 eq) a acetonitrilo (20 ml) y se agregó gota a gota nitrito de terc-butilo (3,5 g, 34,28 mmol, 2,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (20,0 ml) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (especificación del gel de sílice: malla 100-200, éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para dar el producto (1,5 g, rendimiento: 42,4 %).

Paso 2: síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



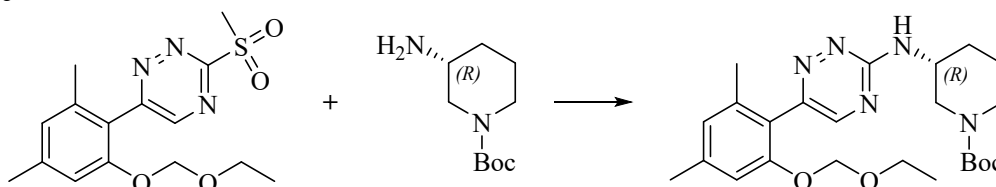
Se agregaron 6-bromo-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (230,0 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq), ácido (2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)borónico (250,0 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq), bicarbonato de sodio (187,5 mg, 2,22 mmol, 2,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (40,8 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq.) a una solución mixta de 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (6,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Después, el sistema se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (especificación del gel de sílice: malla 100-200, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para dar el producto (167,0 mg, rendimiento: 49,0 %).

Paso 3: síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina



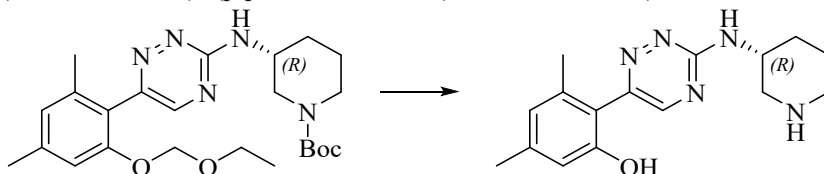
Se disolvió 6-(2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (167,0 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10,0 ml) y ácido m-cloroperoxisbenzoico (85 %) (222,0 mg, 1,08 mmol, 2,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (50,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (especificación del gel de sílice: malla 100-200, éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para dar el producto (137,0 mg, rendimiento: 74,4 %).

Paso 4: síntesis de (R)-3-(((6-(2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



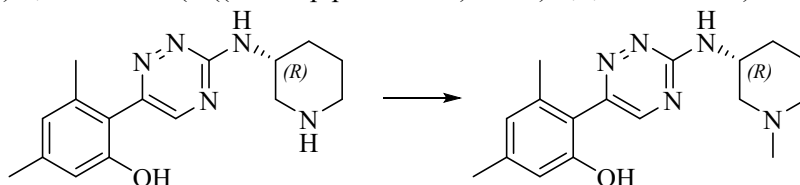
Se agregaron 6-(2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)-3-(metilsulfonil)-1,2,4-triazina (108,0 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq) y (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (128,2 mg, 0,64 mmol, 2,0 eq) a *N,N*-dimetilacetamida (4,0 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 108 °C durante 16 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Después, el sistema se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar el producto (60,0 mg, rendimiento: 41,0 %).

Paso 5 síntesis de (*R*)-3,5-dimetil-2-(3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



Se agregó (*R*)-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4,6-dimetilfenil)-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (2,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 3,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 7-8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la extracción se realizó con diclorometano (50,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (39,0 mg, rendimiento: 99,4 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-3,5-dimetil-2-(3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



Se agregaron (*R*)-3,5-dimetil-2-(3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (39,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) y una solución acuosa de formaldehído (37 %) (13,7 mg, 0,16 mmol, 1,3 eq) a metanol (5,0 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después, se agregó cianoborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,19 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se dejó reaccionar durante 1 h más. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20,0 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (50,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (15,0 mg, rendimiento: 50,0 %).

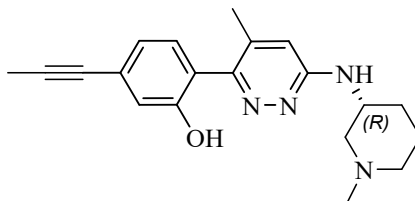
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₇H₂₃N₅O

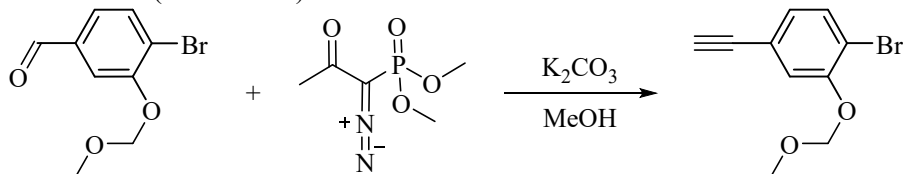
Peso molecular exacto: 313,19

LC-MS (Pos, *m/z*) = 314,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: síntesis de (*R*)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol (Compuesto 174)



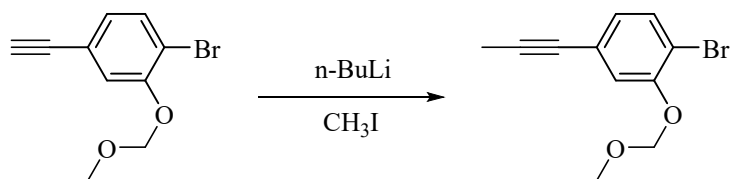
Paso 1: síntesis de 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-etinilbenceno



Se agregaron 4-bromo-3-(etoximetoxi)benzaldehído (8 g, 30,88 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (8,9 g, 46,32 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio anhidro (8,5 g, 61,76 mmol, 2,0 eq) a metanol (150 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. El monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó agua (30 ml) y la extracción se realizó con acetato de etilo (30 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre

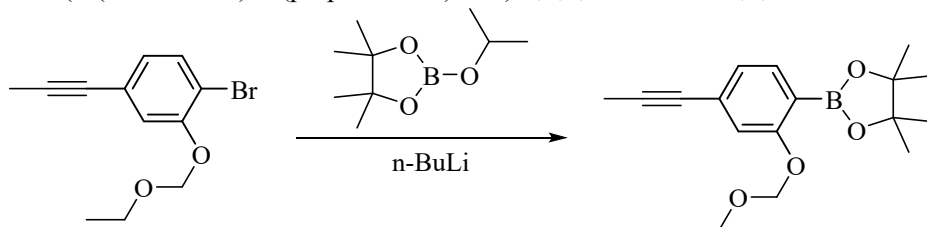
sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:150) para dar el producto (3 g, rendimiento: 38,5 %).

Paso 2: síntesis de 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)benceno



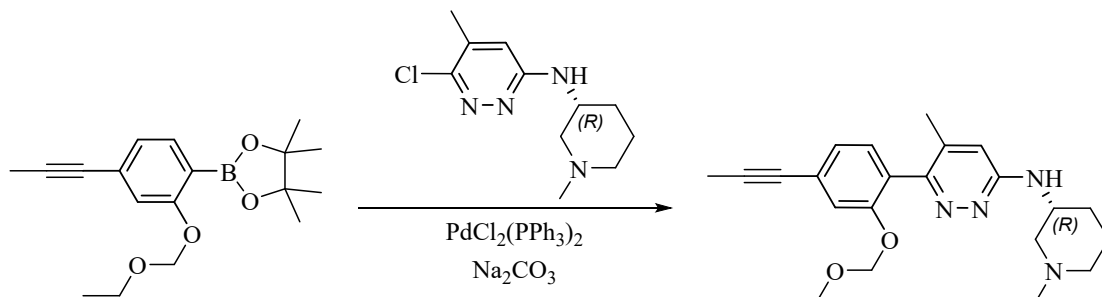
Se disolvió 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-etinilbenceno (500 mg, 1,96 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (10 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar los -70 °C. Después, se agregó gota a gota una solución de 1,6 mol/l de n-butililitio en THF (1,35 ml, 1,1 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a una temperatura entre -75 °C y -70 °C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de yodometano (834,6 mg, 5,88 mmol, 3,0 eq). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 16 h. El análisis por LC-MS mostró que quedaba un 20 % de los materiales de partida. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:100) para dar el producto (485 mg, rendimiento: 91,9 %).

Paso 3: síntesis de 2-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



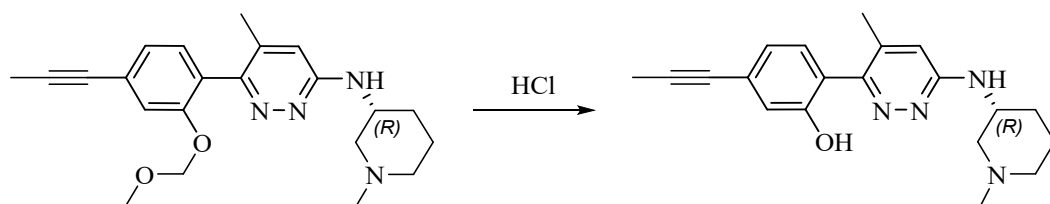
Se disolvió 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)benceno (485 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (10 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar los -70 °C. Después, se agregó gota a gota una solución de 1,6 mol/l de n-butililitio en THF (1,5 ml, 1,3 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a -70 °C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (502,4 mg, 2,7 mmol, 1,5 eq). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 24 h. El análisis por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:100 a EA = 100 %) para dar el producto (383 mg, rendimiento: 67,3 %).

Paso 4: síntesis de (R)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazina-3-amina



Se agregaron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (70,2 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq) y carbonato de sodio anhidro (530 mg, 5 mmol, 5,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y se agregaron 2-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (379,4 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq), (R)-6-cloro-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (240,7 mg, 1 mmol, 1,0 eq) y agua (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 48 h en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml × 2). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para dar el producto (150 mg, rendimiento: 38 %).

Paso 5: síntesis de (R)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol

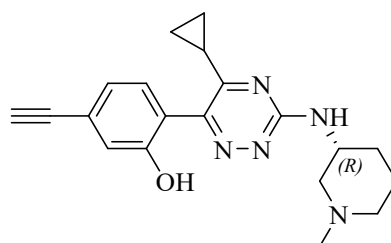


Se agregó (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (150 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq) a DCM (5 ml) y se agregó gota a gota una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (3 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla se volvió a extraer con DCM (30 ml $\times$ 2). El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 8 con carbonato de sodio y la extracción se realizó con DCM (30 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (100 mg, rendimiento: 78,2 %).

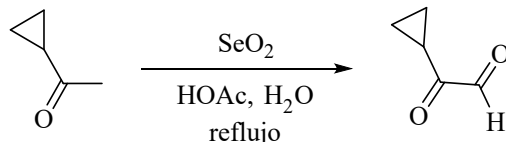
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,00 (s, 0,95H), 7,14-7,12 (d, 1H), 6,91-6,89 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61-6,59 (d, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 7H), 1,92 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ Peso molecular exacto: 336,20 LC-MS (Pos, m/z) = 337,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15: síntesis de (*R*)-2-(5-ciclopropil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-etinilfenol (Compuesto 179)

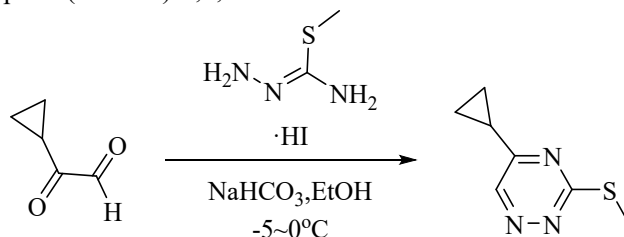


Paso 1: síntesis de 2-ciclopropil-2-oxoacetaldehído



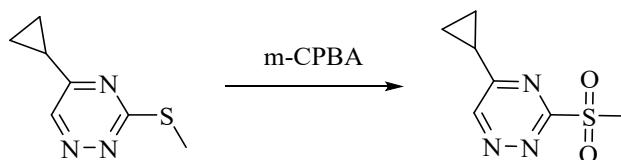
Se agregaron dióxido de selenio (18,5 g, 166,43 mmol, 1,4 eq), ácido acético (5 g, 83,22 mmol, 0,7 eq) y agua (3,3 g, 184,26 mmol, 1,55 eq) a 1,4-dioxano (75 ml), y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 2 h. Después, se agregó 1-ciclopropiletanona (10 g, 118,88 mmol, 1,0 eq), y la mezcla se calentó hasta el reflujo y se dejó reaccionar durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se enjuagó con 1,4-dioxano y el filtrado se usó en el siguiente paso según una cantidad teórica.

Paso 2: síntesis de 5-ciclopropil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



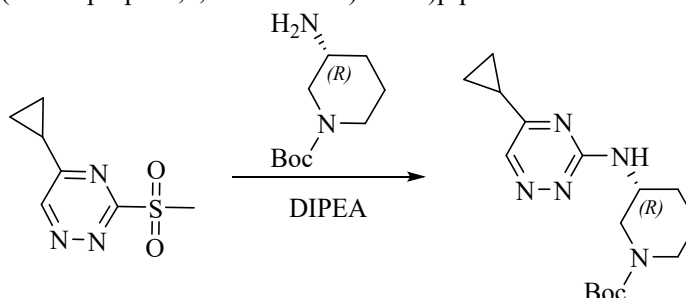
Se agregó agua (150 ml) a una solución de 2-ciclopropil-2-oxoacetaldehído (118,88 mmol, 1,0 eq) en dioxano y se agregó lentamente bicarbonato de sodio (20 g, 237,76 mmol, 2,0 eq). La mezcla se enfrió hasta alcanzar una temperatura de -5 °C a 0 °C. Se agregó gota a gota una solución acuosa (100 ml) de yodhidruro de S-metilisotiosemicarbazida (30,5 g, 130,77 mmol, 1,1 eq), y la mezcla se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 48 h. El monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:30 a 1:10) para dar el producto (12,6 g, rendimiento en dos pasos: 63,3 %).

Paso 3: síntesis de 5-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazina



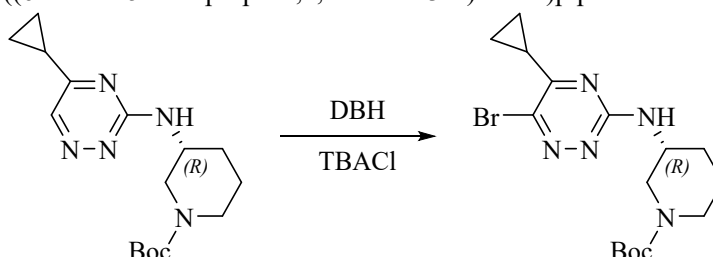
Se disolvió 5-ciclopropil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (2 g, 11,96 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml) y se agregó 85 % (en masa) de ácido m-cloroperoxibenzoico (6 g, 29,9 mmol, 2,5 eq) en porciones. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml), la mezcla se agitó durante 2 min y se extrajo con DCM (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (2,1 g, rendimiento: 88,2 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-3-((5-ciclopropil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



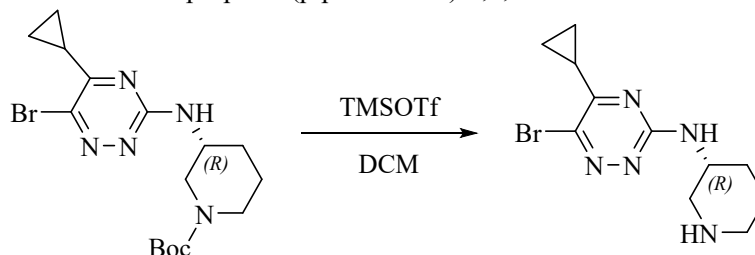
Se agregó 5-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)-1,2,4-triazina (2,1 g, 10,54 mmol, 1,0 eq) a 1,4-dioxano (30 ml) y se agregaron (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 21,08 mmol, 2,0 eq) y DIPEA (4,1 g, 31,62 mmol, 3,0 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 80 °C y se dejó reaccionar durante 20 h. El monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:10 a 1:2) para dar el producto (2,5 g, rendimiento: 73,5 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-3-((6-bromo-5-ciclopropil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregaron (*R*)-3-((5-ciclopropil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 7,83 mmol, 1,0 eq), cloruro de tetrabutilamonio (2,2 g, 7,83 mmol, 1,0 eq), carbonato de potasio anhidro (2,2 g, 15,66 mmol, 2,0 eq) y dibromohidantoína (1,3 g, 4,7 mmol, 0,6 eq) a acetonitrilo (50 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h. Después, se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:10 a 1:5) para dar el producto (1,5 g, rendimiento: 48,4 %).

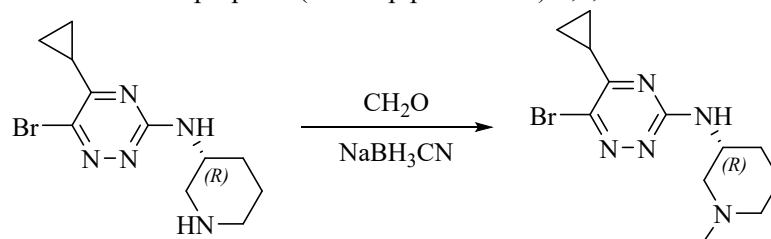
Paso 6: síntesis de (*R*)-6-bromo-5-ciclopropil-*N*-(piperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se disolvió (*R*)-3-((6-bromo-5-ciclopropil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,76 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) y se agregó 2,6-dimetilpiridina (2,4 g, 22,56 mmol, 6,0 eq). La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y después se agregó gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,5 g, 11,28 mmol, 3,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar durante 0,5 h y el monitoreo por TLC mostró que no

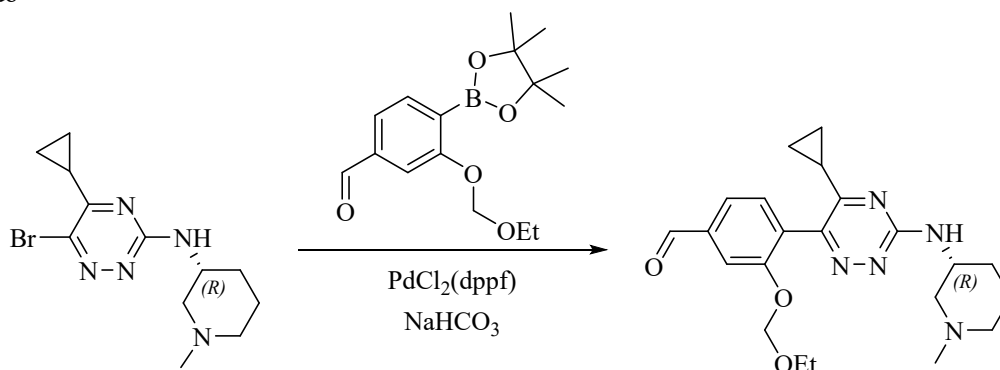
quedaban materiales de partida. Después, se agregó agua (50 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 8 con carbonato de sodio y la extracción se realizó con DCM (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:100 a 1:20) para dar el producto (1,1 g, rendimiento: 100 %).

Paso 7: síntesis de (*R*)-6-bromo-5-ciclopropil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



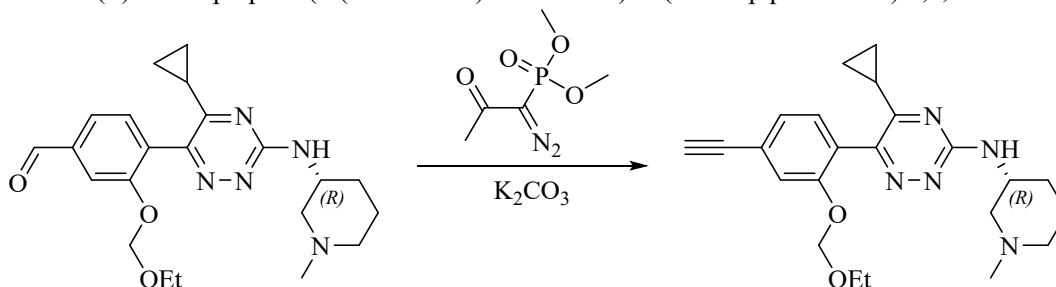
Se agregaron (*R*)-6-bromo-5-ciclopropil-*N*-(piperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (1,1 g, 3,76 mmol, 1,0 eq), ácido acético (225,6 mg, 3,76 mmol, 1,0 eq) y formaldehído al 37 % (305,2 mg, 3,76 mmol, 1,0 eq) a metanol (7 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se agregó cianoborohidruro de sodio (472,5 mg, 7,52 mmol, 2,0 eq). Cuando el monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida, se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:100 a 1:20) para dar el producto (776 mg, rendimiento: 66,3 %).

Paso 8: síntesis de (*R*)-4-(5-ciclopropil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



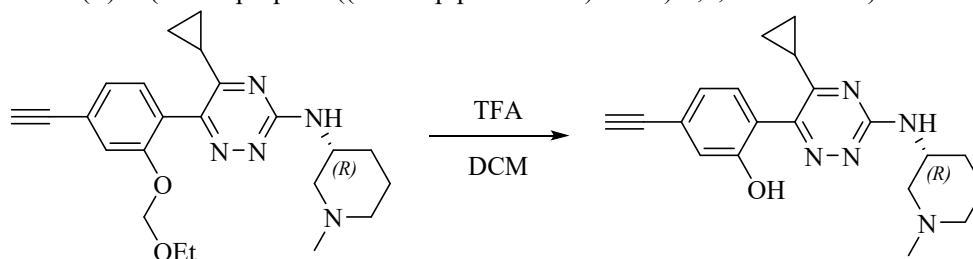
Se disolvieron (*R*)-6-bromo-5-ciclopropil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (776 mg, 2,47 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,1 g, 3,71 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (622,4 mg, 7,41 mmol, 1,0 eq.) y PdCl₂(dppf) (182,9 mg, 0,25 mmol, 0,1 eq) en una solución mixta de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml), y la solución resultante se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por TCL mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después, se agregó agua (50 ml) y se realizó la extracción con DCM (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:100 a 1:20) para dar el producto (1,1 g, rendimiento: 100 %).

Paso 9: síntesis de (*R*)-5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregó (*R*)-4-(5-ciclopropil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído (1 g, 2,43 mmol, 1,0 eq) a metanol (10 ml) y se agregaron carbonato de potasio anhidro (671,7 mg, 4,86 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (699,2 mg, 3,64 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, se agregó agua (50 ml) y se realizó la extracción

con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (940 mg, rendimiento: 94,9 %).
 Paso 10: síntesis de (*R*)-2-(5-ciclopropil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-etinilfenol

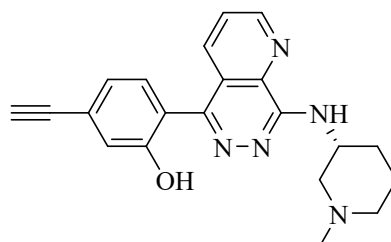


Se agregó (*R*)-5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (324 mg, 0,79 mmol, 1,0 eq) a DCM (9 ml) y se agregó gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y el monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Después, se agregó agua (30 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 8 con la adición de carbonato de sodio y la extracción se realizó con DCM (30 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:7) para dar el producto (130 mg, rendimiento: 47,1 %).

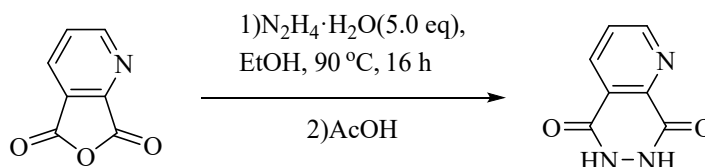
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,1 (s, 1H), 7,74-7,44 (d, 1H), 7,30-7,28 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,02-0,97 (m, 4H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ Peso molecular exacto: 249,19 LC-MS (Pos, m/z) = 350,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(8-((1-metilpiperidin-3-il)amino)pirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)fenol (Compuesto 203)

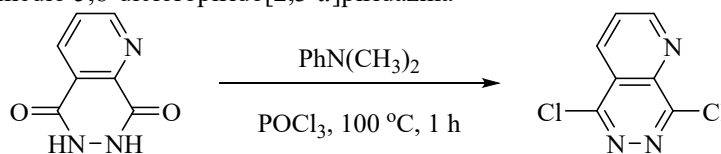


Paso 1: síntesis del intermedio 6,7-dihidropirido[2,3-*d*]piridazina-5,8-diona



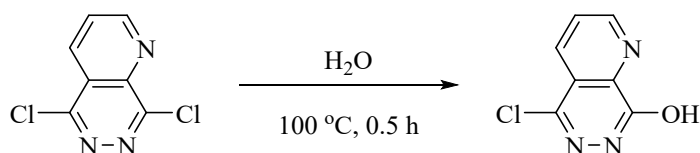
Se disolvió anhídrido 2,3-piridindicarboxílico (10,0 g, 67,06 mmol, 1,0 eq) en etanol (150 ml) y se agregó hidrato de hidrazina al 85 % (19,74 g, 335,3 mmol, 5,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 90 °C durante 16 h y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. La torta de filtración se disolvió en agua (100 ml) y el pH se ajustó por debajo de 7 con ácido acético. Una gran cantidad de sólido precipitó y la mezcla se filtró. La torta de filtración se secó para dar el producto (7,95 g, rendimiento: 72,6 %).

Paso 2: síntesis del intermedio 5,8-dicloropirido[2,3-*d*]piridazina



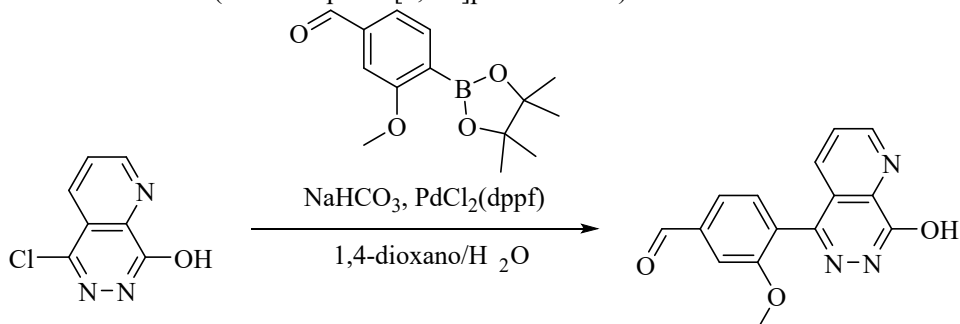
Se agregaron oxiclórico de fósforo (70 ml) y *N,N*-dimetilánilina (7 ml) a 6,7-dihidropirido[2,3-*d*]piridazina-5,8-diona (7,16 g, 43,89 mmol, 1,0 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 1 h, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua con hielo. Una gran cantidad de sólido precipitó y la mezcla se filtró. La torta de filtración se disolvió en diclorometano (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar el producto (6,0 g, rendimiento: 68,3 %).

Paso 3: síntesis del intermedio 5-cloropirido[2,3-*d*]piridazin-8-ol



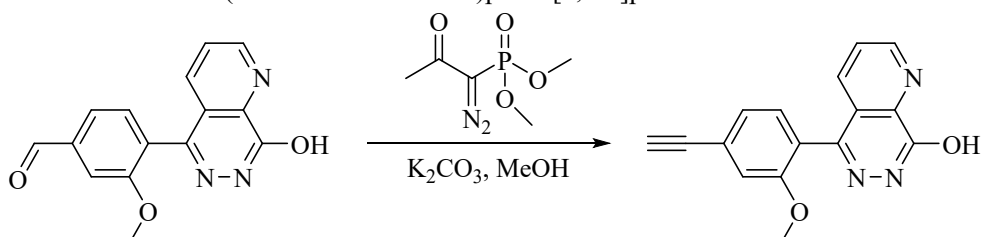
Se disolvió 5,8-dicloropirido[2,3-*d*]piridazina (6 g, 30 mmol, 1,0 eq) en una solución acuosa al 1 % de ácido clorhídrico (75 ml). La solución se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar un producto bruto. El producto bruto se disolvió en una solución acuosa al 1 % de NaOH (40 ml) y la solución resultante se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 h, después se enfrió y se filtró para dar el producto como una torta de filtración (3,6 g, rendimiento: 66 %).

Paso 4: síntesis del intermedio 4-(8-hidroxipirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)-3-metoxibenzaldehído



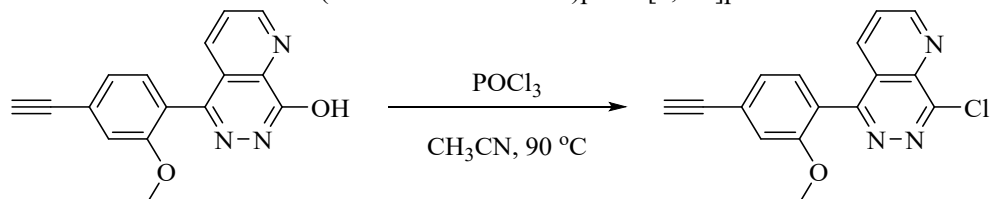
Se disolvió 5-cloropirido[2,3-*d*]piridazin-8-ol (1,5 g, 8,26 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml), y se agregaron 3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (4,33 g, 16,52 mmol, 2,0 eq), bicarbonato de sodio (1,39 g, 16,52 mmol, 2,0 eq), PdCl₂(dppf) (604 mg, 0,826 mmol, 0,1 eq) y agua (5 ml) a la solución. La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se agregó agua (10 ml) al filtrado y se realizó la extracción con diclorometano (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, diclorometano:metanol = 100:1 a 30:1) para dar el producto (1,03 g, rendimiento: 44,4 %).

Paso 5: síntesis del intermedio 5-(4-etinil-2-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-8-ol



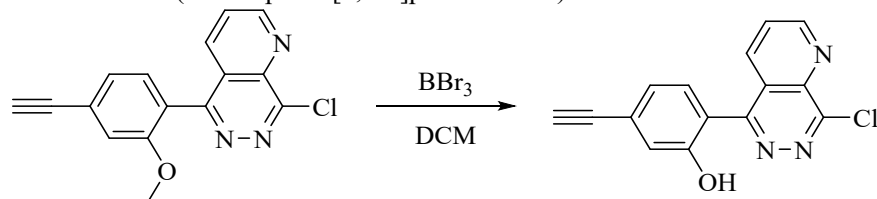
Se disolvió 4-(8-hidroxipirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)-3-metoxibenzaldehído (1,03 g, 3,66 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), y se agregaron secuencialmente carbonato potásico (1,01 g, 7,32 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,05 g, 5,49 mmol, 1,5 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 2 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó sustancialmente. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se realizó la extracción con diclorometano (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 6: síntesis del intermedio 8-cloro-5-(4-etinil-2-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]piridazina



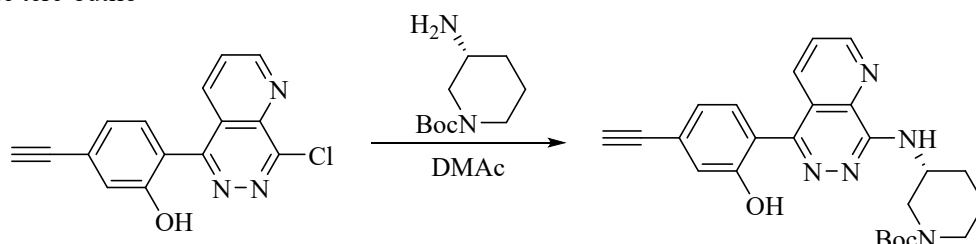
Se disolvió 5-(4-etinil-2-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-8-ol (3,66 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (10 ml) y oxicloruro de fósforo (1,12 g, 7,32 mmol, 2,0 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 2 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua con hielo (10 ml) y la mezcla se extrajo con MTBE (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el producto (300 mg, rendimiento en dos pasos: 27,8 %).

Paso 7: síntesis del intermedio 2-(8-cloropirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)-5-etinilfenol



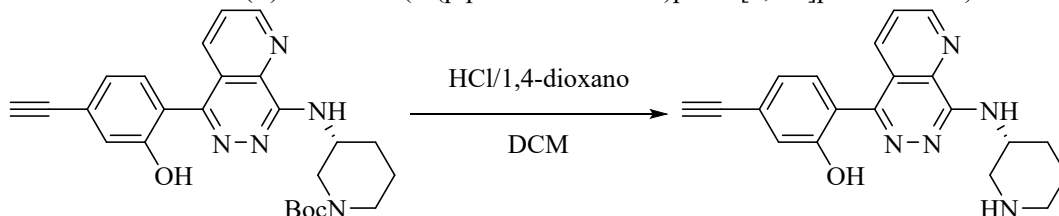
Se disolvió 8-cloro-5-(4-etinil-2-metoxifenil)pirido[2,3-*d*]piridazina (300 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml), y se agregó tribromuro de boro (759 mg, 3,03 mmol, 3,0 eq) gota a gota a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 30 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó sustancialmente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se realizó la extracción con MTBE (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 8: síntesis del compuesto (*R*)-3-((5-(4-etinil-2-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



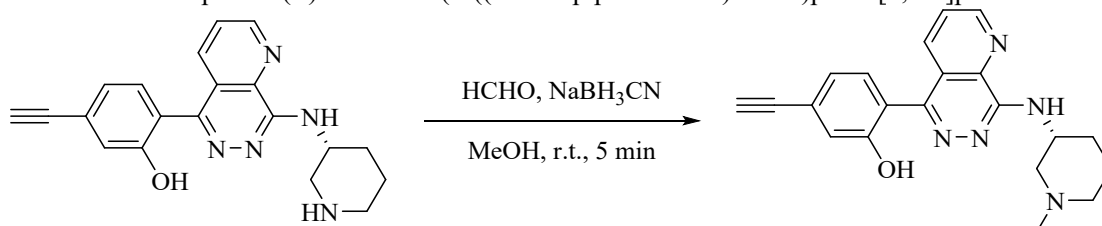
Se disolvió 2-(8-cloropirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)-5-etinilfenol (230 mg, 0,816 mmol, 1,0 eq) en DMAc (3 ml) y se agregó (*R*)-1-terc-butoxicarbonil-3-aminopiperidina (327 mg, 1,632 mmol, 2,0 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 24 h y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó sustancialmente. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se disolvió en diclorometano (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró, y el producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 9: síntesis del intermedio (*R*)-5-etinil-2-(8-(piperidin-3-ilamino)pirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)fenol



Se disolvió (*R*)-3-((5-(4-etinil-2-hidroxifenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,673 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 2 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción y se volvió a extraer con diclorometano (10 ml × 2). El pH de la fase acuosa se ajustó por encima de 7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después, se realizó la concentración y el producto bruto se disolvió en una solución mixta de diclorometano/metanol y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto (232 mg, rendimiento en tres pasos: 66,5 %).

Paso 10: síntesis del compuesto (*R*)-5-etinil-2-(8-((1-metilpiperidin-3-il)amino)pirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)fenol



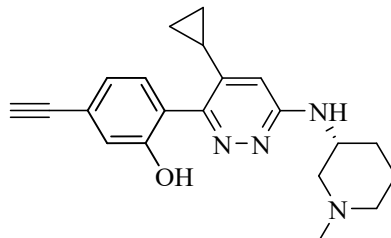
Se disolvió (*R*)-5-etinil-2-(8-(piperidin-3-ilamino)pirido[2,3-*d*]piridazin-5-il)fenol (232 mg, 0,671 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y a la solución se agregaron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (55 mg, 0,671 mmol, 1,0 eq) y cianoborohidruro de sodio (46 mg, 0,738 mmol, 1,1 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó salmuera saturada (5 ml) y la extracción se realizó con un disolvente mixto de diclorometano/metanol = 7/1 (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano: una solución de

amoníaco/metanol [7 mol/l] = 14:1) para dar el producto (40 mg, rendimiento: 16,6 %).

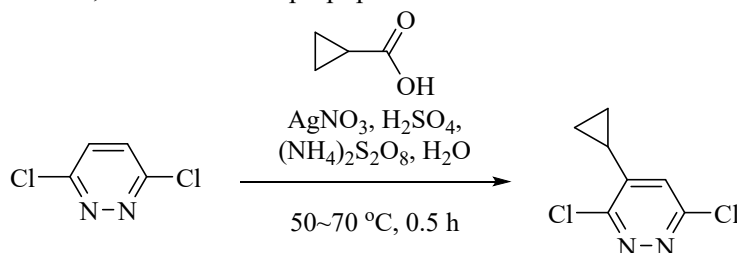
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 9,12-9,11 (d, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,59 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ Peso molecular exacto: 359,17 LC-MS (m/z) = 360,08 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 17: síntesis de (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol (Compuesto 173)

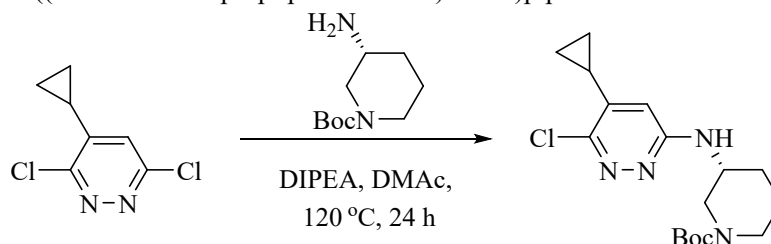


Paso 1: síntesis del intermedio 3,6-dicloro-4-ciclopropilpiridazina



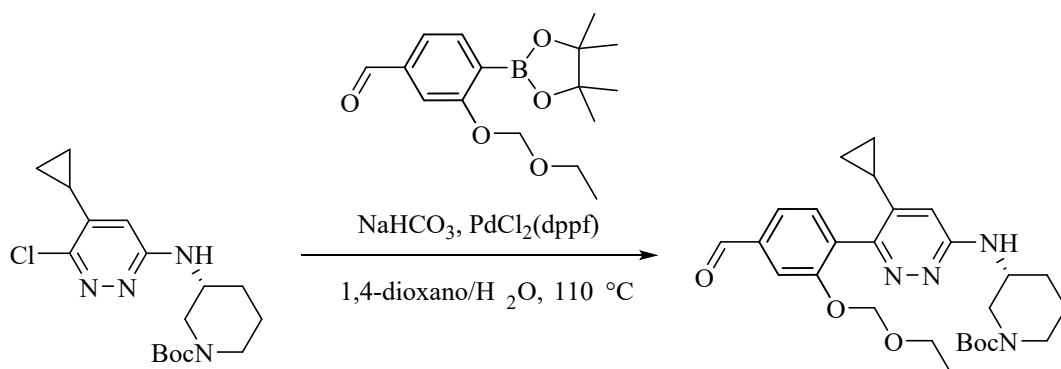
Se disolvió 3,6-dicloropiridazina (20,0 g, 134,2 mmol, 1,0 eq) en agua (200 ml), y se agregaron ácido ciclopropanocarboxílico (11,56 g, 134,2 mmol, 1,0 eq) y nitrato de plata (22,8 g, 134,2 mmol, 1,0 eq) a la solución. Se agregó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (21,6 ml, 402,6 mmol, 3,0 eq) a la mezcla de reacción a 50 °C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta alcanzar los 60 °C. Después, se agregó gota a gota una solución acuosa (200 ml) de persulfato de amonio (91,88 g, 402,6 mmol, 3,0 eq) a la mezcla de reacción. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta alcanzar los 70 °C y se dejó reaccionar durante 30 min, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l y la extracción se realizó con acetato de etilo (400 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1) para dar un producto mixto (18 g). El producto mixto se dejó reposar durante la noche y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla se filtró y la torta de filtración se suspendió con un disolvente mixto de éter de petróleo/acetato de etilo para dar el producto (17 g, rendimiento: 67,1 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-3-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



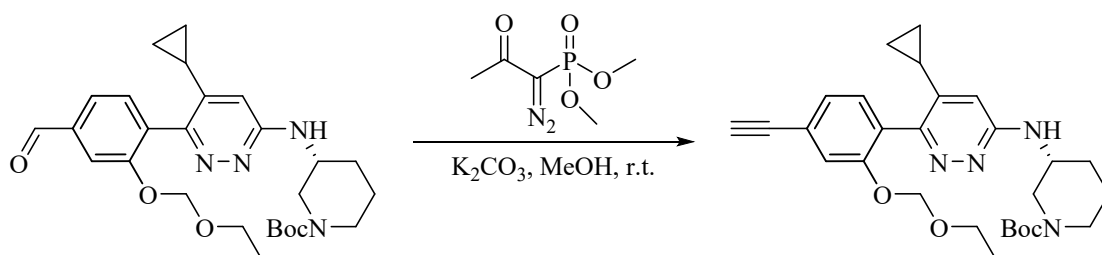
Se disolvió 3,6-dicloro-4-ciclopropilpiridazina (5,0 g, 26,45 mmol, 1,0 eq) en DMAc (50 ml) y (*R*)-1-terc-butoxicarbonil-3-aminopiperidina (26,5 g, 132,25 mmol, 5,0 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (10,26 g, 79,35 mmol, 3,0 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 120 °C durante 24 h. Después, se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml) y se realizó la extracción con MTBE (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1) para dar el producto (2,5 g, rendimiento: 26,8 %).

Paso 3: síntesis del intermedio (*R*)-3-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



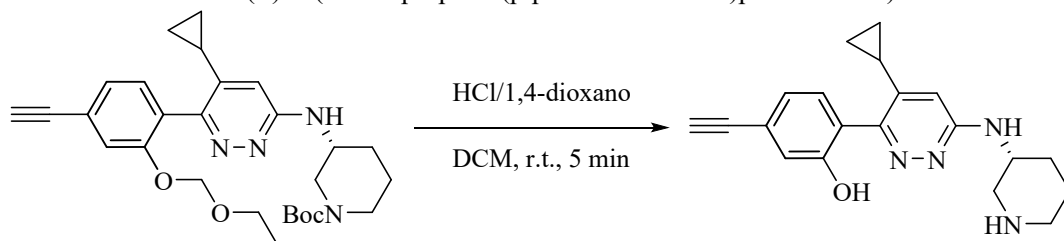
Se disolvió (*R*)-3-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,95 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), y se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehído (1,45 g, 4,74 mmol, 1,2 eq), bicarbonato de sodio (664 mg, 7,9 mmol, 2,0 eq), PdCl₂(dppf) (289 mg, 0,395 mmol, 0,1 eq) y agua (2,5 ml) a la solución. La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se agregó agua (20 ml) al filtrado y la extracción se realizó con MTBE (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para dar el producto (760 mg, rendimiento: 38,8 %).

Paso 4: síntesis del intermedio (*R*)-3-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



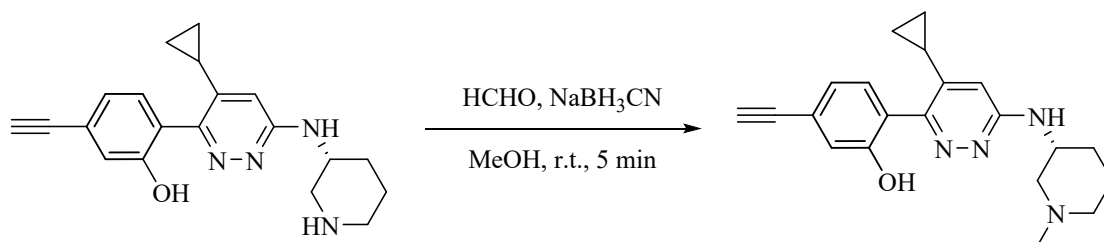
Se disolvió (*R*)-3-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 1,53 mmol, 1,0 eq.) en metanol (8 ml) y se agregaron secuencialmente carbonato de potasio (423 mg, 3,06 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (422 mg, 2,3 mmol, 1,5 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con diclorometano (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 2:1) para dar el producto (340 mg, rendimiento: 45,2 %).

Paso 5: síntesis del intermedio (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-(piperidin-3-ilamino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol



Se disolvió (*R*)-3-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1,5 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 1,5 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se agregó gota a gota y lentamente a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano:metanol = 10:1 (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto (90 mg, rendimiento: 39,1 %).

Paso 6: síntesis del compuesto (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol



Se disolvió (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-(piperidin-3-ilamino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol (90 mg, 0,269 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), y se agregaron a la solución una solución acuosa al 37 % de formaldehído (22 mg, 0,269 mmol, 1,0 eq) y cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,296 mmol, 1,1 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó salmuera saturada (2 ml) y la extracción se realizó con un disolvente mixto de diclorometano:metanol = 10:1 (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 7:1) para dar el producto (31 mg, rendimiento: 33,3 %).

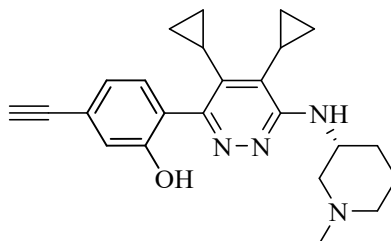
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,59-6,58 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₁H₂₄N₄O

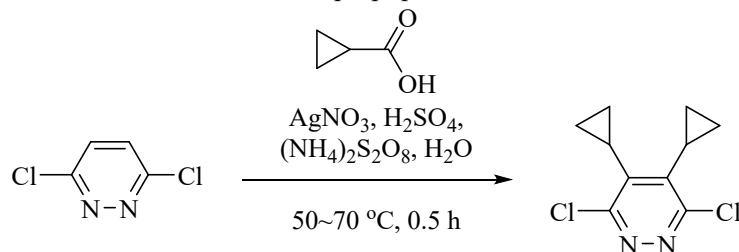
Peso molecular exacto: 348,20

LC-MS (*m/z*) = 349,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: síntesis de (*R*)-2-(4,5-diciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol (Compuesto 221)

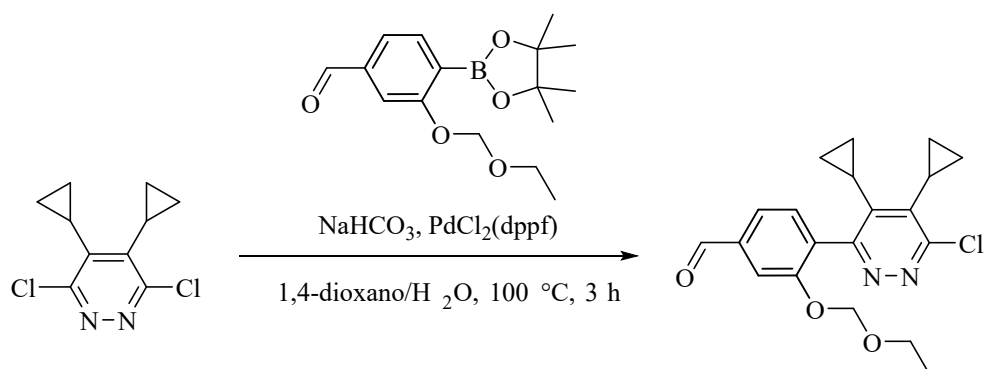


Paso 1: síntesis del intermedio 3,6-dicloro-4,5-diciclopropilpiridazina



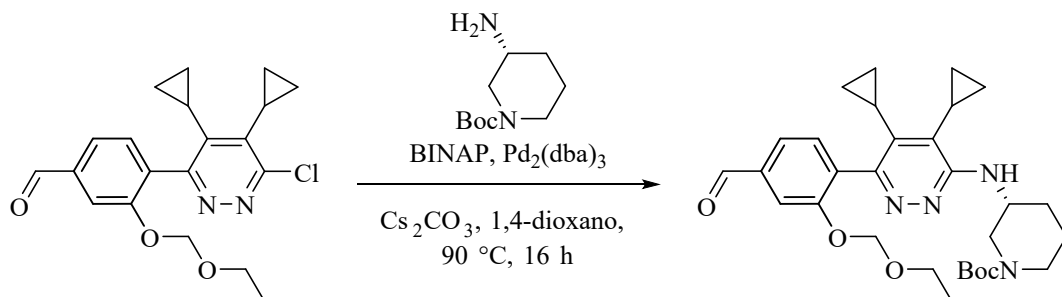
Se disolvió 3,6-dicloropiridazina (8,83 g, 59,24 mmol, 1,0 eq) en agua (200 ml), y se agregaron ácido ciclopropanocarboxílico (12,75 g, 148,1 mmol, 2,5 eq) y nitrato de plata (25,16 g, 148,1 mmol, 2,5 eq) a la solución. Se agregó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (24 ml, 444,3 mmol, 7,5 eq) a la mezcla de reacción a 50 °C. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta alcanzar los 60 °C. Después, se agregó gota a gota una solución acuosa (200 ml) de persulfato de amonio (101 g, 444,3 mmol, 7,5 eq) a la mezcla de reacción hasta que el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/l y la extracción se realizó con acetato de etilo (200 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1) para dar el producto (5,69 g, rendimiento: 41,9 %).

Paso 2: síntesis del intermedio 4-(6-cloro-4,5-diciclopropilpiridazin-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



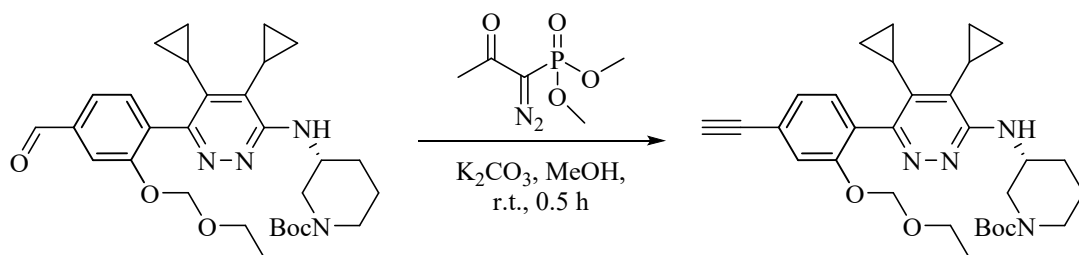
Se disolvió 3,6-dicloro-4,5-diciclopropilpiridazina (2,0 g, 8,73 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml), y se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (2,67 g, 8,73 mmol, 1,0 eq), bicarbonato de sodio (1,47 g, 17,46 mmol, 2,0 eq), PdCl₂(dppf) (639 mg, 0,873 mmol, 0,1 eq) y agua (5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se agregó agua (20 ml) al filtrado y la extracción se realizó con MTBE (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1 a 10:1) para dar el producto (1,19 g, rendimiento: 36,6 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-3-((4,5-diciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



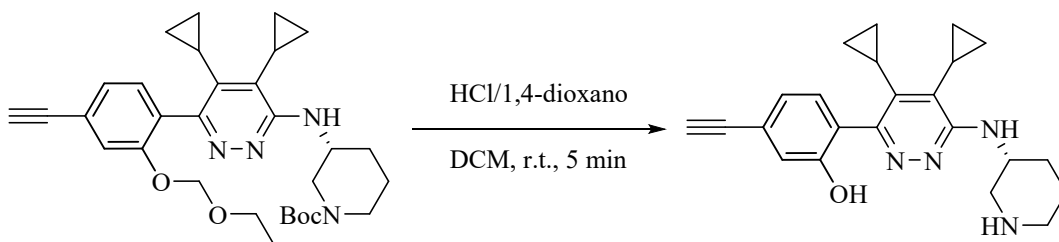
Se disolvió 4-(6-cloro-4,5-diciclopropilpiridazin-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído (1,19 g, 3,19 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (12 ml), y se agregaron (*R*)-1-terc-butoxicarbonil-3-aminopiperidina (639 mg, 3,19 mmol, 1,0 eq), BINAP (199 mg, 0,319 mmol, 0,1 eq), carbonato de cesio (3,12 g, 9,57 mmol, 3,0 eq) y Pd₂(dba)₃ (292 mg, 0,319 mmol, 0,1 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó sustancialmente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:1) para dar el producto (1,14 g, rendimiento: 66,7 %).

Paso 4: síntesis del intermedio (*R*)-3-((4,5-diciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



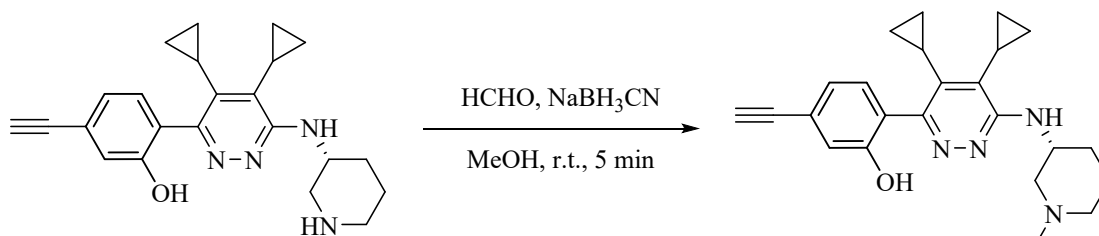
Se disolvió (*R*)-3-((4,5-diciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 2,12 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), y se agregaron secuencialmente carbonato de potasio (586 mg, 4,24 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (611 mg, 3,18 mmol, 1,5 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 30 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se realizó la extracción con MTBE (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 3:1) para dar el producto (340 mg, rendimiento: 30,1 %).

Paso 5: síntesis del intermedio (*R*)-2-(4,5-diciclopropil-6-(piperidin-3-ilamino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol



Se disolvió (*R*)-3-((4,5-diciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0,638 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 ml), y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 2 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 30 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se disolvió en diclorometano (5 ml). La solución se agregó gota a gota y lentamente a una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano:metanol = 10:1 (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto (120 mg, rendimiento: 50,2 %).

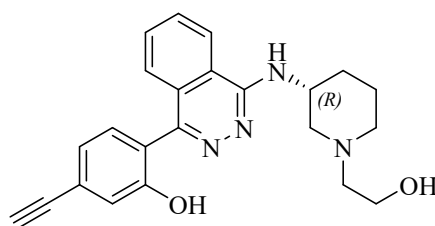
Paso 6: síntesis del compuesto (*R*)-2-(4,5-diciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol



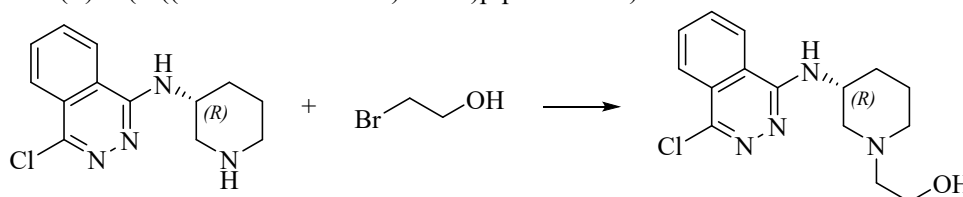
Se disolvió (*R*)-2-(4,5-diciclopropil-6-(piperidin-3-ilamino)piridazin-3-il)-5-etinilfenol (120 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), y a la solución se agregaron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (26 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq) y cianoborohidruro de sodio (22 mg, 0,35 mmol, 1,1 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó salmuera saturada (2 ml) y la extracción se realizó con un disolvente mixto de diclorometano:metanol = 10:1 (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 8:1) para dar el producto (30 mg, rendimiento: 24,2 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,14 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,26-1,24 (m, 1H), 1,16-1,14 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 4H), 0,25-0,20 (m, 2H).
Fórmula molecular: C₂₄H₂₈N₄O Peso molecular exacto: 388,23 LC-MS (*m/z*) = 389,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-(2-hidroxi)etil)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 76)



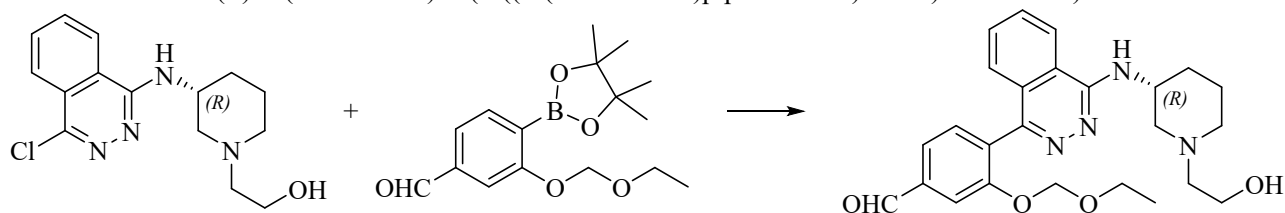
Paso 1: síntesis de (*R*)-2-(3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol



Se agregaron (*R*)-4-cloro-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina (1,5 g, 5,70 mmol, 1,0 eq), 2-bromoetan-1-ol (1,0 g, 8,56 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (1,15 g, 11,41 mmol, 2,0 eq) a diclorometano (15,0 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Después, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100,0 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a

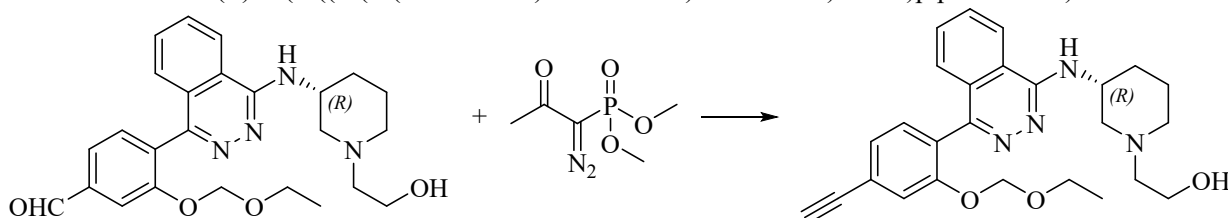
20:1) para dar el producto (1,2 g, rendimiento: 68,5 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



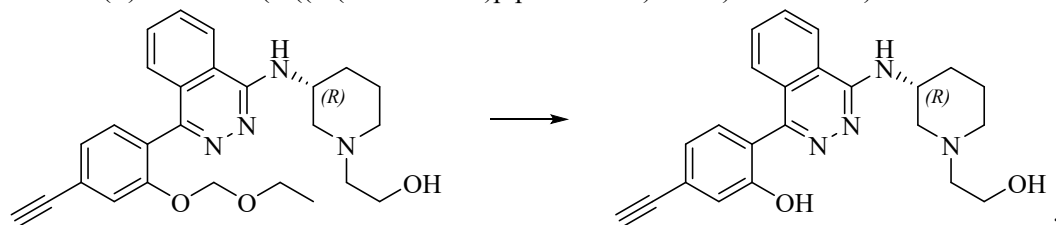
Se agregaron (*R*)-2-(3-((4-clorofthalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (500,0 mg, 1,62 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (598,7 mg, 1,94 mmol, 1,2 eq), bicarbonato de sodio (273,8 mg, 3,25 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (59,6 mg, 0,08 mmol, 0,05 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 ml) y agua (5,0 ml), y el sistema se purgó con nitrógeno gaseoso durante 2 min. La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Después, se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 10:1) para dar el producto (400,0 mg, rendimiento: 54,4 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol



Se agregaron (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (395,0 mg, 0,87 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (252,6 mg, 1,31 mmol, 1,3 eq) y carbonato de potasio anhidro (242,1 mg, 1,75 mmol, 2,0 eq) a metanol (10,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El sistema se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar el producto (293,0 mg, rendimiento: 74,9 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol

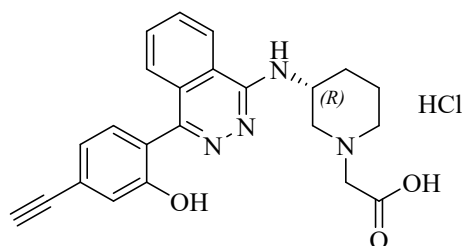


Se agregó (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (293,0 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq.) a diclorometano (4,0 ml), y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 3,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la extracción se realizó con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (100,0 mg, rendimiento: 39,3 %).

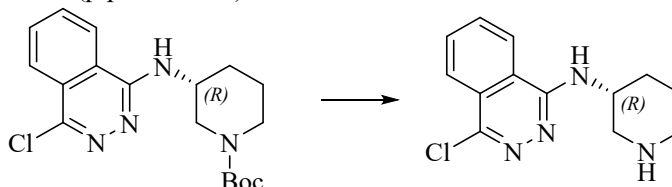
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,47-7,45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,30-7,28 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,33-1,99 (m, 3H), 1,79-1,52 (m, 3H).

Fórmula molecular: C₂₃H₂₄N₄O₂ Peso molecular exacto: 388,19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 389,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: síntesis de clorhidrato de ácido (*R*)-2-(3-((4-(4-etinil-2-hidroxifenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acético (clorhidrato del Compuesto 257)

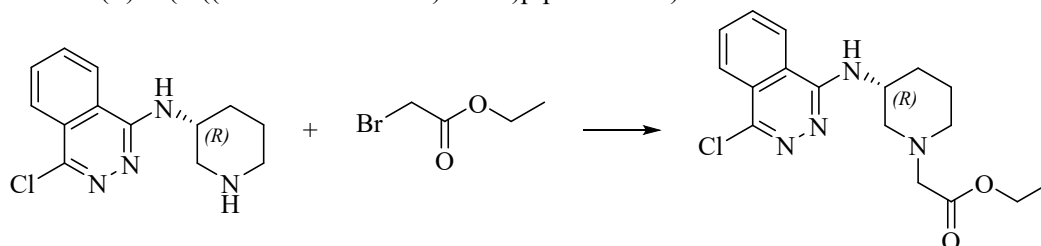


Paso 1: síntesis de *(R)*-4-cloro-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina



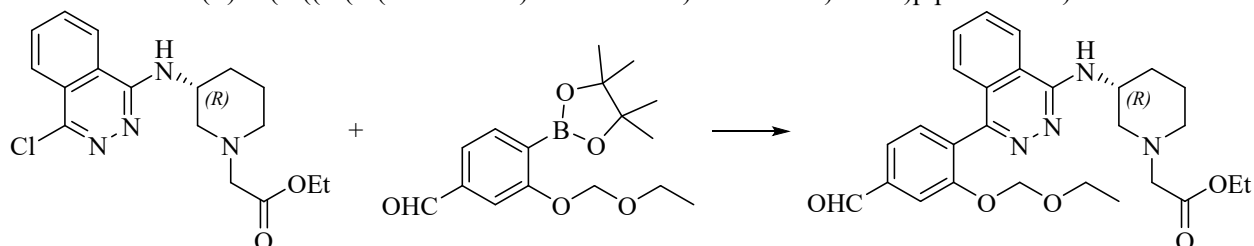
Se agregó *(R)*-3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 13,78 mmol, 1,0 eq.) a diclorometano (50,0 ml), y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 10,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la extracción se realizó con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (3,5 g, rendimiento: 96,6 %).

Paso 2: síntesis de *(R)*-2-(3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



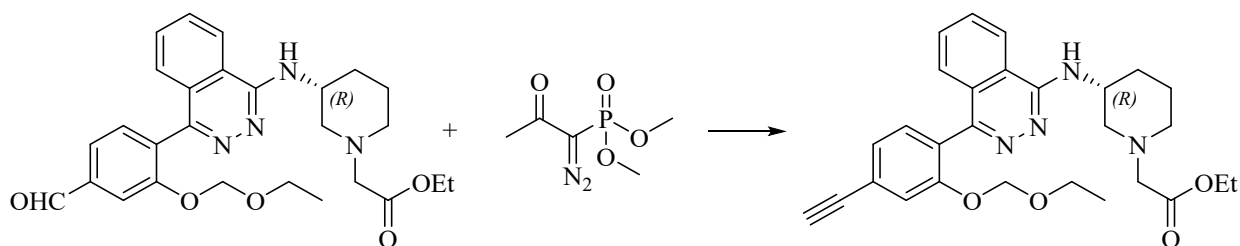
Se agregaron *(R)*-4-cloro-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina (2,0 g, 7,61 mmol, 1,0 eq), bromoacetato de etilo (2,0 g, 12,18 mmol, 1,6 eq) y trietilamina (1,54 g, 15,22 mmol, 2,0 eq) a diclorometano (20,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100,0 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para dar el producto (2,4 g, rendimiento: 90,5 %).

Paso 3: síntesis de *(R)*-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo.



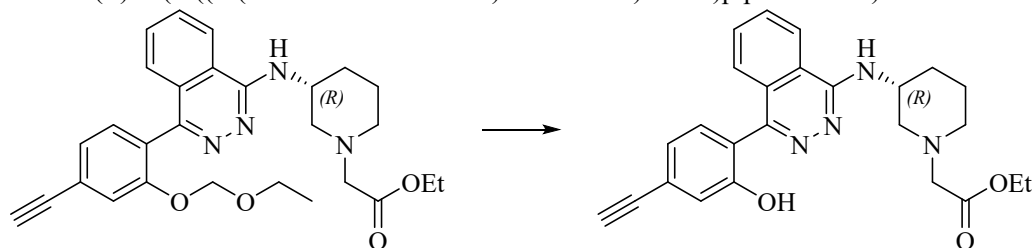
Se agregaron *(R)*-2-(3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (1,2 g, 3,44 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,36 g, 4,47 mmol, 1,3 eq), bicarbonato de sodio (577,9 mg, 6,88 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (125,8 mg, 0,17 mmol, 0,05 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (6,0 ml), y el sistema se purgó con nitrógeno gaseoso durante 2 min. La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Después, se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 40:1) para dar el producto (1,1 g, rendimiento: 65 %).

Paso 4: síntesis de *(R)*-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



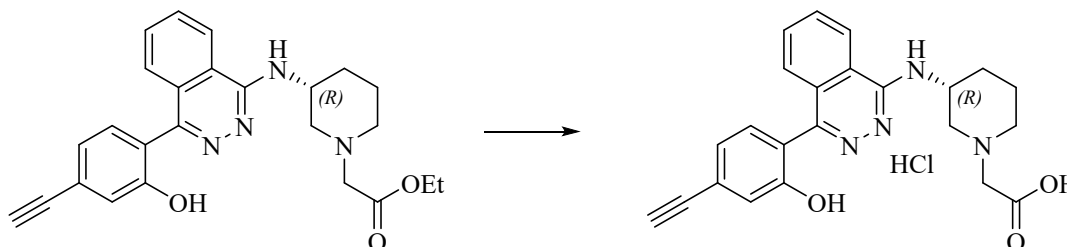
Se agregaron (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (1,1 g, 2,23 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (557,6 mg, 2,90 mmol, 1,3 eq) y carbonato de potasio anhidro (617,2 mg, 4,46 mmol, 2,0 eq) a metanol (15,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El sistema se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 50:1) para dar el producto (550,0 mg, rendimiento: 51,9 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-2-(3-((4-(4-etinil-2-hidroxifenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



Se agregó (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (528,0 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (5,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 5,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la extracción se realizó con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1) para dar el producto (370,0 mg, rendimiento: 79,9 %).

Paso 6: síntesis de clorhidrato de ácido (*R*)-2-(3-((4-(4-etinil-2-hidroxifenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acético

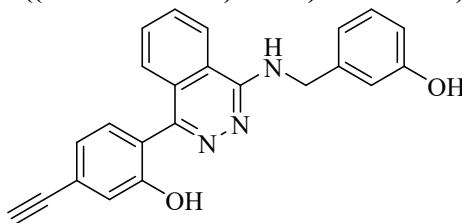


Se agregó (*R*)-2-(3-((4-(4-etinil-2-hidroxifenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (370,0 mg, 0,88 mmol, 1,0 eq) a metanol (10,0 ml,) y se agregó gota a gota una solución acuosa (5,0 ml) de hidróxido de litio monohidrato (111,8 mg, 2,66 mmol, 3,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 2 mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico (2,0 mol/l) y precipitó un sólido blanco. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó para dar el producto (365,0 mg, rendimiento: 93,8 %).

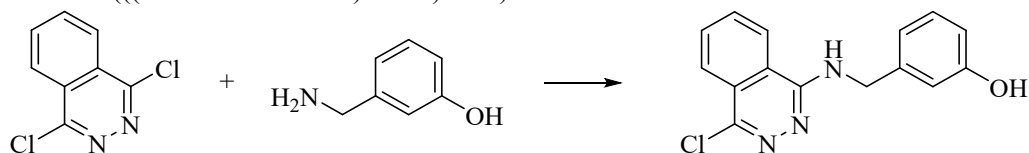
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,70-7,68 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,72-3,70 (d, *J*=8 Hz, 1H), 3,46-3,20 (m, 3H), 2,08-1,88 (m, 4H).

Fórmula molecular: C₂₃H₂₃ClN₄O₃ Peso molecular exacto de la base libre: 402,17 LC-MS (Pos, *m/z*) = 403,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: síntesis de 5-etinil-2-(4-((3-hidroxibencil)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 268)

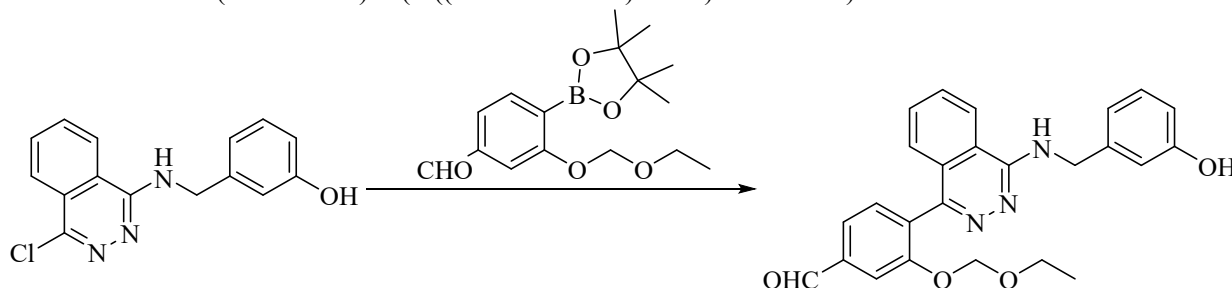


Paso 1: síntesis de 3-(((4-clorofthalazin-1-il)amino)metil)fenol



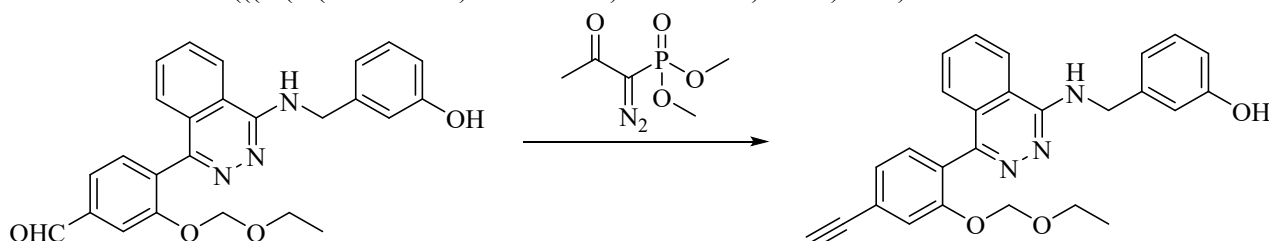
Se agregaron 1,4-diclorofthalazina (1,0 g, 5,02 mmol, 1,0 eq), 3-(aminometil)fenol (618,8 mg, 5,02 mmol, 1,0 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,29 g, 10,04 mmol, 2,0 eq) a *N,N*-dimetilacetamida (10,0 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (100,0 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 30:1) para dar el producto (714,0 mg, rendimiento: 49,7 %).

Paso 2: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(4-((3-hidroxibencil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



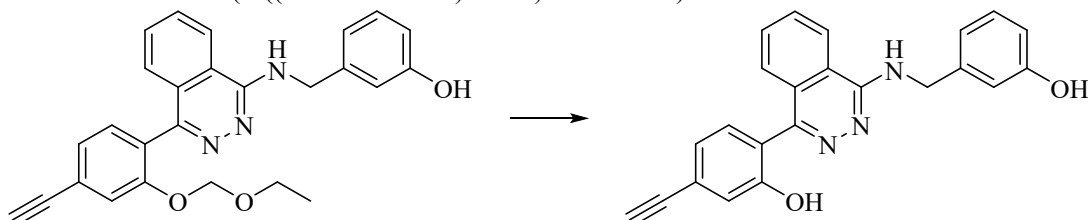
Se agregaron 3-(((4-clorofthalazin-1-il)amino)metil)fenol (388,8 mg, 1,36 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (500,0 mg, 1,63 mmol, 1,2 eq), bicarbonato de sodio (228,6 mg, 2,72 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (49,7 mg, 0,06 mmol, 0,05 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 ml) y agua (5,0 ml), y el sistema se purgó con nitrógeno gaseoso durante 2 min. La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Después, se agregó agua (50,0 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 50:1) para dar el producto (180,0 mg, rendimiento: 30,8 %).

Paso 3: síntesis de 3-(((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)metil)fenol



Se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4-((3-hidroxibencil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (174,0 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (116,7 mg, 0,60 mmol, 1,5 eq) y carbonato potásico anhidro (140,0 mg, 1,01 mmol, 2,5 eq) a metanol (10,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El sistema se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 60:1) para dar el producto (158,0 mg, rendimiento: 91,8 %).

Paso 4: síntesis de 5-etinil-2-(4-((3-hidroxibencil)amino)ftalazin-1-il)fenol



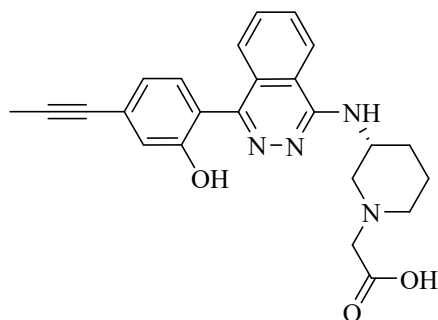
Se agregó 3-(((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)metil)fenol (158,0 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (4,0 ml), y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 2,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH del sistema se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la extracción se realizó con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 50:1) para dar el producto (100,0 mg, rendimiento: 73,5 %).

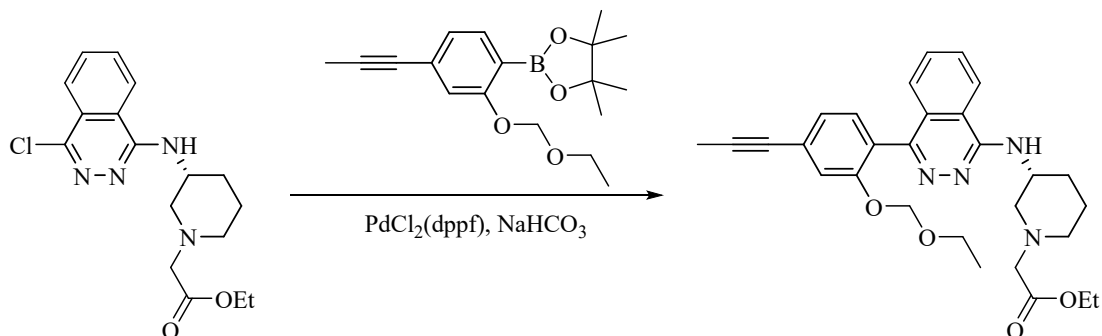
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41-8,39 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,50-7,48 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,30-7,28 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,86-6,84 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6,63-6,60 (m, 1H), 4,78-4,77 (d, $J=4$ Hz, 2H), 4,23 (s, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 367,13 LC-MS (Pos, m/z) = 368,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22: síntesis de ácido (*R*)-2-(3-((4-(2-hidroxi-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acético (Compuesto 265)

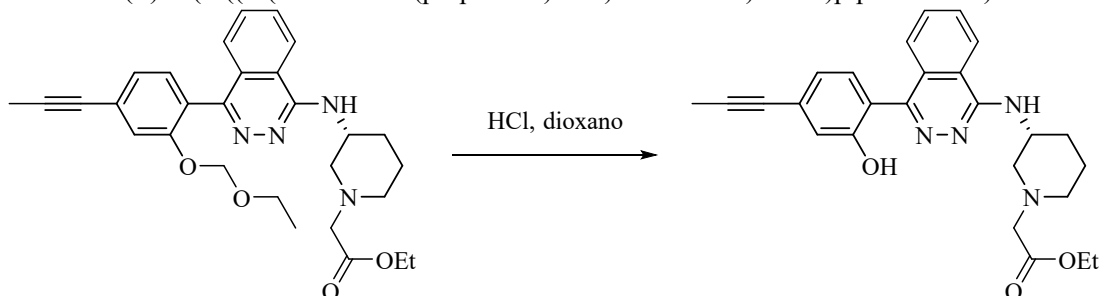


Paso 1: síntesis de (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



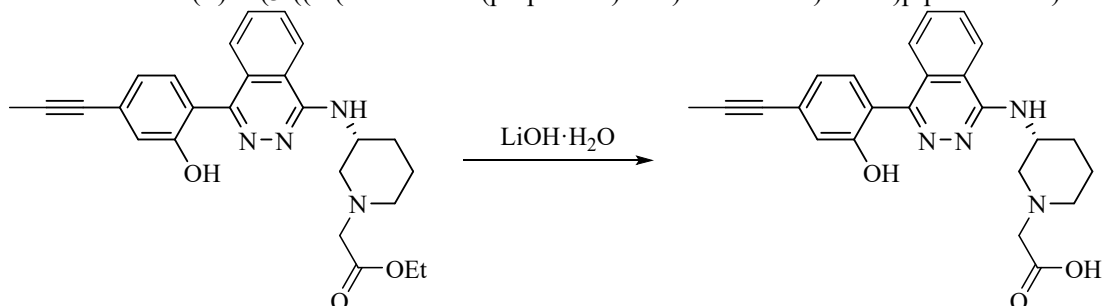
Se agregaron (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (279,5 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq), 2-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (380 mg, 0,80 mmol, 1,5 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (58,6 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq) y bicarbonato de sodio (134,6 mg, 1,60 mmol, 2,0 eq) a un disolvente mixto de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con un disolvente mixto (DCM:MeOH = 10:1, 5 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (310,2 mg, rendimiento: 77,0 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-2-(3-((4-(2-hidroxi-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo.



Se agregó (*R*)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (310,2 mg, 0,62 mmol, 1,0 eq) a DCM (2,5 ml) y se agregó gota a gota una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. Después, se agregó agua (5 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 8 añadiendo bicarbonato de sodio y la extracción se realizó con un disolvente mixto (DCM:MeOH = 10:1, 5 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (240 mg, rendimiento: 87,5 %).

Paso 3: síntesis de ácido (*R*)-2-(3-((4-(2-hidroxi-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acético.

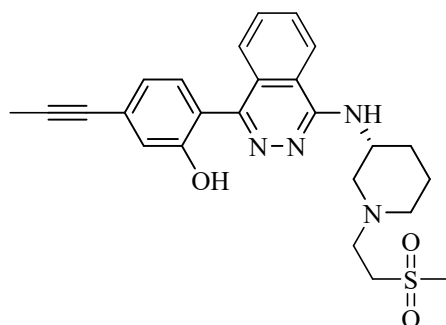


Se agregó (*R*)-2-(3-((4-(2-hidroxi-4-(propin-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (240 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) a MeOH (4 ml) y se agregaron agua (2 ml) y LiOH·H₂O (68,0 mg, 1,62 mmol, 3,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción después se concentró a presión reducida y se agregó agua (5 ml) al producto bruto. El pH se ajustó a aproximadamente 2 añadiendo HCl 2 N y precipitó un sólido. El sólido se disolvió en DMAc (3 ml) y la purificación se realizó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna C18, MeCN:H₂O = (0-4):1, 30 min) para dar el producto (129,6 mg, rendimiento: 57,6 %).

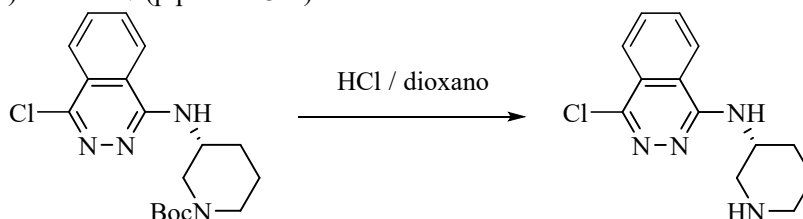
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 5H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₂₄H₂₄N₄O₃ Peso molecular exacto: 416,18 LC-MS (Pos, *m/z*) = 417,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: síntesis de (*R*)-2-(4-((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)-5-(propin-1-il)fenol (Compuesto 266)

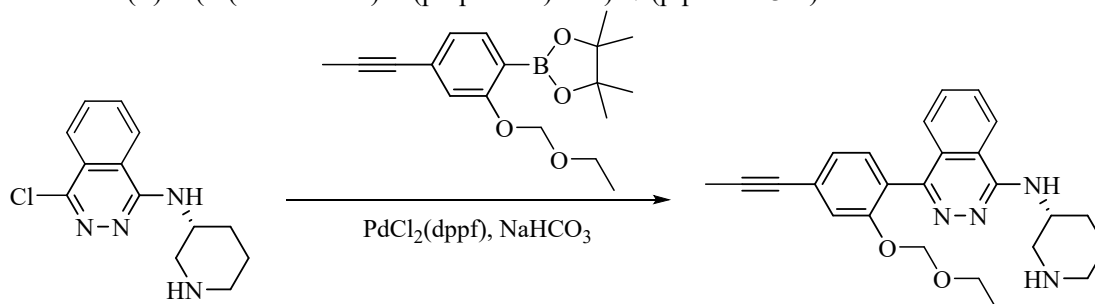


Paso 1: síntesis de (*R*)-4-cloro-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (*R*)-3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,965 g, 13,68 mmol, 1,0 eq) en DCM (25 ml), y se agregó gota a gota una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. Después, se agregó agua (25 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 8 añadiendo bicarbonato de sodio y la extracción se realizó con un disolvente mixto (DCM:MeOH = 10:1, 25 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (3,376 g, rendimiento: 93,9 %).

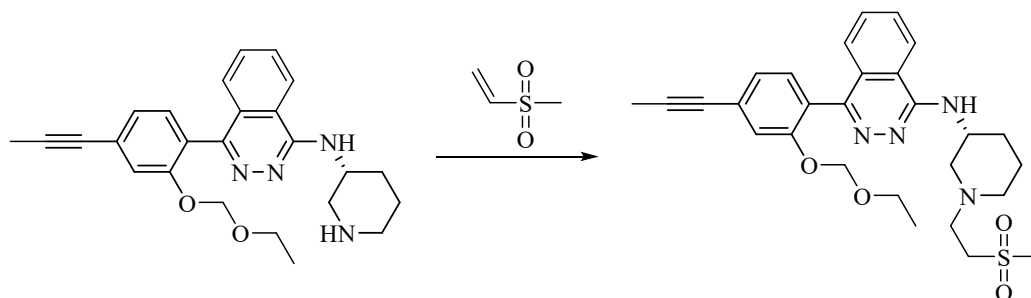
Paso 2: síntesis de (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina



Se agregaron (*R*)-4-cloro-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina (210,5 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq), 2-(2-(etoximetoxi)-

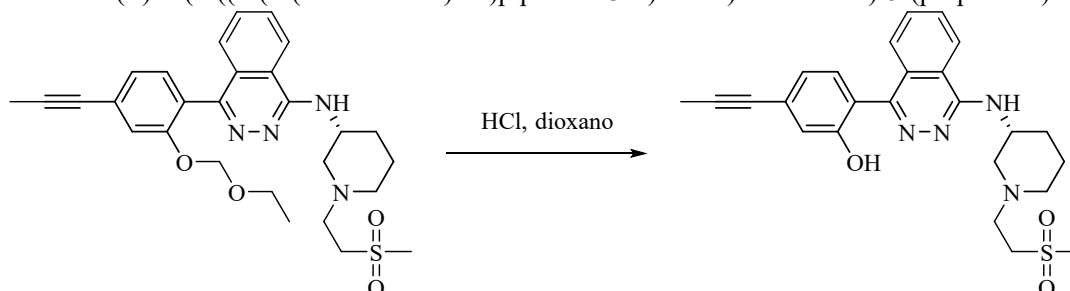
4-(propin-1-ilo)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (380 mg, 0,80 mmol, 1,5 eq), PdCl₂(dppf) (58,6 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq) y bicarbonato de sodio (134,6 mg, 1,60 mmol, 2,0 eq) a un disolvente mixto de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción después se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con un disolvente mixto (DCM:MeOH = 10:1, 5 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (245,8 mg, rendimiento: 73,6 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)-*N*-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)-*N*-(piperidin-3-il)ftalazin-1-amina (245,8 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) y se agregó gota a gota (metilsulfonil)eteno (162,2 mg, 1,53 mmol, 2,6 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (154,4 mg, rendimiento: 50,0 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-2-(4-((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)-5-(propin-1-il)fenol

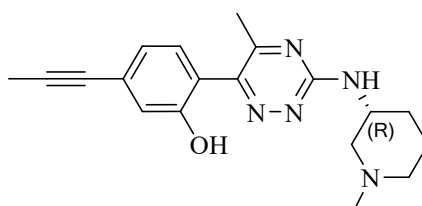


Se disolvió (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-(propin-1-il)fenil)-*N*-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)ftalazin-1-amina (2,8 g, 9,48 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,5 ml) y se agregó gota a gota una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. Después, se agregó agua (1,5 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 8 con bicarbonato de sodio y la extracción se realizó con un disolvente mixto (DCM:MeOH = 10:1, 1,5 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (57,6 mg, rendimiento: 42,0 %).

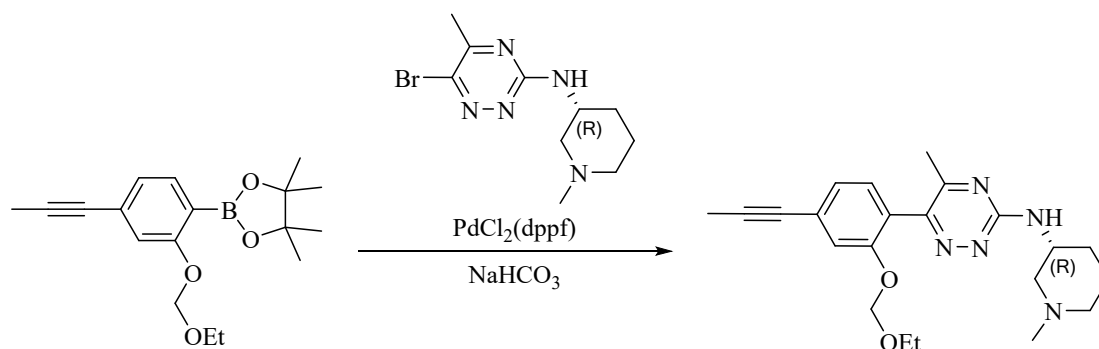
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 4,43-4,42 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,86-2,77 (m, 3H), 2,12-2,08 (m, 5H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₅H₂₈N₄O₃S Peso molecular exacto: 464,19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 465,09 [M+H]⁺.

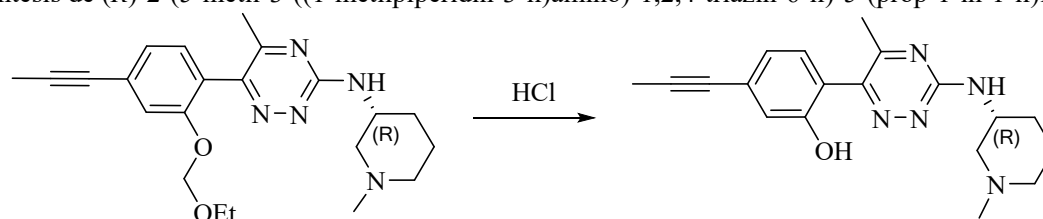
Ejemplo 24: síntesis de (*R*)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol (Compuesto 195)



Paso 1: síntesis de (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregaron (*R*)-6-bromo-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (200 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq), 2-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (332 mg, 1,05 mmol, 1,5 eq), PdCl₂(dppf) (51,2 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq) y bicarbonato de sodio (176,4 mg, 2,1 mmol, 3,0 eq) a un disolvente mixto de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (30 ml) y se realizó la extracción con DCM (30 ml × 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para dar el producto (217 mg, rendimiento: 78,4 %). Paso 2: síntesis de (*R*)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol

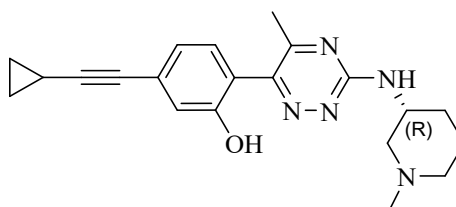


Se agregó (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (217 mg, 0,55 mmol, 1,0 eq) a DCM (10 ml), y se agregó gota a gota una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Después, se agregó agua (30 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 8 con la adición de carbonato de sodio y la extracción se realizó con DCM (30 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se suspendió con terc-butilmetiléter (4 ml) y la mezcla se filtró. La torta de filtración se secó para dar el producto (130 mg, rendimiento: 70 %).

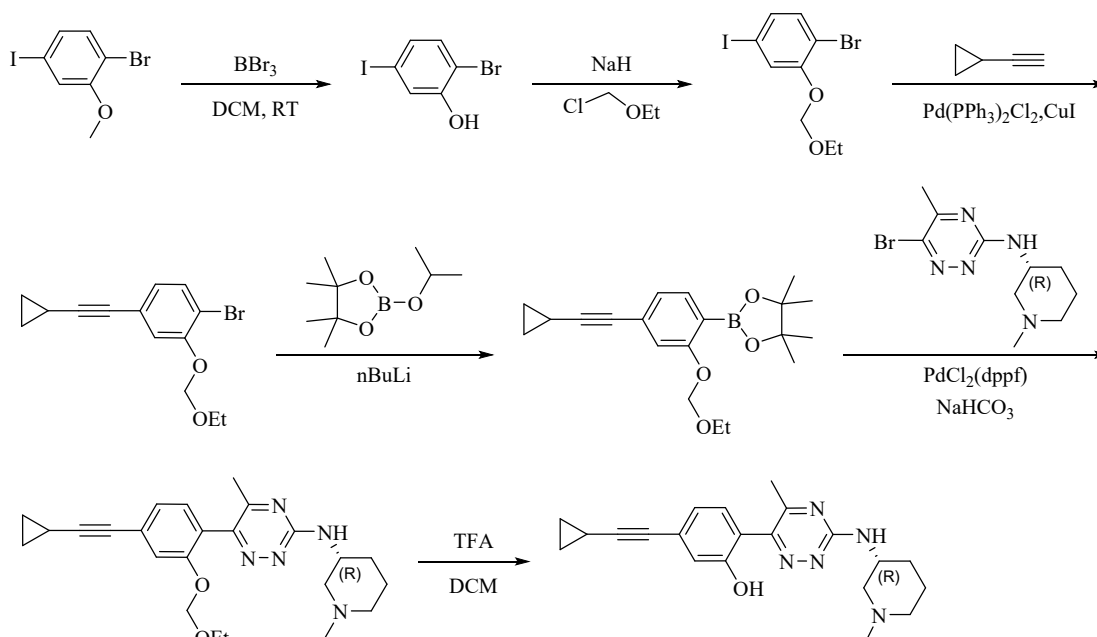
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,97 (s, 1,0H), 7,44-7,42 (d, 1H), 7,22-7,20 (s, 1H), 6,94-6,93 (d, 2H), 3,99 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₃N₅O Peso molecular exacto: 337,19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 338,33 [M+H]⁺.

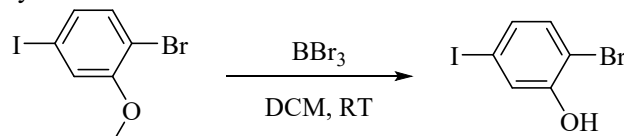
Ejemplo 25: síntesis de (*R*)-5-(ciclopropiletil)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 197)



Pasos:

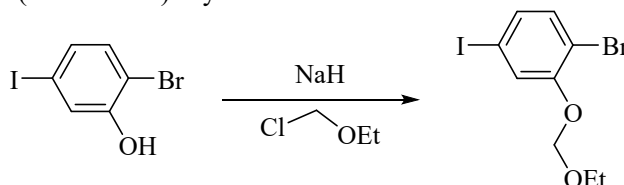


Paso 1: síntesis de 2-bromo-5-yodofenol



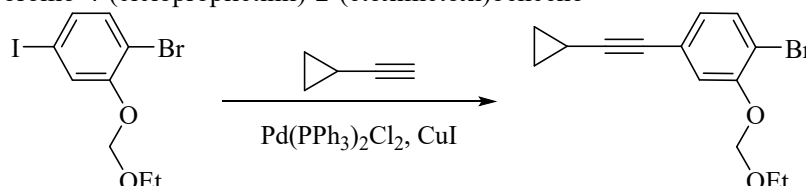
Se disolvió 2-bromo-5-yodoanisol (3,8 g, 12,14 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar los -10°C . Se agregó gota a gota tribromuro de boro (6,1 g, 24,28 mmol, 2,0 eq). Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 17 h. El monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Después, se agregó gota a gota metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó agua (30 ml) y se realizó la extracción con DCM (30 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (3,6 g, rendimiento: 100 %).

Paso 2: síntesis de 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-yodobenceno



Se disolvió 2-bromo-5-yodofenol (3,6 g, 12,14 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (40 ml) y se agregó lentamente hidruro de sodio al 60 % (728,4 mg, 18,21 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se agregó gota a gota éter clorometilético (1,7 g, 18,21 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:10) para dar el producto (4,3 g, rendimiento: 100 %).

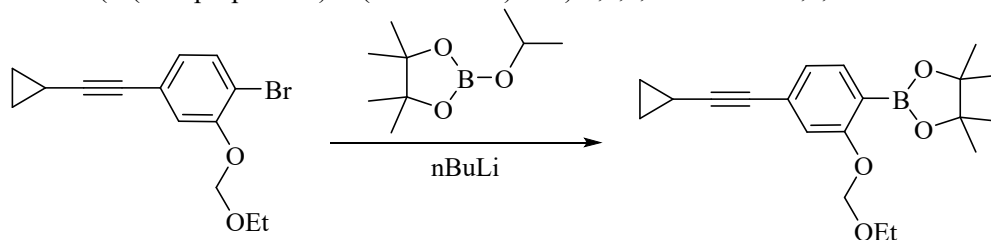
Paso 3: síntesis de 1-bromo-4-(ciclopropil-etinil)-2-(etoximetoxi)benceno



Se disolvieron 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-yodobenceno (3,6 g, 10,08 mmol, 1,0 eq), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (701,9 mg, 1 mmol, 0,1 eq), yoduro cuproso (380,9 mg, 2 mmol, 0,2 eq) y DIPEA (1,9 g, 15,12 mmol, 1,5 eq) se disolvieron en THF anhidro (40 ml) y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se agregó etinilciclopropano (733 mg, 11,09 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. El monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Se agregó agua (100 ml) y la extracción se realizó con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas

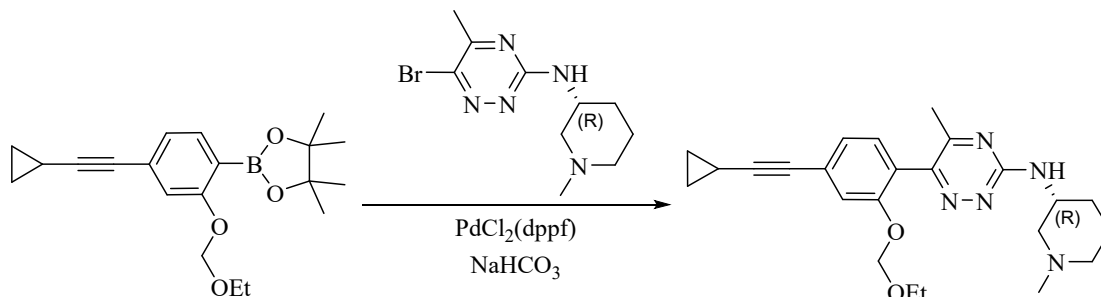
se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:200 a 1:100) para dar el producto (2,8 g, rendimiento: 93,3 %).

Paso 4: síntesis de 2-(4-(ciclopropiletil)-2-(etoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



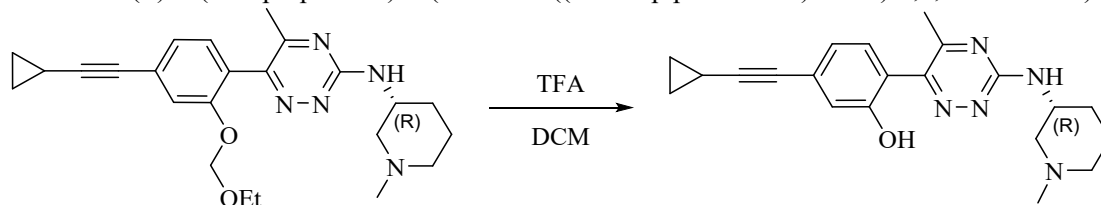
Se disolvió 1-bromo-4-(ciclopropiletil)-2-(etoximetoxi)benceno (2,8 g, 9,48 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (30 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar los -75°C . Se agregó gota a gota una solución de 1,6 mol/l de *n*-butillitio en THF (7,7 ml, 12,32 mmol, 1,3 eq). Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se dejó reaccionar a -70°C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,6 g, 14,22 mmol, 1,5 eq). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se dejó reaccionar a -70°C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 15 h. El monitoreo por TLC mostró que no quedaban materiales de partida. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:100 a EA = 100 %) para dar el producto (2.3 g, rendimiento: 71,9 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-6-(4-(ciclopropiletil)-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregaron (*R*)-6-bromo-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (286,2 mg, 1 mmol, 1,0 eq), 2-(4-(ciclopropiletil)-2-(etoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (684,5 mg, 2 mmol, 2,0 eq), bicarbonato de sodio (252 mg, 3 mmol, 3,0 eq), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (73,2 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100°C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:100 a 1:20) para dar el producto (412 mg, rendimiento: 97,7 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-5-(ciclopropiletil)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol

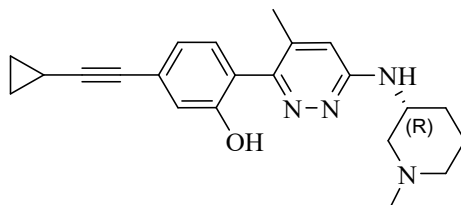


Se agregó (*R*)-6-(4-(ciclopropiletil)-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (410 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq) a DCM (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar aproximadamente los 0°C con agua con hielo. Se agregó gota a gota una solución de TFA (0,5 ml) en DCM (5 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 8 h. El análisis por LC-MS mostró que quedaba aproximadamente el 5 % de los materiales de partida. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml $\times$ 5). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para dar el producto (125 mg, rendimiento: 35,4 %).

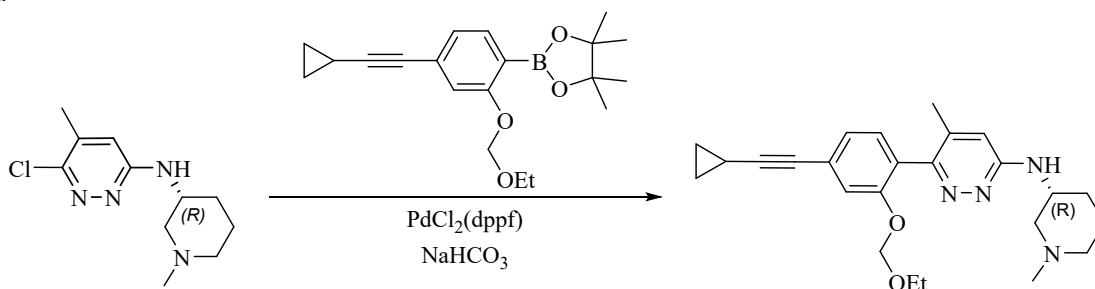
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,98 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 6,92-6,90 (d, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,18-2,17 (s, 6H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,75-0,74 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ Peso molecular exacto: 363,21 LC-MS (Pos, m/z) = 364,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26: síntesis de (R)-5-(ciclopropiletinil)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 254)

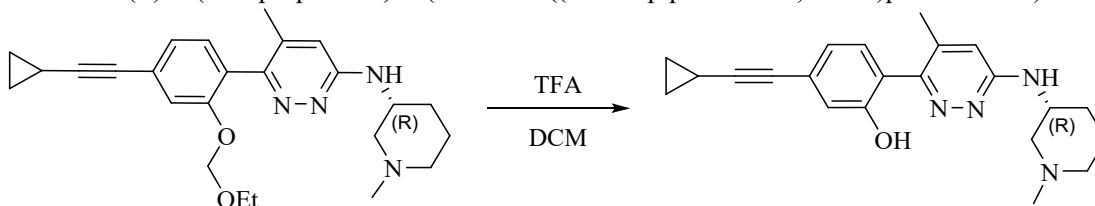


Paso 1: síntesis de (R)-6-(4-(ciclopropiletinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina



Se agregaron (R)-6-cloro-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (142,6 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq), 2-(4-(ciclopropiletinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (403,8 mg, 1,18 mmol, 2,0 eq), bicarbonato de sodio (147,8 mg, 1,77 mmol, 3,0 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (43,9 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (30 ml) y se realizó la extracción con DCM (30 ml $\times$ 2). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:100$ a $1:20$) para dar el producto (183 mg, rendimiento: 73,7 %).

Paso 2: síntesis de (R)-5-(ciclopropiletinil)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol

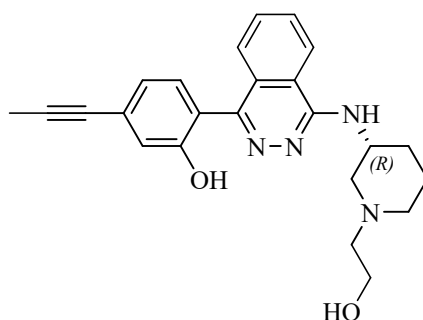


Se agregó (R)-6-(4-(ciclopropiletinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (183 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq) a DCM (5 ml) y la mezcla se enfrió con agua con hielo. Se agregó gota a gota una solución de TFA (0,5 ml) en DCM (5 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 8 h. El análisis por LC-MS mostró que quedaba aproximadamente el 5 % de los materiales de partida. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos y se extrajo con DCM (50 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:10$) para dar el producto (78 mg, rendimiento: 50 %).

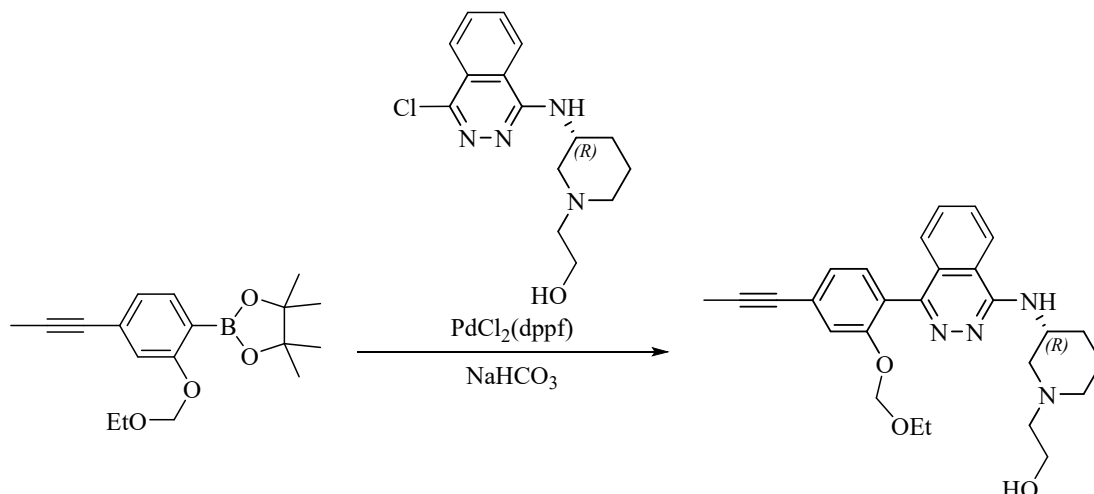
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,62-6,60 (d, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 1H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,75-0,73 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ Peso molecular exacto: 362,21 LC-MS (Pos, m/z) = 363,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27: síntesis de (R)-2-(4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)-5-(prop-1-in-1-ilo)fenol (Compuesto 270)

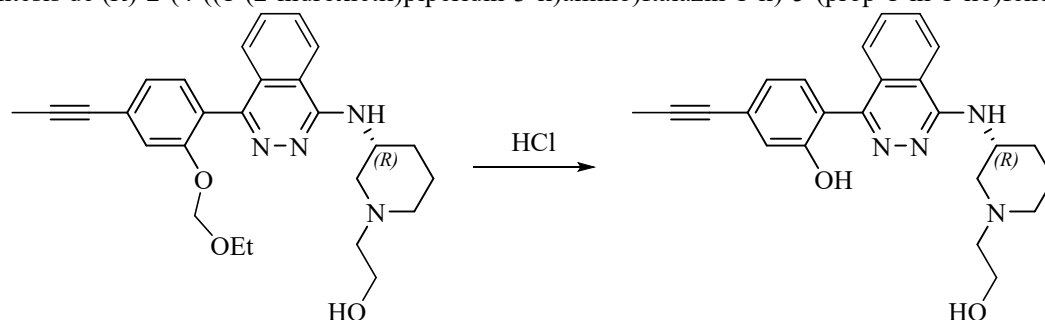


Paso 1: síntesis de (R)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etano-1-ol



Se agregaron (R)-2-(3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (200 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq), 2-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (306,7 mg, 0,97 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (163,8 mg, 1,95 mmol, 3,0 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (43,9 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. El monitoreo por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó agua (30 ml) y se realizó la extracción con DCM (30 ml $\times$ 2). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:100 a 1:10) para dar el producto (166 mg, rendimiento: 55,4 %).

Paso 2: síntesis de (R)-2-(4-((1-(2-hidroxiethyl)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)-5-(prop-1-in-1-ilo)fenol

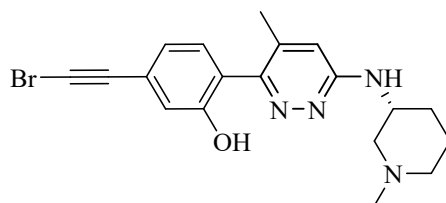


Se agregó (R)-2-(3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)ftalazin-1-il)amino)piperidin-1-il)etano-1-ol (166 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq) a DCM (5 ml) y se agregó gota a gota una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que no quedaban materiales de partida. Después, se agregó agua (30 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 7 mediante la adición de bicarbonato de sodio y la extracción se realizó con DCM (30 ml $\times$ 3). 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 bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para dar el producto (72 mg, rendimiento: 49,7 %).

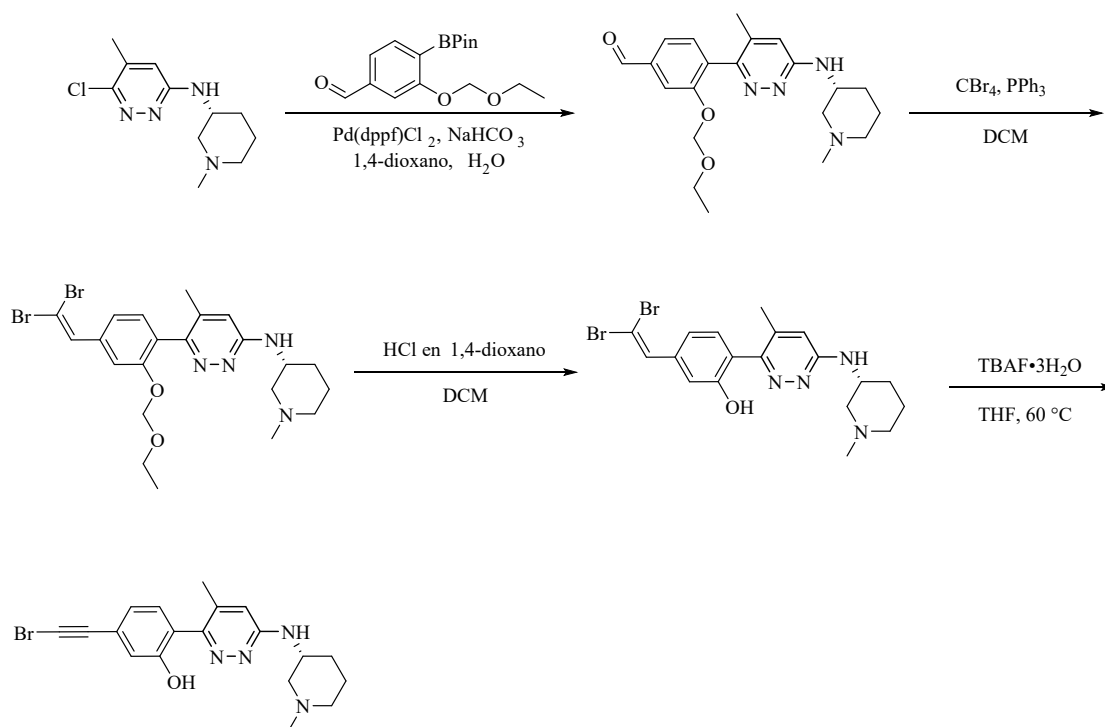
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,88 (s, 1H), 8,38-8,36 (d, 1H), 7,86-7,76 (d, 2H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,26-7,24 (d, 1H), 7,09-7,07 (d, 1H), 6,98-6,96 (d, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,97 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 2H).

Fórmula molecular: $C_{24}H_{26}N_4O_2$ Peso molecular exacto: 402,21 LC-MS (Pos, m/z) = 403,35 $[M+H]^+$.

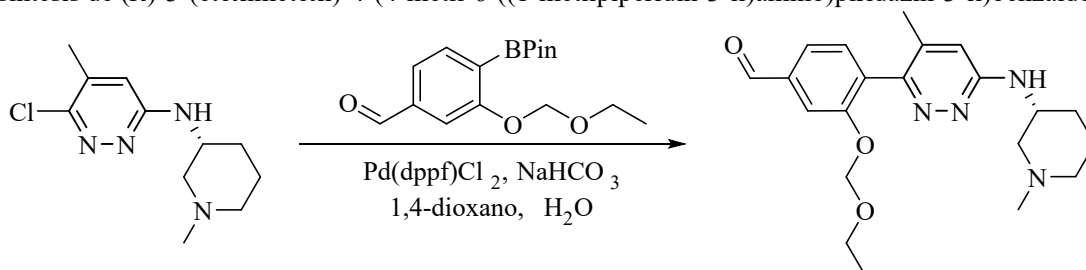
Ejemplo 28: síntesis de (R)-5-(bromoetil)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 259)



Pasos:

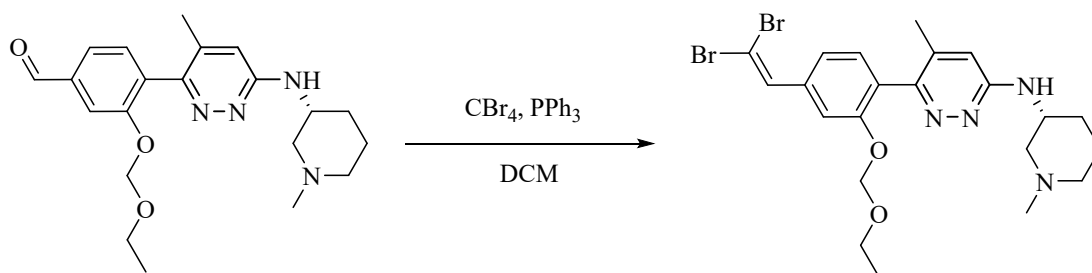


Paso 1: síntesis de (R)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)benzaldehído



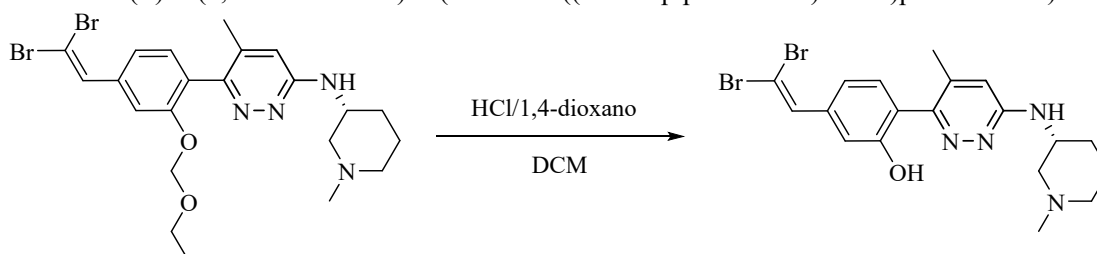
Se disolvió (R)-6-cloro-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (650 mg, 2,70 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (3 ml), y se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,16 g, 3,78 mmol, 1,4 eq), bicarbonato de sodio (454 mg, 5,40 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (198 mg, 0,27 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y se filtró al vacío. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto (520 mg, rendimiento: 50,0 %).

Paso 2: síntesis de (R)-6-(4-(2,2-dibromovinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina



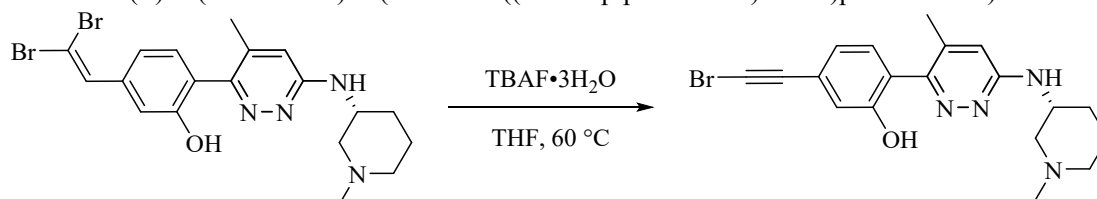
El (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)benzaldehído obtenido en la etapa anterior (400 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (5 ml) y se agregó tetrabromuro de carbono (2,07 g, 6,24 mmol, 6,0 eq). Después, se agregó gota a gota una solución de trifenilfosfina (3,27 g, 12,5 mmol, 12,0 eq) en diclorometano (12 ml) en un baño de agua con hielo. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h más. El análisis por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó diclorometano a la mezcla de reacción para dilución y el producto bruto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1 a 20:1) para dar un producto bruto del compuesto objetivo (900 mg).

Paso 3: síntesis de (*R*)-5-(2,2-dibromovinil)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol



El producto bruto de (*R*)-6-(4-(2,2-dibromovinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (700 mg) se disolvió en diclorometano (7 ml) y se agregó una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con bicarbonato de sodio. Se realizó una separación de líquidos, seguida de una extracción con diclorometano (5 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó, se filtró al vacío y se concentró, y el producto bruto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1 a 20:1) para dar el producto (390 mg, rendimiento en dos pasos: 99,9 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-5-(bromoetnil)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol

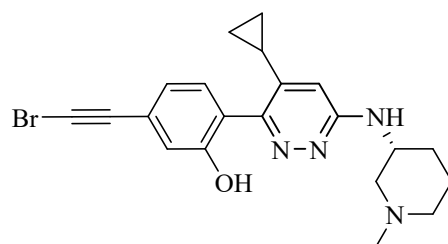


El (*R*)-5-(2,2-dibromovinil)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol obtenido en el paso anterior (200 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se agregó un trihidrato de TBAF (786 mg, 2,49 mmol, 6,0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:una solución de amoníaco al 7 % en metanol = 20:1) para dar el producto (100 mg, rendimiento: 60,8 %).

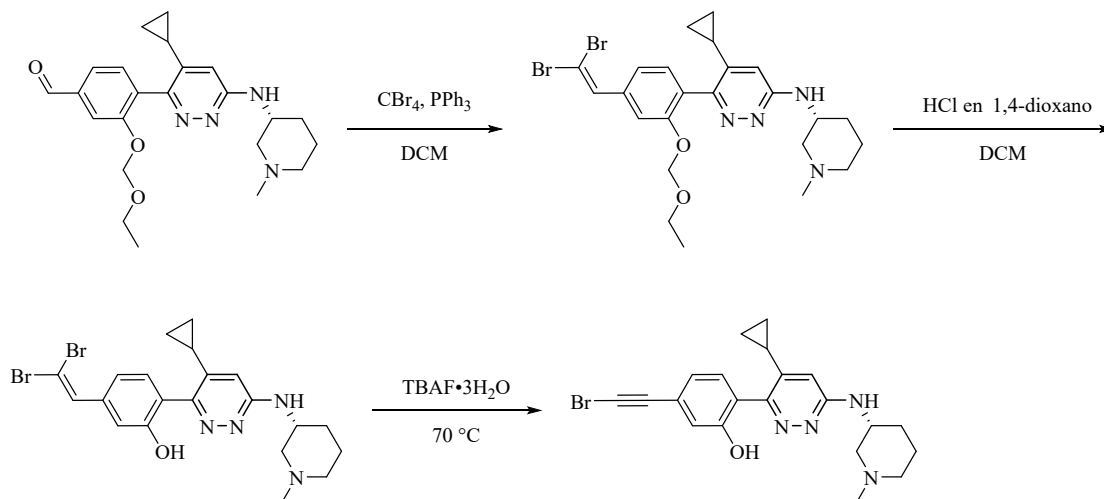
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,20 (s, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,44-2,24 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,40 (s, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$ Peso molecular exacto: 400,09 LC-MS (m/z) = 401,07, 403,06 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

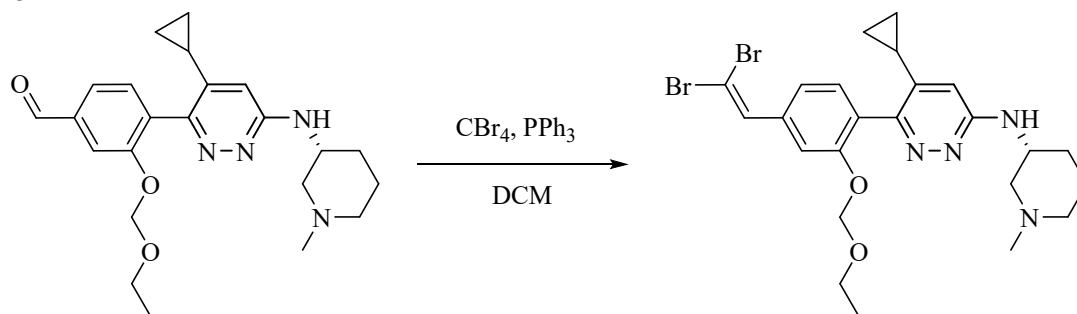
Ejemplo 29: síntesis del compuesto (*R*)-5-(bromoetnil)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 260)



Pasos:

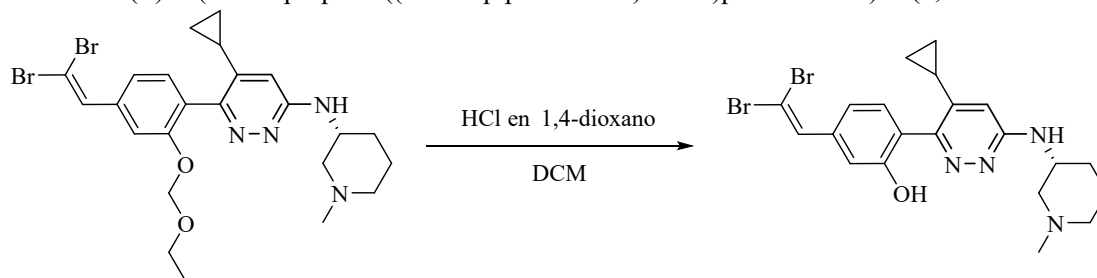


Paso 1: síntesis de *(R)*-5-ciclopil-6-(4-(2,2-dibromovinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina



El *(R)*-4-(4-ciclopil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído obtenido en el paso anterior (300 mg, 0,73 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se agregó tetrabromuro de carbono (1,45 g, 4,38 mmol, 6,0 eq). Después, se agregó gota a gota una solución de trifenilfosfina (2,30 g, 8,77 mmol, 12,0 eq) en diclorometano (9 ml) en un baño de agua con hielo. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla se agitó durante otros 30 min. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. Se agregó diclorometano a la mezcla de reacción para dilución y el producto bruto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar un producto bruto que contenía el compuesto objetivo (560 mg).

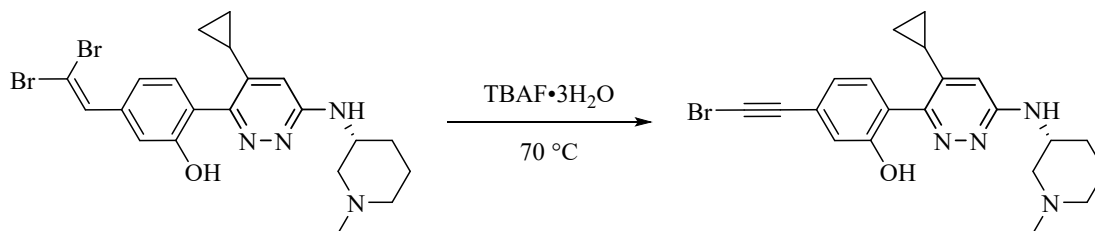
Paso 2: síntesis de *(R)*-2-(4-ciclopil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-(2,2-dibromovinil)fenol



El producto bruto de *(R)*-5-ciclopil-6-(4-(2,2-dibromovinil)-2-(etoximetoxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (560 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se agregó una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con bicarbonato de sodio. Se realizó una separación de líquidos, seguida de una extracción con diclorometano (5 ml × 2). La fase orgánica se secó, se filtró al vacío y se concentró, y el producto bruto se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1 a 10:1) para dar el producto (300 mg, rendimiento en dos pasos: 80,8 %).

Paso 3: síntesis del compuesto (*R*)-5-(bromoetil)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol

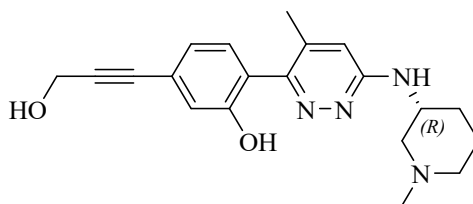


El (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-(2,2-dibromovinil)fenol obtenido en el paso anterior (300 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se agregó un trihidrato de TBAF (931 mg, 2,95 mmol, 6,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:una solución de amoníaco al 7 % en metanol = 20:1) para dar el producto (90 mg, rendimiento: 35,7 %).

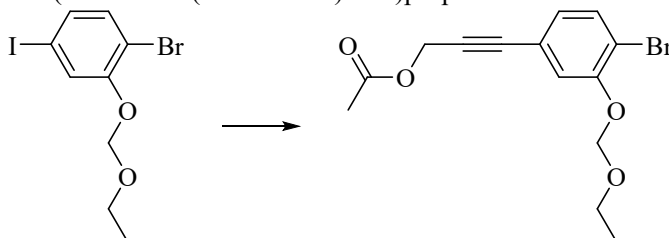
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,14 (s, 1H), 7,22 (d, *J*=7,68 Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,55 (d, *J*=7,48 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,61-0,60 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₁H₂₃BrN₄O Peso molecular exacto: 426,11 LC-MS (*m/z*) = 427,10, 429,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: síntesis de (*R*)-5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 262)

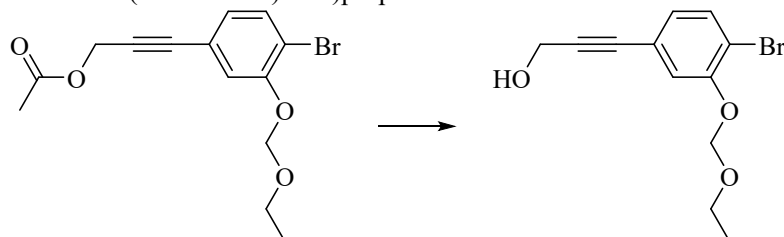


Paso 1: síntesis de acetato de 3-(4-bromo-3-(etoximetoxi)fenil)prop-2-in-1-ilo



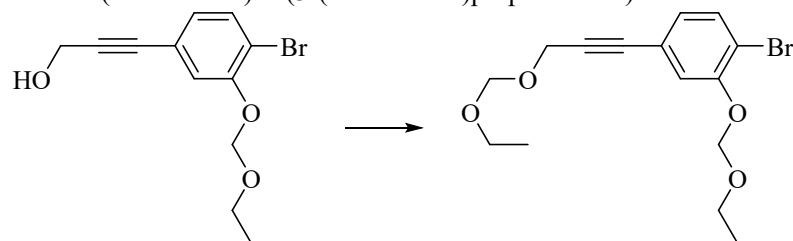
Se dispersaron 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-yodobenceno (5,0 g, 14,00 mmol, 1,0 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (983 mg, 1,40 mmol, 0,1 eq.), CuI (267 mg, 1,40 mmol, 0,1 eq.) y DIPEA (5,43 g, 42,00 mmol, 3,0 eq.) en THF (50 ml) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar los 0-5 °C y se dejó reaccionar durante 20 min en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó acetato de propargilo (1,65 mg, 16,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se dejó reaccionar durante 40 min y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y la extracción se realizó con EA (50 ml × 2). La fase orgánica se secó y concentró para dar un producto bruto (4,58 g, rendimiento: 100 %).

Paso 2: síntesis de 3-(4-bromo-3-(etoximetoxi)fenil)prop-2-in-1-ol



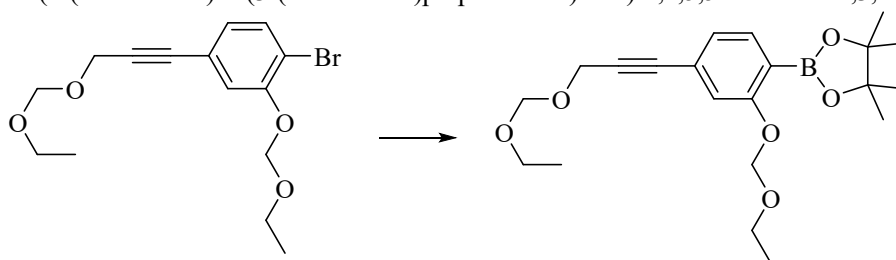
Se disolvieron acetato de 3-(4-bromo-3-(etoximetoxi)fenil)prop-2-in-1-ilo (4,58 g, 14,00 mmol, 1,0 eq) e hidróxido de litio monohidrato (1,76 g, 42,00 mmol, 3,0 eq) en metanol (50 ml) y agua (10 ml). La solución se dejó reaccionar a 50 °C durante 5 min y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se dispersó con agua (30 ml) y la extracción se realizó con EA (30 ml × 2). La fase orgánica se secó y concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:4) para dar el producto (2,3 g, rendimiento: 56,7 %).

Paso 3: síntesis de 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(3-(etoximetoxi)prop-1-in-1-il)benceno



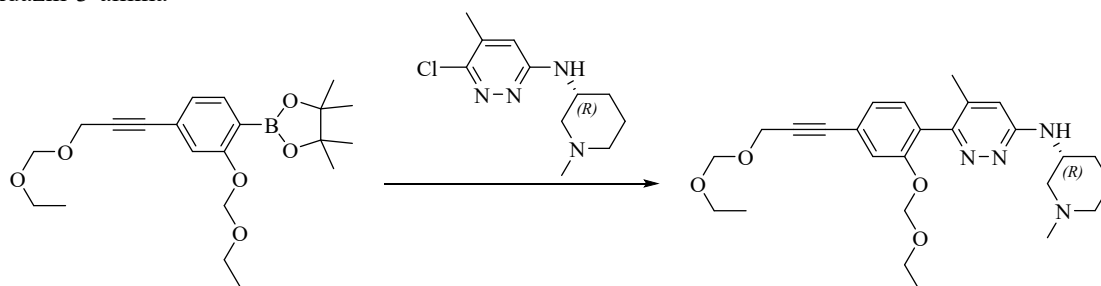
Se disolvió 3-(4-bromo-3-(etoximetoxi)fenil)prop-2-in-1-ol (2,3 g, 8,07 mmol, 1,0 eq) en THF (25 ml) y NaH al 60 % (484 mg, 12,10 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después, se agregó clorometil etil éter (1,14 g, 12,10 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se realizó la extracción con EA (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó y concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 70:1) para dar el producto (2,0 g, rendimiento: 72,5 %).

Paso 4: síntesis de 2-(2-(etoximetoxi)-4-(3-(etoximetoxi)prop-1-in-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



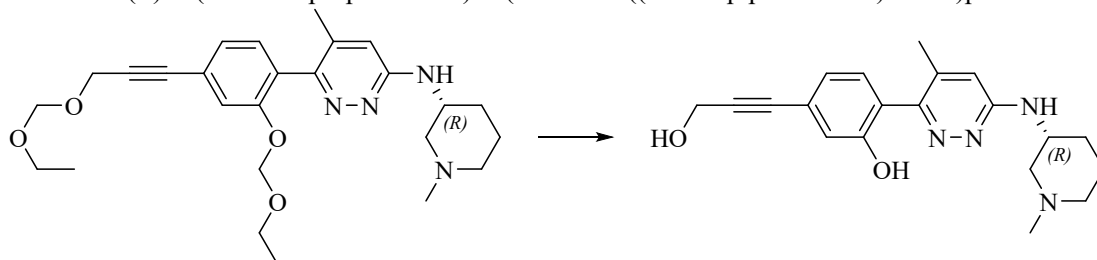
Se disolvió 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(3-(etoximetoxi)prop-1-in-1-il)benceno (2,0 g, 5,83 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar los -65°C en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota *n*-butilitio (1,6 mol/l, 5,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, se agregó éster de pinacol del ácido isopropoxiborónico (1,63 g, 8,74 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a -65°C durante 1,5 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se realizó la extracción con EA (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó y concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 10:1) para dar el producto (1,45 g, rendimiento: 63,9 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(3-(etoximetoxi)prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina



Se agregaron (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (130 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq), (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(3-(etoximetoxi)prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (316 mg, 0,81 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,054 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (91 mg, 1,08 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml), y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110°C y se dejó reaccionar durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la extracción se realizó con EA (20 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó y concentró para dar un producto bruto (253 mg, rendimiento: 100 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-2-(4-metil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol



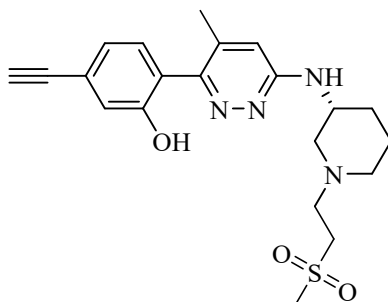
Se disolvió (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-(3-(etoximetoxi)prop-1-in-1-il)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazina-3-amina (253 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno

en 1,4-dioxano (4 mol/l, 5 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se realizó la extracción con DCM (10 ml × 2). Se mantuvo la fase acuosa, se ajustó el pH a aproximadamente 9 con NaHCO₃ y se realizó adicionalmente la extracción con DCM (15 ml × 4). La fase orgánica se secó y concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:10) para dar el producto (30 mg, rendimiento: 15,8 %).

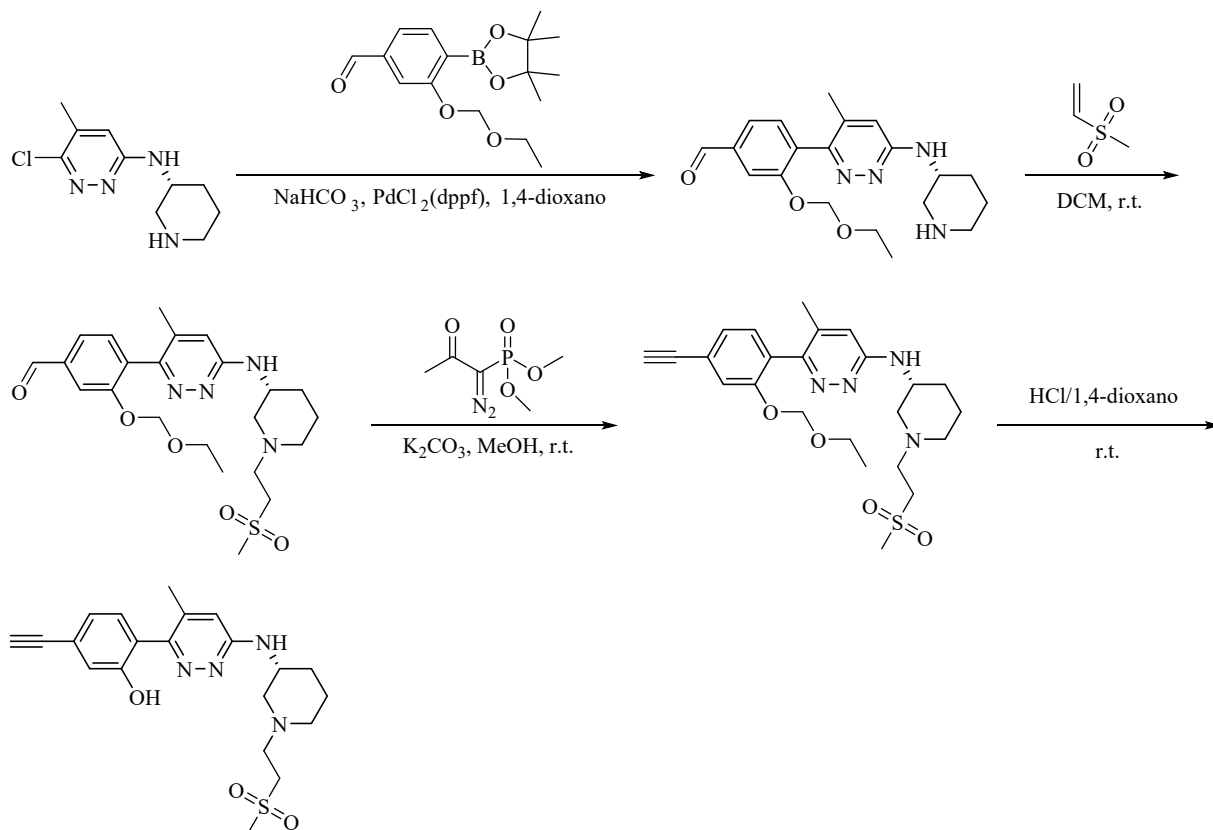
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆, intercambio de D₂O) δ (ppm): 7,15-7,13 (d, 1H), 6,97-6,95 (t, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,26-4,20 (t, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,02 (s, 4H), 1,79-1,77 (d, 2H), 1,47-1,44 (d, 1H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₄N₄O₂ Peso molecular exacto: 352,19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 353,18 [M+H]⁺.

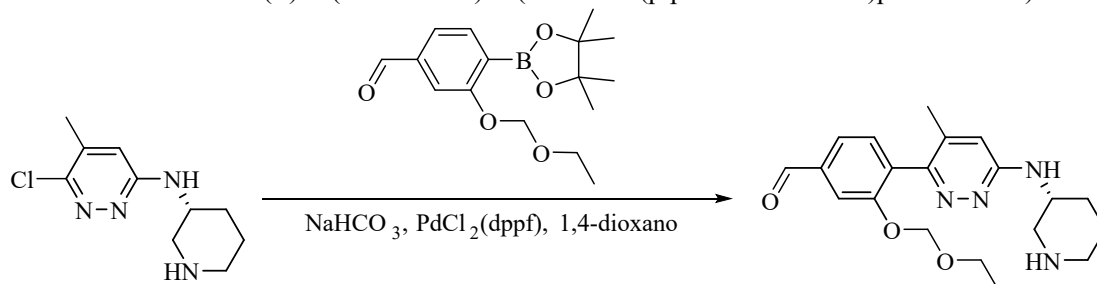
Ejemplo 31: síntesis del compuesto (R)-5-etinil-2-(4-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 263)



Pasos:



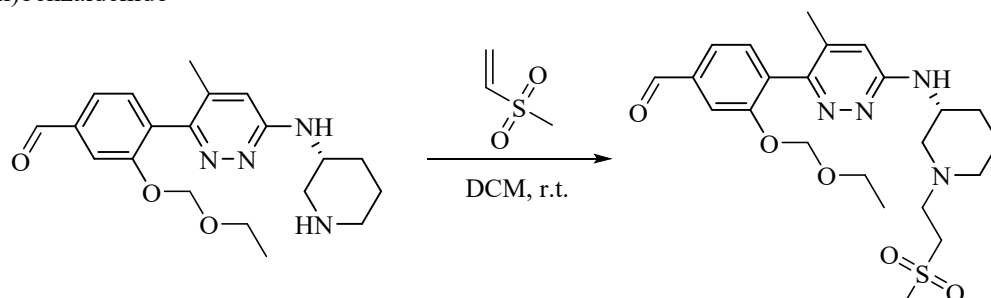
Paso 1: síntesis del intermedio (R)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(piperidin-3-ilamino)piridazin-3-il)benzaldehído



Se disolvió (R)-6-cloro-5-metil-N-(piperidin-3-il)piridazin-3-amina (200 mg, 0,88 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml), y se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (404 mg, 1,32

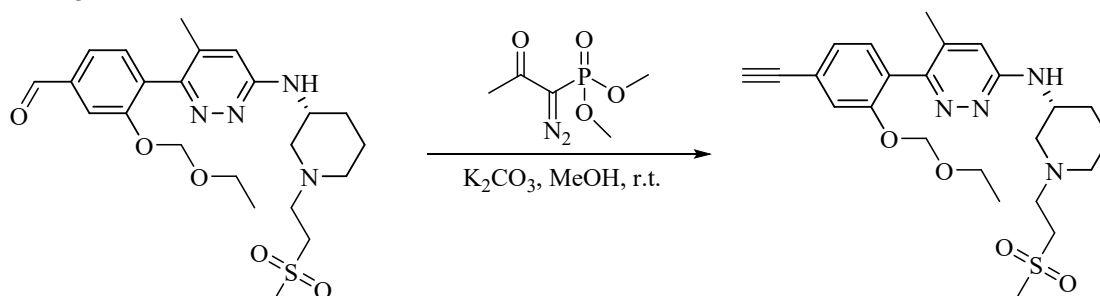
mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (148 mg, 1,76 mmol, 2,0 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (64 mg, 0,088 mmol, 0,1 eq) y agua (0,5 ml) a la solución. La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 7:1) para dar el producto (250 mg, rendimiento: 76,7 %).

Paso 2: síntesis del intermedio (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-amino)piridazin-3-il)benzaldehído



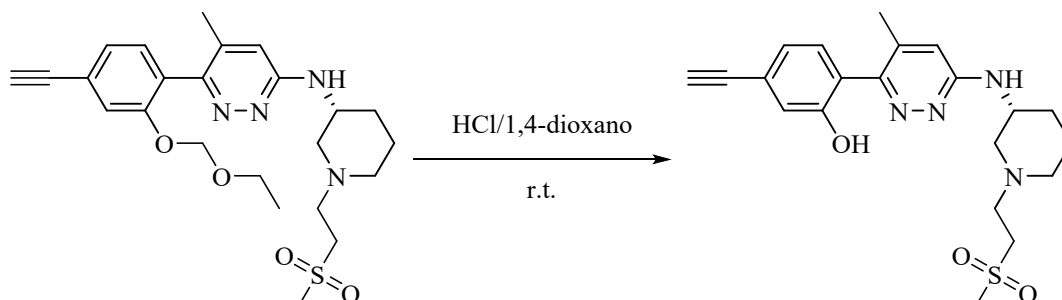
Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(piperidin-3-ilamino)piridazin-3-il)benzaldehído (250 mg, 0,675 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml), y se agregó a la solución metilvinilsulfona (72 mg, 0,675 mmol, 1,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 2 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto (producto bruto, 300 mg, rendimiento: 93,5 %), que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: Síntesis del intermedio (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)piridazin-3-amina



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-amino)piridazin-3-il)benzaldehído (300 mg, 0,629 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y se agregaron secuencialmente carbonato de potasio (174 mg, 1,258 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetil (182 mg, 0,944 mmol, 1,5 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con diclorometano (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1) para dar el producto (148 mg, rendimiento: 49,8 %).

Paso 4: Síntesis del compuesto (*R*)-5-etinil-2-(4-metil-6-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-amino)piridazin-3-il)fenol



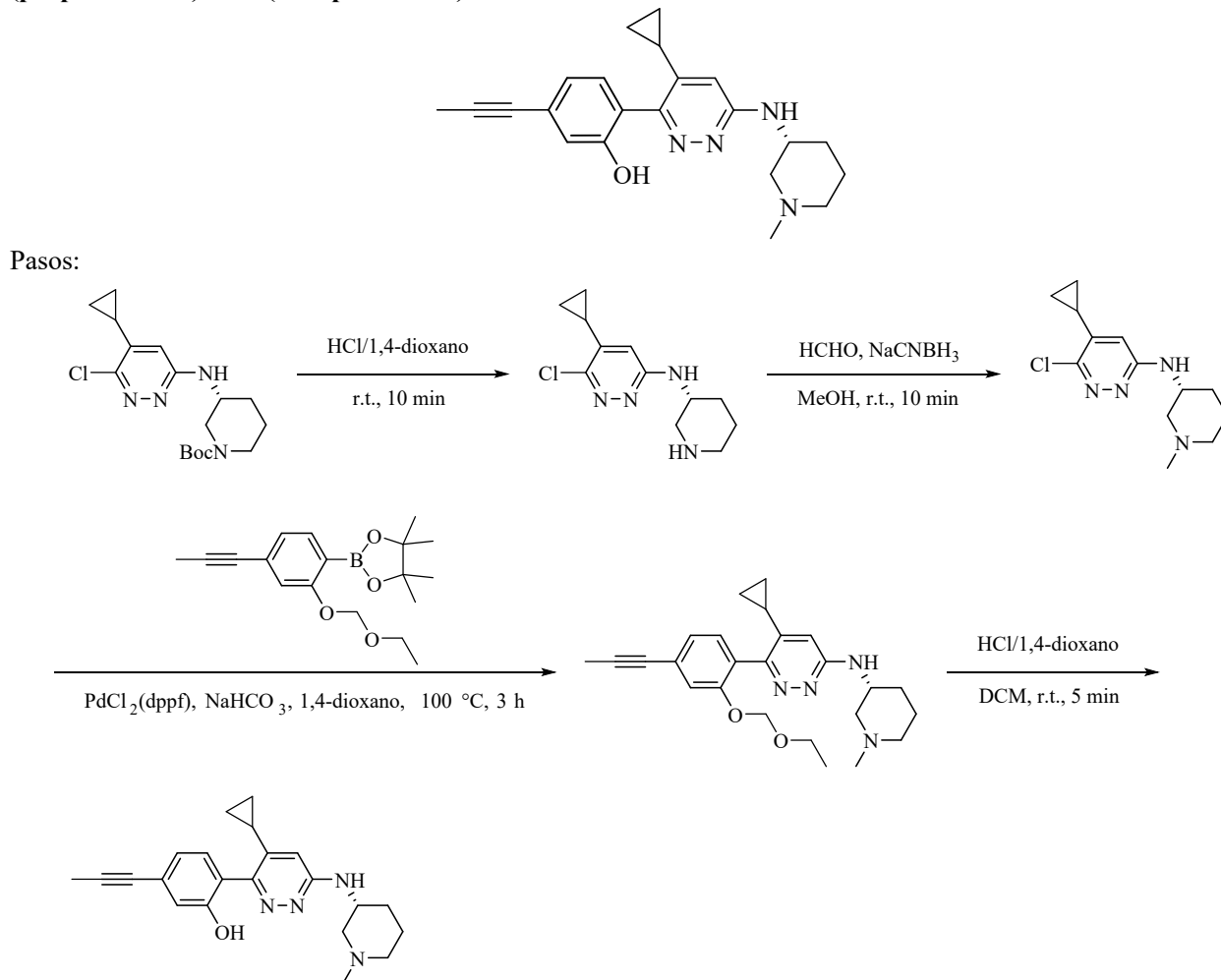
Se disolvió (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)piridazin-3-amina (148 mg, 0,313 mmol) en diclorometano (1 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mol/l). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se realizó la extracción con diclorometano/metanol (10:1, 10 ml $\times$ 5). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a

20:1) para dar el producto (59 mg, rendimiento: 45 %).

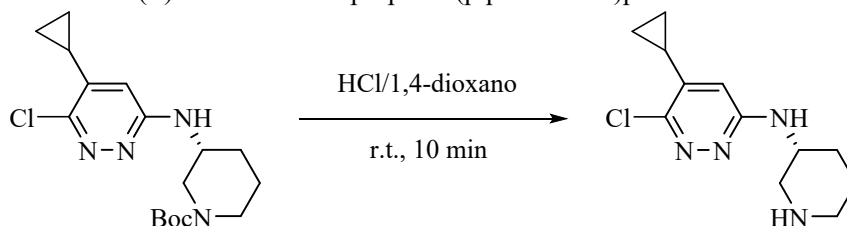
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 7,19-7,17 (d, 1H), 7,00-6,99 (m, 2H), 6,66-6,62 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,33-1,24 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ Peso molecular exacto: 414,17 LC-MS (m/z) = 415,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32: Síntesis del compuesto (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-(prop-1-in-1-ilo)fenol (Compuesto 264)

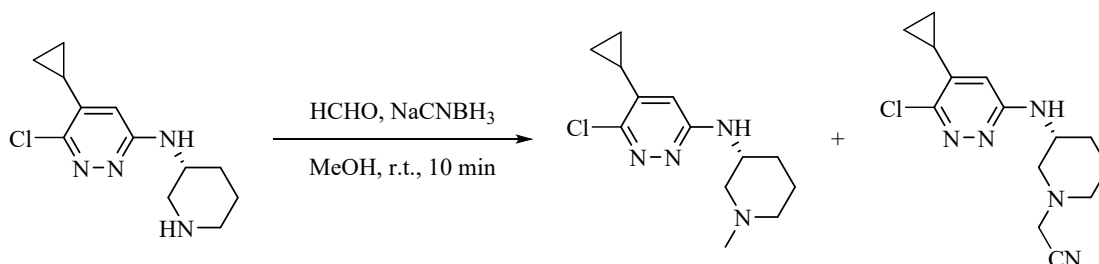


Paso 1: síntesis del intermedio (*R*)-6-cloro-5-ciclopropil-*N*-(piperidin-3-il)piridazin-3-amina



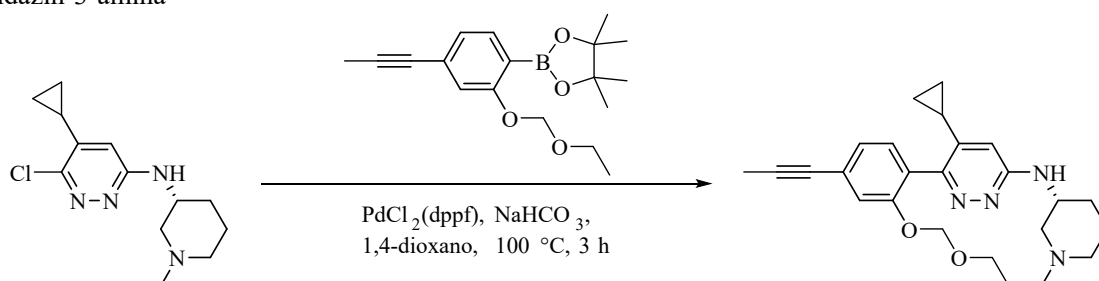
Se disolvió (*R*)-3-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 11,34 mmol) en diclorometano (20 ml), y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (40 ml, 4 mol/l). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se realizó la extracción con diclorometano/metanol (10:1, 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto (1,93 g, rendimiento: 67,2 %).

Paso 2: síntesis del intermedio (*R*)-6-cloro-5-ciclopropil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina



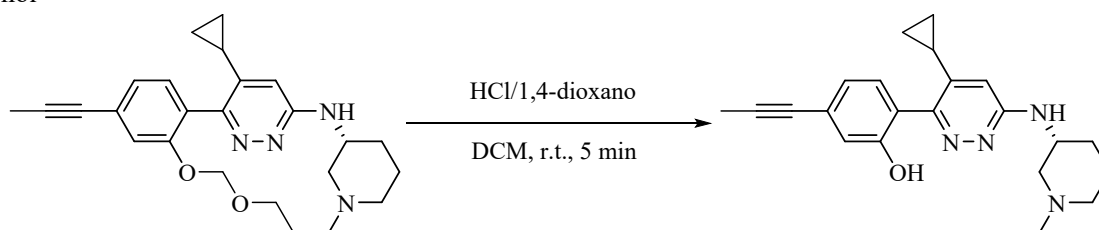
Se disolvió (*R*)-6-cloro-5-ciclopropil-*N*-(piperidin-3-il)piridazin-3-amina (1,93 g, 7,64 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), y se agregaron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (620 mg, 7,64 mmol, 1,0 eq) y cianoborohidruro de sodio (528 mg, 8,40 mmol, 1,1 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó salmuera saturada (15 ml) y se realizó la extracción con diclorometano/metanol (10:1, 20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 30:1) para dar el producto (645 mg, rendimiento: 31,6 %) y el subproducto (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (110 mg, rendimiento: 4,9 %).

Paso 3: síntesis del intermedio (*R*)-5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-en-1-il)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina



Se disolvió (*R*)-6-cloro-5-ciclopropil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (125 mg, 0,469 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml), y se agregaron 2-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-en-1-il)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (223 mg, 0,704 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (79 mg, 0,938 mmol, 2,0 eq), PdCl₂(dppf) (34 mg, 0,469 mmol, 0,1 eq) y agua (0,5 ml) a la solución. La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno, y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se secó y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 20:1) para dar el producto (110 mg, rendimiento: 55,8 %).

Paso 4: síntesis del compuesto (*R*)-2-(4-ciclopropil-6-((1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)-5-(prop-1-en-1-il)fenol



Se disolvió (*R*)-5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-en-1-il)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (110 mg, 0,262 mmol) en diclorometano (1 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mol/l). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se realizó la extracción con diclorometano/metanol (10:1, 10 ml $\times$ 5). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 20:1) para dar el producto (123 mg, rendimiento: 59,4 %).

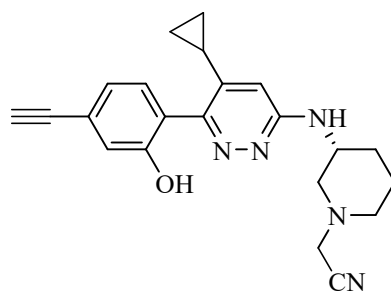
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 7,17-7,15 (d, 1H), 6,94-6,90 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,94-2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,66-0,60 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₂H₂₆N₄O

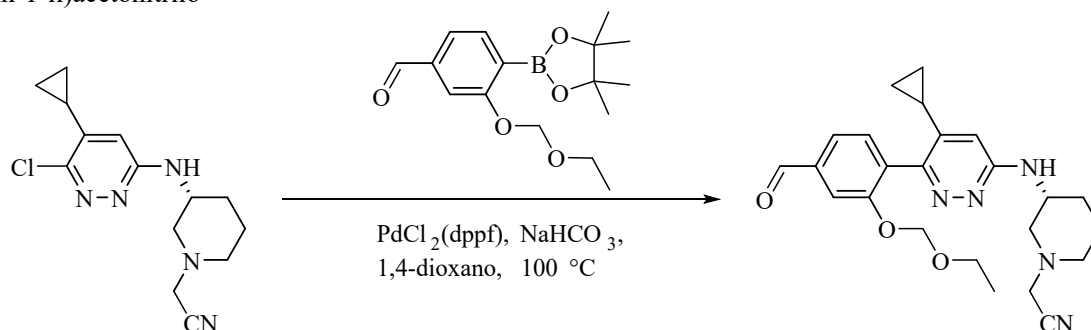
Peso molecular exacto: 362,21

LC-MS (*m/z*) = 363,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: síntesis del compuesto (*R*)-2-(3-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (Compuesto 267)

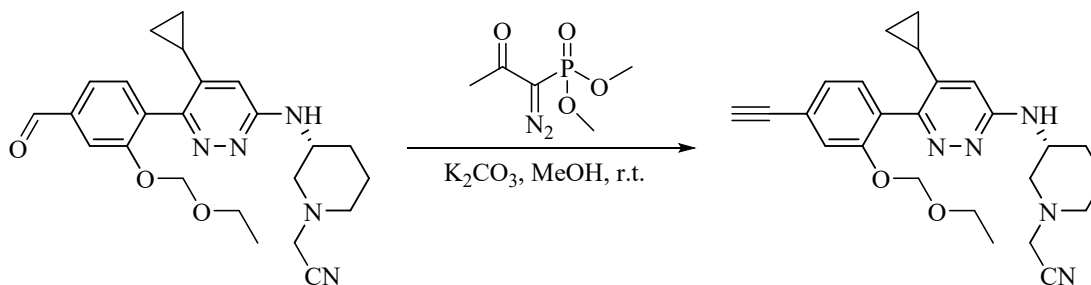


Paso 1: síntesis del intermedio (*R*)-2-(5-ciclopropil-6-(2-etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo



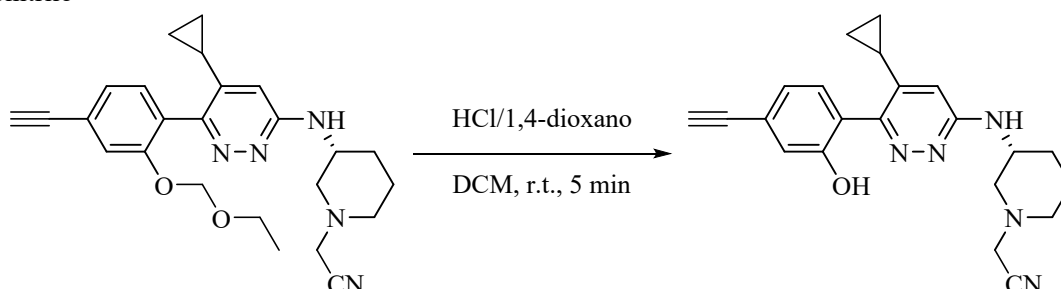
Se disolvió (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-ciclopropil-piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (110 mg, 0,377 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml), y se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (173 mg, 0,566 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (64 mg, 0,754 mmol, 2,0 eq), PdCl₂(dppf) (28 mg, 0,0377 mmol, 0,1 eq) y agua (0,5 ml) a la solución. La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 70:1) para dar el producto (90 mg, rendimiento: 54,9 %).

Paso 2: síntesis del intermedio (*R*)-2-(5-ciclopropil-6-(2-etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo



Se disolvió (*R*)-2-(5-ciclopropil-6-(2-etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (90 mg, 0,207 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), y se agregaron secuencialmente a la solución carbonato de potasio (57 mg, 0,414 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (60 mg, 0,311 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 20 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (10 ml) y se realizó la extracción con diclorometano (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1) para dar un producto bruto del compuesto objetivo, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: síntesis del compuesto (*R*)-2-(3-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo



El producto bruto de (*R*)-2-(5-ciclopropil-6-(2-etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo obtenido en el paso anterior se disolvió en diclorometano (1 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml, 4 mol/l). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se realizó la extracción con diclorometano/metanol (10:1, 10 ml × 5). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (5 mg, rendimiento en dos pasos: 6,5 %).

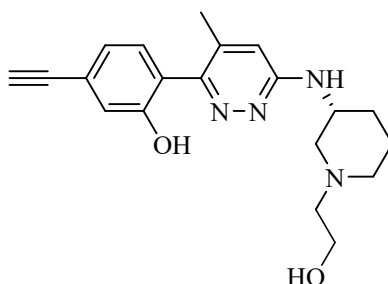
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 7,24-7,22 (d, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,58-6,56 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,13-2,08 (s, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₂H₂₃N₅O

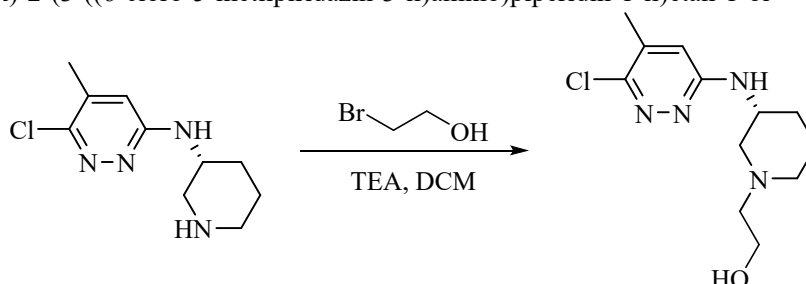
Peso molecular exacto: 373,19

LC-MS (*m/z*) = 374,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(6-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)-4-metilpiridazin-3-il)fenol (Compuesto 253)

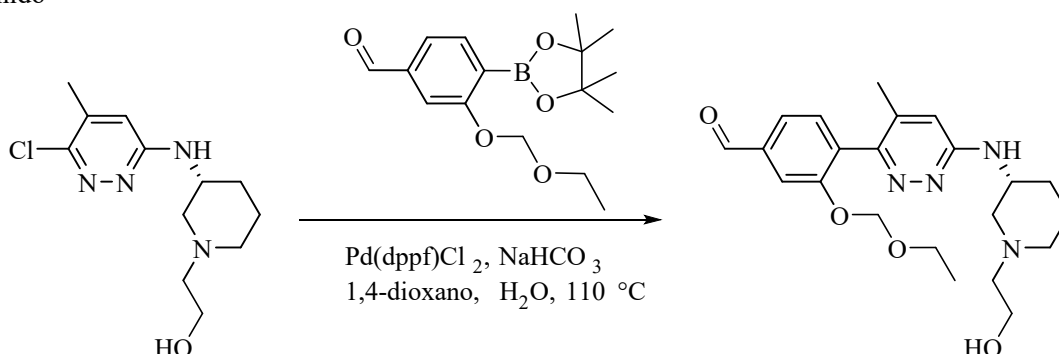


Paso 1: síntesis de (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol



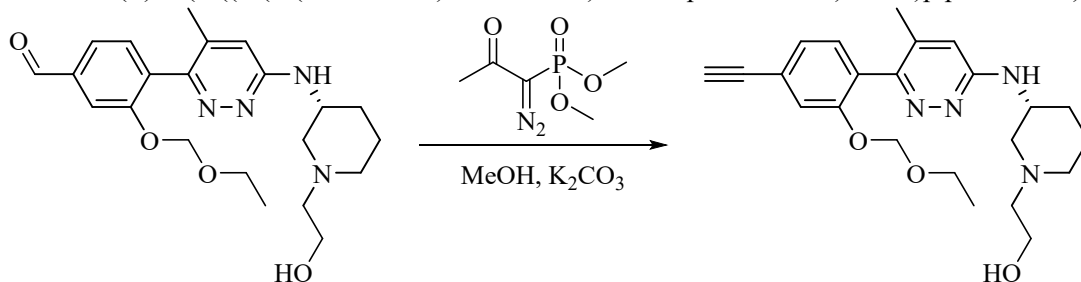
Se disolvió (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(piperidin-3-il)piridazin-3-amina (250 mg, 1,10 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml), y se agregaron trietilamina (223 mg, 2,20 mmol, 2,0 eq) y 2-bromoetanol (275 mg, 2,20 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 15:1) para dar el producto (282 mg, rendimiento: 94,4 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(6-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)-4-metilpiridazin-3-il)benzaldehído



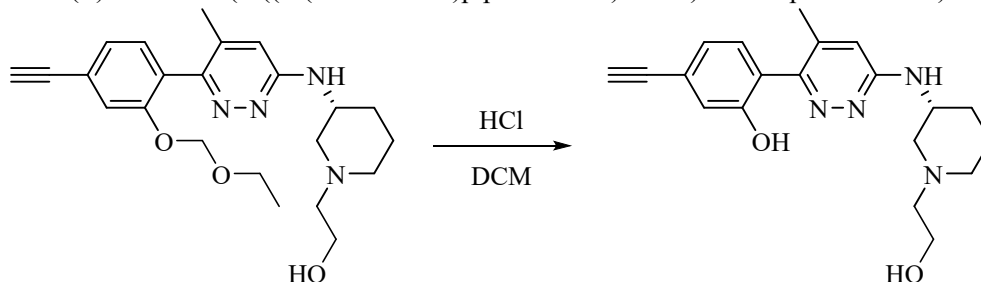
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (382 mg, 1,25 mmol, 1,2 eq), (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (282 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (76,1 mg, 0,104 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (175 mg, 2,08 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó H₂O (5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 15:1) para dar el producto (314 mg, rendimiento: 72,7 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-2-(3-(((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(6-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)-4-metilpiridazin-3-il)benzaldehído (314 mg, 0,758 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml) y se agregaron K₂CO₃ (210 mg, 1,52 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (218 mg, 1,14 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 15:1) para dar el producto (253 mg, rendimiento: 81,4 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(6-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)-4-metilpiridazin-3-il)fenol

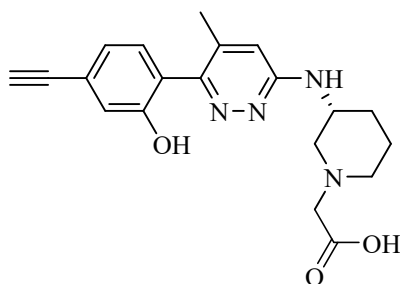


Se disolvió (*R*)-2-(3-(((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (253 mg, 0,616 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) y después se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,46 ml, 1,85 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con DCM (20 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 8:1) para dar el producto (158 mg, rendimiento: 72,7 %).

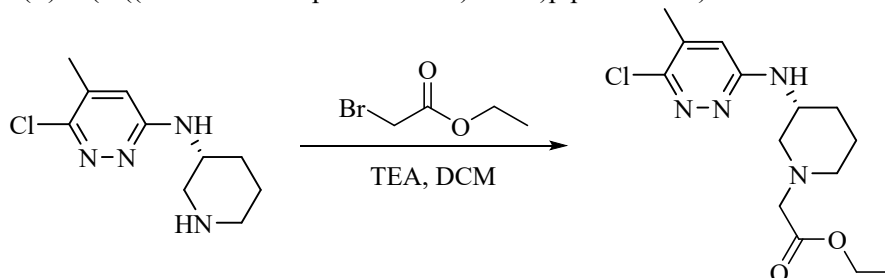
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,15 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,38 (s, 1H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₄N₄O₂ Peso molecular exacto: 352,19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 353,17 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: síntesis de ácido (*R*)-2-(3-(((6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



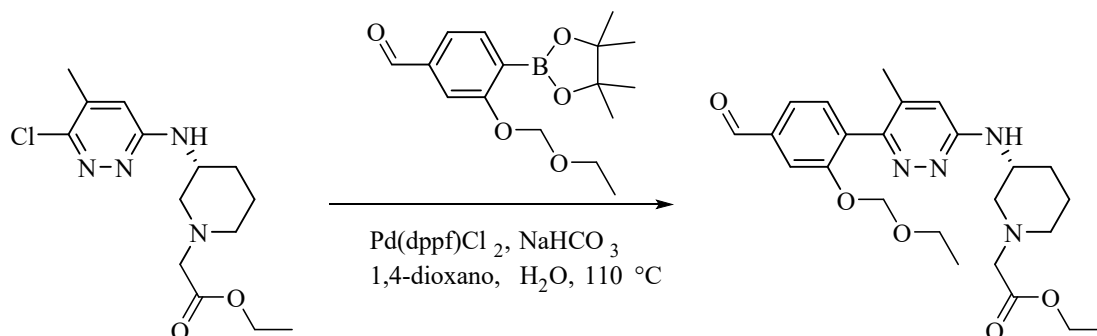
Paso 1: síntesis de (*R*)-2-(3-(((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



Se disolvió (*R*)-6-cloro-5-metil-*N*-(piperidin-3-il)piridazin-3-amina (250 mg, 1,10 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml), y se agregaron trietilamina (223 mg, 2,20 mmol, 2,0 eq) y bromoacetato de etilo (367 mg, 2,20 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se

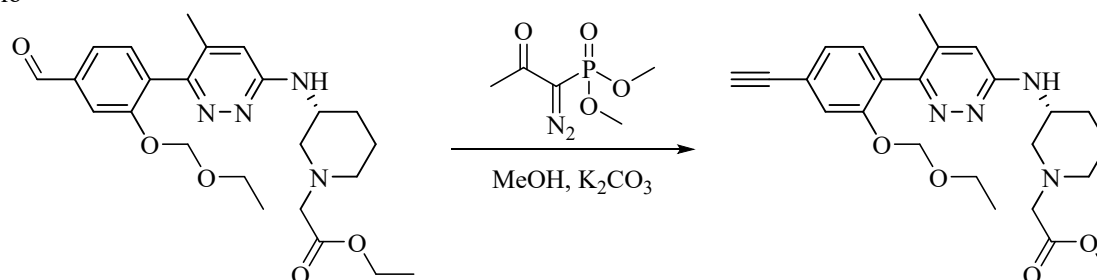
purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 15:1) para dar el producto (325 mg, rendimiento: 94,2 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo



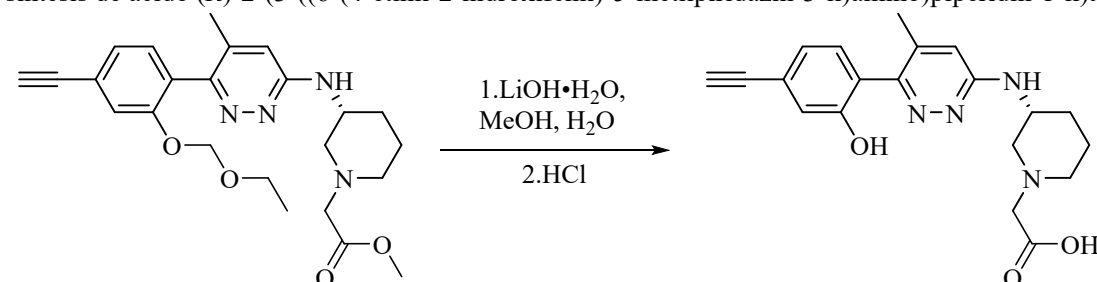
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (382 mg, 1,25 mmol, 1,2 eq), (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (282 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (76,1 mg, 0,104 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (175 mg, 2,08 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó H₂O (5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (402 mg, rendimiento: 84,7 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetato de metilo



Se disolvió (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (402 mg, 0,881 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml), y se agregaron K₂CO₃ (243 mg, 1,76 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (254 mg, 1,32 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (352 mg, rendimiento: 91,2 %).

Paso 4: síntesis de ácido (*R*)-2-(3-((6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acético

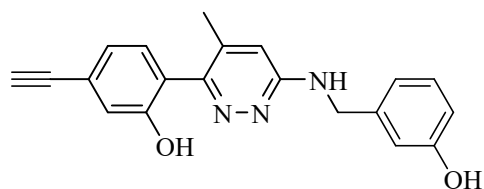


Se disolvió (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetato de metilo (330 mg, 0,753 mmol, 1,0 eq) en MeOH (2 ml), y se agregaron H₂O (2 ml) e hidróxido de litio monohidrato (63,2 mg, 1,51 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ACN: H₂O = 20:80) para dar el producto (182 mg, rendimiento: 66,0 %).

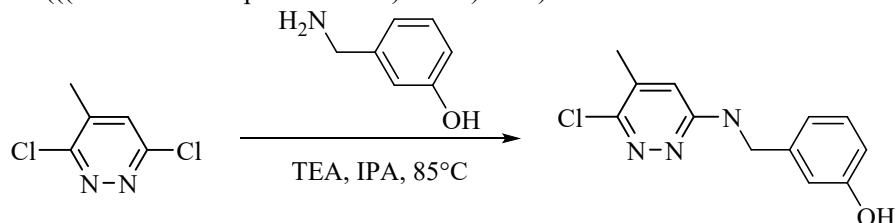
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,37 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,54 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 11,3Hz, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₂N₄O₃ Peso molecular exacto: 366,17 LC-MS (Pos, *m/z*) = 367,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: síntesis de 5-etinil-2-(6-((3-hidroxibencil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)fenol (Compuesto 261)

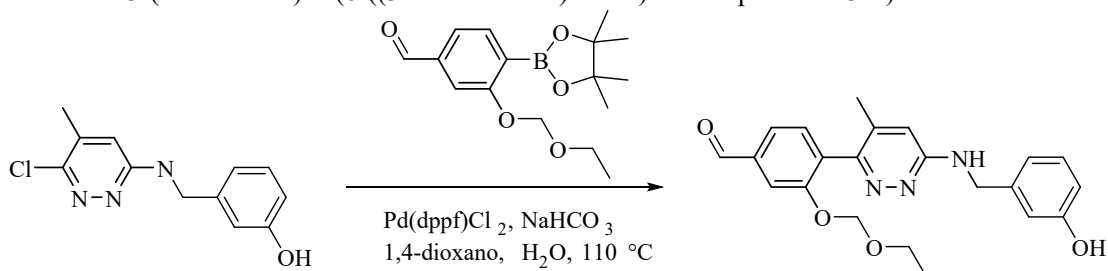


Paso 1: síntesis de 3-(((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)metil)fenol



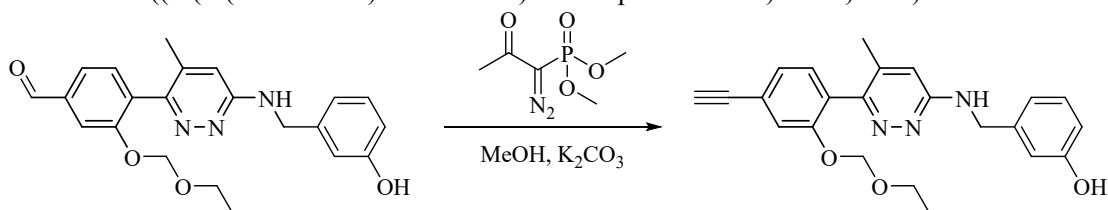
Se agregaron 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (2,0 g, 12,3 mmol, 1,0 eq), 3-(aminometil)fenol (1,51 g, 12,3 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (6,22 g, 61,5 mmol, 5,0 eq) a isopropanol (30 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 85 °C y se dejó reaccionar durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregó EA (30 ml) para disolver el residuo. La solución se lavó con agua (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 60:1) para dar el producto (300 mg, rendimiento: 9,8 %).

Paso 2: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(6-((3-hidroxibencil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)benzaldehído



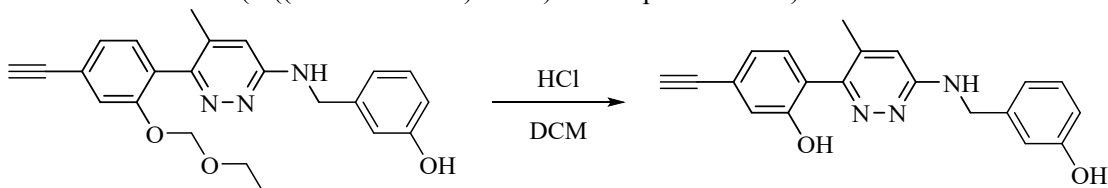
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (294 mg, 0,961 mmol, 1,2 eq), 3-(((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)metil)fenol (200 mg, 0,801 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (58,6 mg, 0,0801 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (135 mg, 1,60 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó H₂O (5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (248 mg, rendimiento: 78,7 %).

Paso 3: síntesis de 3-(((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)metil)fenol



Se disolvió 3-(etoximetoxi)-4-(6-((3-hidroxibencil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)benzaldehído (248 mg, 0,630 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml), y se agregaron K₂CO₃ (174 mg, 1,26 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (182 mg, 0,945 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (215 mg, rendimiento: 87,6 %).

Paso 4: síntesis de 5-etinil-2-(6-((3-hidroxibencil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)fenol



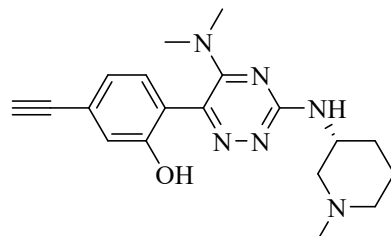
Se disolvió 3-(((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)metil)fenol (215 mg, 0,552 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) y después se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,42 ml, 1,66 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una

solución acuosa saturada de NaHCO_3 y después se realizó la extracción con DCM ($20 \text{ ml} \times 3$). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (116 mg, rendimiento: 63,4 %).

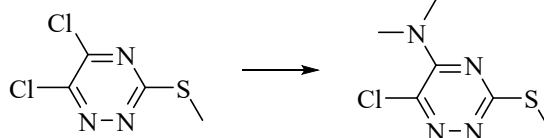
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,10 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 2H), 6,79 (d, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,51 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 2H), 4,19 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 331,13 LC-MS (Pos, m/z) = 332,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37: síntesis de (R)-2-(5-(dimetilamino)-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-etinilfenol (Compuesto 181)

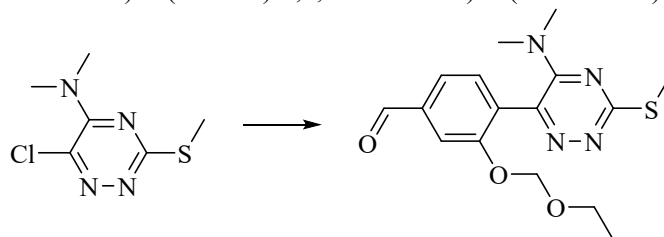


Paso 1: síntesis de 6-cloro-*N,N*-dimetil-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-amina



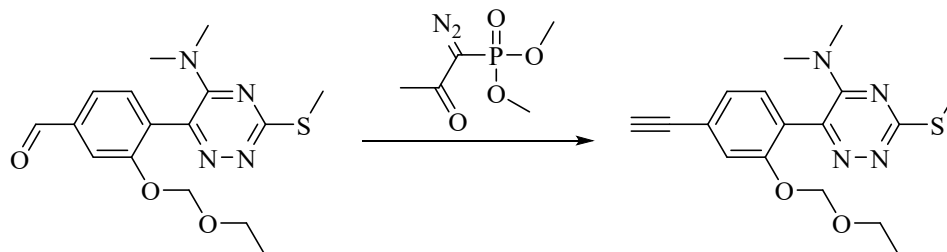
Se dispersó 5,6-dicloro-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (6,85 g, 34,92 mmol, 1,0 eq) en THF (100 ml) y una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 mol/l, 30 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:10) para dar el producto (1,2 g, rendimiento: 16,8 %).

Paso 2: síntesis de 4-(5-(dimetilamino)-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



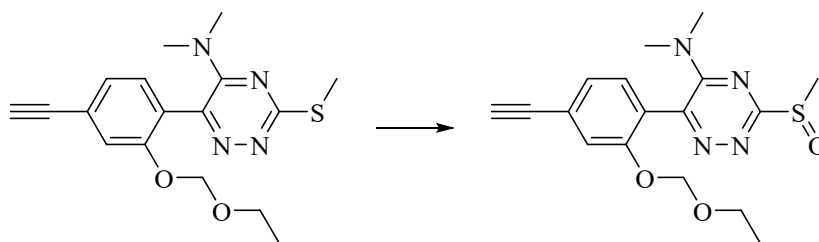
Se disolvieron 6-cloro-*N,N*-dimetil-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-amina (1,2 g, 5,86 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (2,15 g, 7,03 mmol, 1,2 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (432 mg, 0,59 mmol, 0,1 eq) y NaHCO_3 (984 mg, 11,72 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) y H_2O (4 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 110°C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EA ($30 \text{ ml} \times 3$). La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:100) para dar el producto (1,7 g, rendimiento: 83,3 %).

Paso 3: síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N,N*-dimetil-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-amina



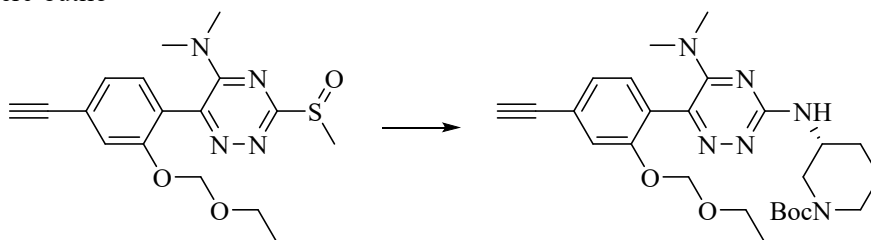
Se dispersaron 4-(5-(dimetilamino)-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído (1,7 g, 4,88 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (1,01 g, 7,32 mmol, 1,5 eq) en MeOH (30 ml), y después de 5 min, se agregó (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,41 g, 7,32 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se dispersó en agua (30 ml). La dispersión se extrajo con EA ($20 \text{ ml} \times 2$). La fase orgánica se secó y concentró para dar el producto (1,5 g, rendimiento: 89,3 %).

Paso 4: síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N,N*-dimetil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazin-5-amina



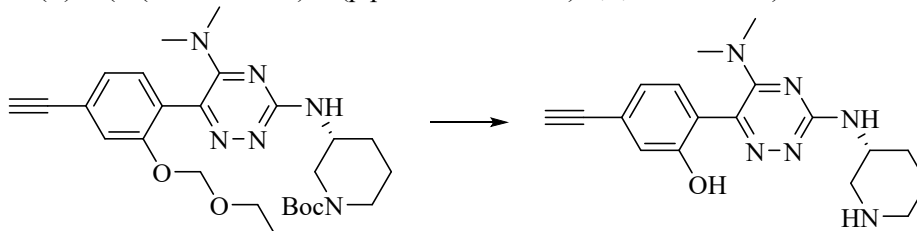
Se disolvió 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N,N*-dimetil-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-5-amina (1,5 g, 4,35 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml) y se agregó 85 % (en masa) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (883 mg, 4,35 mmol, 1,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto (1,57 g, rendimiento: 100 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-3-((5-(dimetilamino)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



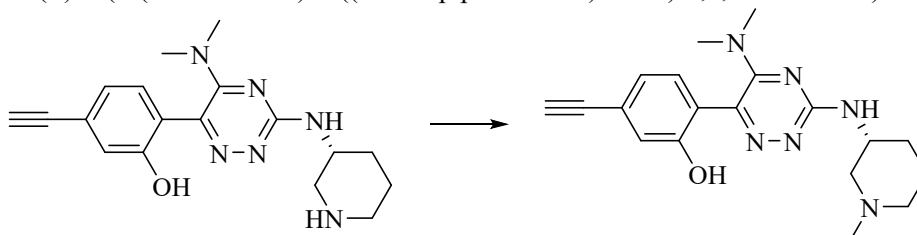
Se disolvieron 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N,N*-dimetil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazin-5-amina (1,57 mg, 4,35 mmol, 1,0 eq), (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 6,52 mmol, 1,5 eq) y TEA (880 mg, 8,70 mmol, 2,0 eq) en dioxano (30 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 23 h. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se dispersó en agua (20 ml). La dispersión se extrajo con EA (20 ml × 3). La fase orgánica se secó y concentró para dar el producto (1,5 g, rendimiento: 69,4 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-2-(5-(dimetilamino)-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-etinilfenol



Se disolvió (*R*)-3-((5-(dimetilamino)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,02 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 6 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se realizó la separación de líquidos. Se mantuvo la fase acuosa, se ajustó el pH a aproximadamente 10 con una solución acuosa de NaHCO₃ y se realizó la extracción con DCM (20 ml × 2). La fase orgánica se secó y concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:15) para dar el producto (600 mg, rendimiento: 58,8 %).

Paso 7: síntesis de (*R*)-2-(5-(dimetilamino)-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-etinilfenol



Se disolvieron (*R*)-2-(5-(dimetilamino)-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-etinilfenol (600 mg, 1,77 mmol, 1,0 eq) y una solución acuosa de formaldehído (37 %) (144 mg, 1,77 mmol, 1,0 eq) en metanol (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (111 mg, 1,77 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se dispersó en agua (10 ml). La dispersión se extrajo con DCM (20 ml × 3). La fase orgánica se secó y concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1:15) para dar el producto (200

mg, rendimiento: 32,1 %).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, 1H), 7,01-6,99 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,88-2,86 (d, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,61-2,58 (d, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H).

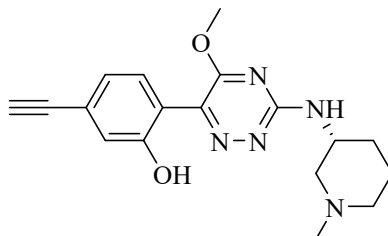
Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$

Peso molecular exacto: 352,20

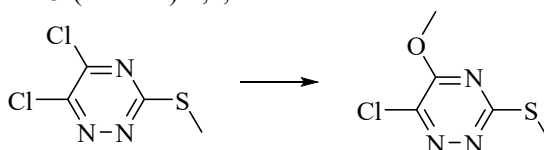
LC-MS (Pos, m/z) = 353,15

$[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38: síntesis de (R)-5-etinil-2-(5-metoxi-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 182)

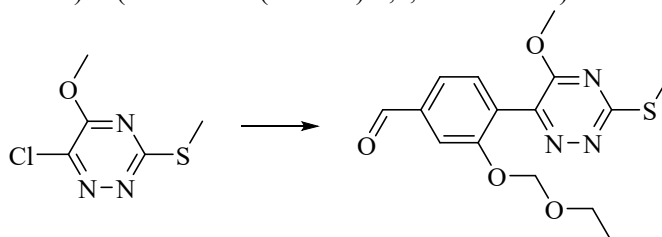


Paso 1: síntesis de 6-cloro-5-metoxi-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



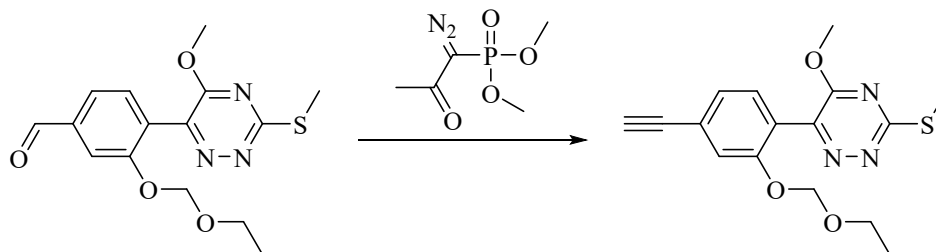
Se dispersó 5,6-dicloro-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (6,85 g, 34,92 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:20) para dar el producto (1,5 g, rendimiento: 22,4 %).

Paso 2: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(5-metoxi-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído



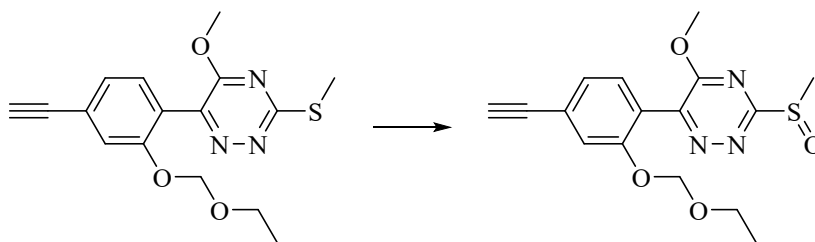
Se disolvieron 6-cloro-5-metoxi-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (1,5 g, 7,82 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (2,63 g, 8,60 mmol, 1,1 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (571 mg, 0,78 mmol, 0,1 eq) y NaHCO_3 (1,31 g, 15,64 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) y H_2O (4 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó y concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:20) para dar el producto (1,0 g, rendimiento: 38,2 %).

Paso 3: síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metoxi-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



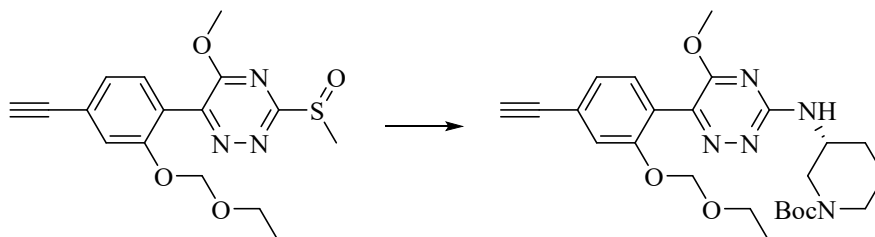
Se dispersaron 3-(etoximetoxi)-4-(5-metoxi-3-(metiltio)-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído (1,0 g, 2,98 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (859 mg, 4,47 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (617 mg, 4,47 mmol, 1,5 eq) en MeOH (20 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 1 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se dispersó en agua (30 ml). La dispersión se extrajo con EA (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó y concentró para dar el producto (988 mg, rendimiento: 100 %).

Paso 4: síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-N,N-dimetil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazin-5-amina



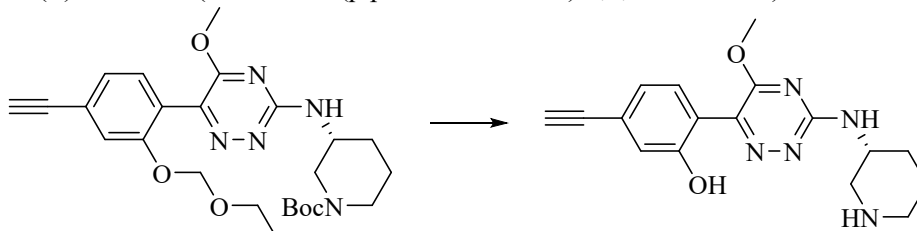
Se disolvió 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metoxi-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (988 mg, 2,98 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) y se agregó 85 % (en masa) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (605 mg, 2,98 mmol, 1,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó y concentró para dar el producto (1,03 g, rendimiento: 100 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metoxi-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



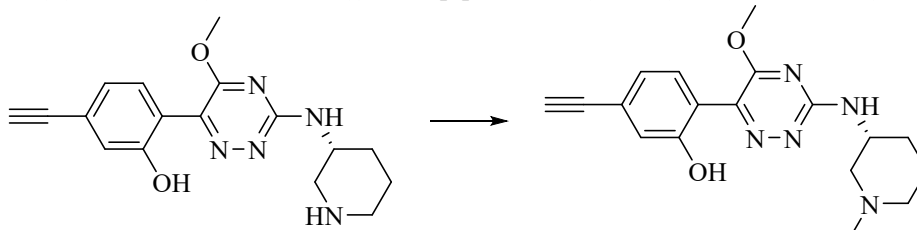
Se disolvieron 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N,N*-dimetil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazin-5-amina (1,03 mg, 2,98 mmol, 1,0 eq) y (*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 5,96 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 1 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE = 1:1) para dar el producto (600 mg, rendimiento: 41,7 %).

Paso 6: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metoxi-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



Se disolvió (*R*)-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metoxi-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 1 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2.5 h. El monitoreo por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml). Se mantuvo la fase acuosa, se ajustó el pH a aproximadamente 9 con una solución acuosa de NaHCO₃ y se realizó la extracción con DCM (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó y concentró para dar el producto (250 mg, rendimiento: 74,6 %).

Paso 7: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metoxi-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



Se disolvieron (*R*)-5-etinil-2-(5-metoxi-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (250 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (62 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (48 mg, 0,77 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 min. El monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se dispersó en agua (15 ml). La dispersión se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (MeOH:DCM = 1:8) para dar el producto (120 mg, rendimiento: 46,0 %).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42-7,40 (d, 1H), 7,00-6,98 (d, 1H), 4,22 (s,

2H), 3,92 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,51 (s, 6H), 1,91-1,83 (d, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,49 (s, 1H).

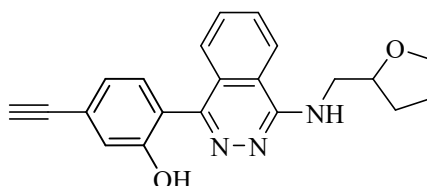
Fórmula molecular: $C_{18}H_{21}N_5O_2$

Peso molecular exacto: 339,17

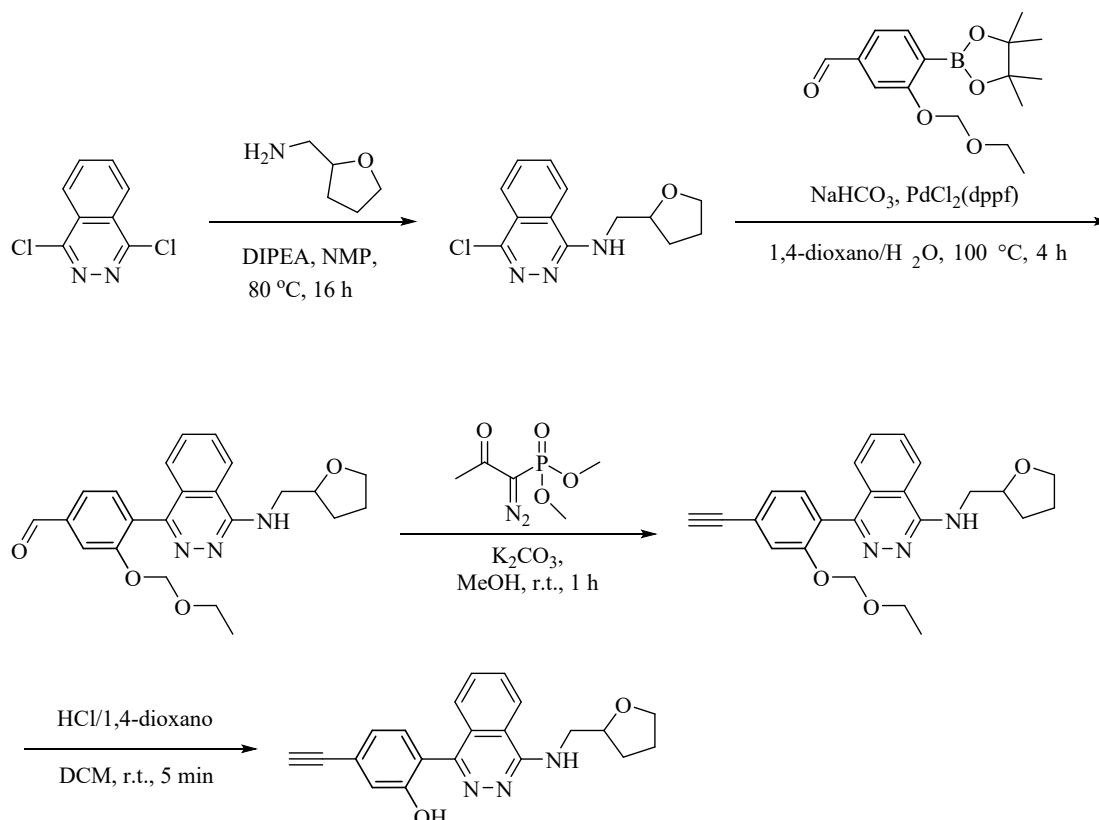
LC-MS (Pos, m/z) = 340,19

$[M+H]^+$.

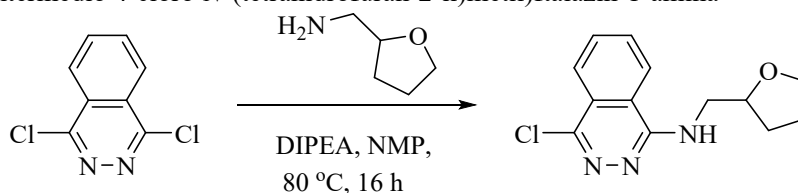
Ejemplo 39: síntesis del compuesto 5-etinil-2-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 63)



Pasos:

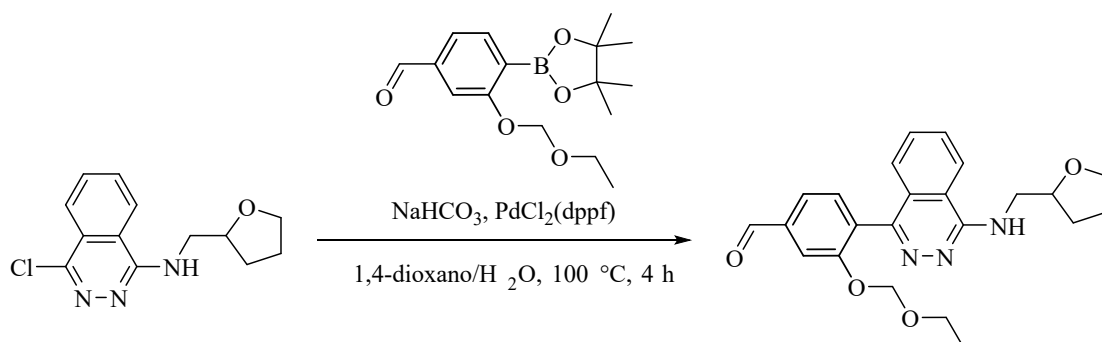


Paso 1: síntesis del intermedio 4-cloro-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)ftalazin-1-amina



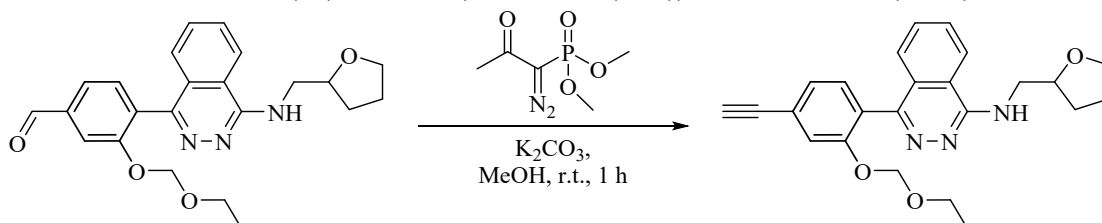
Se disolvió 1,4-dicloroftalazina (1,0 g, 5,0 mmol, 1,0 eq) en NMP (10 ml), y se agregaron 2-tetrahidrofurfurilamina (506 mg, 5,0 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (2,26 g, 17,5 mmol, 3,5 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 80 °C durante 16 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para dar un producto bruto, y el producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: síntesis del compuesto 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



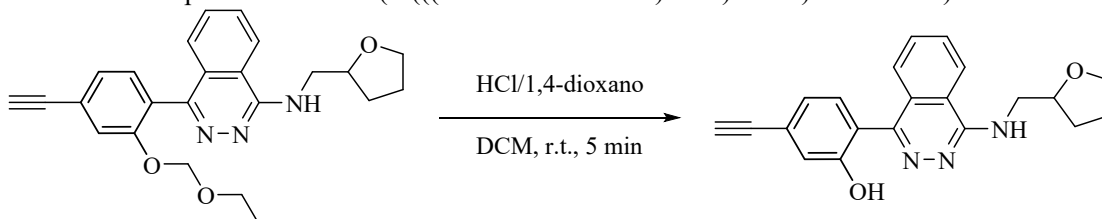
Se disolvió 4-cloro-*N*-((tetrahydrofuran-2-il)metil)ftalazin-1-amina (500 mg, 1,89 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml), y se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (753 mg, 2,46 mmol, 1,3 eq), bicarbonato de sodio (318 mg, 3,78 mmol, 2,0 eq), PdCl₂(dppf) (69 mg, 0,095 mmol, 0,05 eq) y agua (1 ml) a la solución. El sistema se purgó con gas nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se dejó reaccionar durante 4 h, y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con diclorometano (20 ml) y el filtrado se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1-acetato de etilo) para dar el producto (377 mg, rendimiento en dos pasos: 52,4 %).

Paso 3: síntesis del intermedio 4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-((tetrahydrofuran-2-il)metil)ftalazin-1-amina



Se disolvió 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (377 mg, 0,925 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml), y se agregaron secuencialmente a la solución carbonato de potasio (256 mg, 1,85 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (267 mg, 1,388 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 1 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (10 ml) y se realizó la extracción con diclorometano (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: síntesis del compuesto 5-etinil-2-(4-(((tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)ftalazin-1-il)fenol

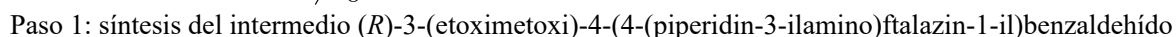


Se disolvió 4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-((tetrahydrofuran-2-il)metil)ftalazin-1-amina (bruta, 0,925 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 4 mol/l). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) y después se suspendió con acetato de etilo (2 ml) y se secó para dar el producto (101 mg, rendimiento: 31,7 %).

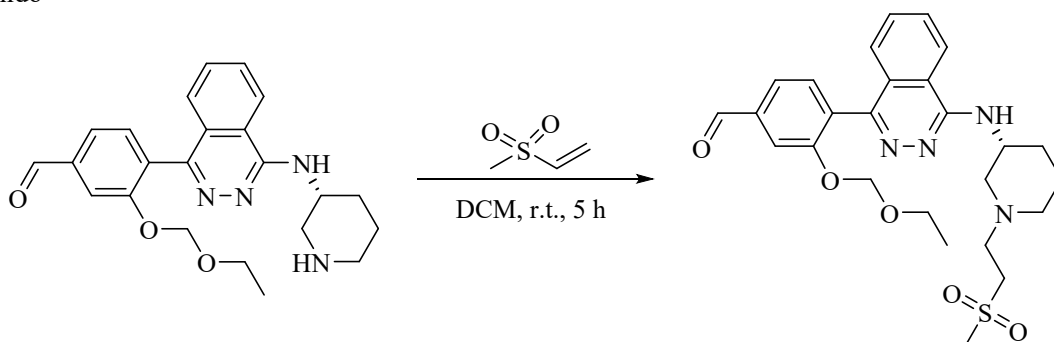
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,63-7,60 (t, 1H), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₂₁H₁₉N₃O₂ Peso molecular exacto: 345,15 LC-MS (*m/z*) = 346,06 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: síntesis del compuesto (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 62)

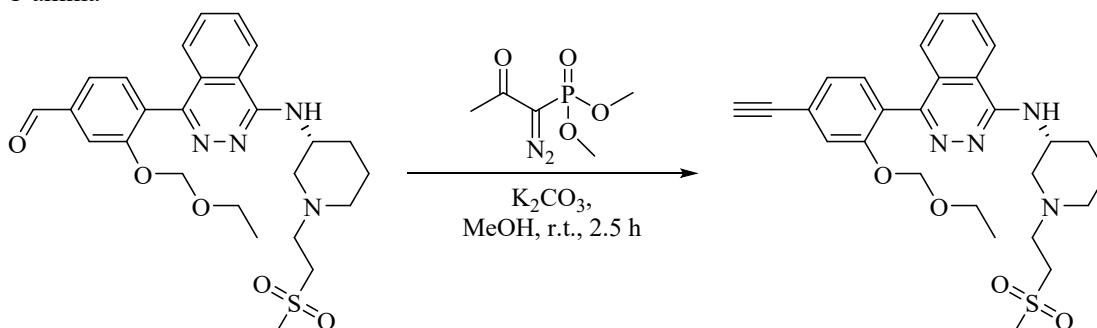


Paso 2: síntesis del intermedio (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-3-amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



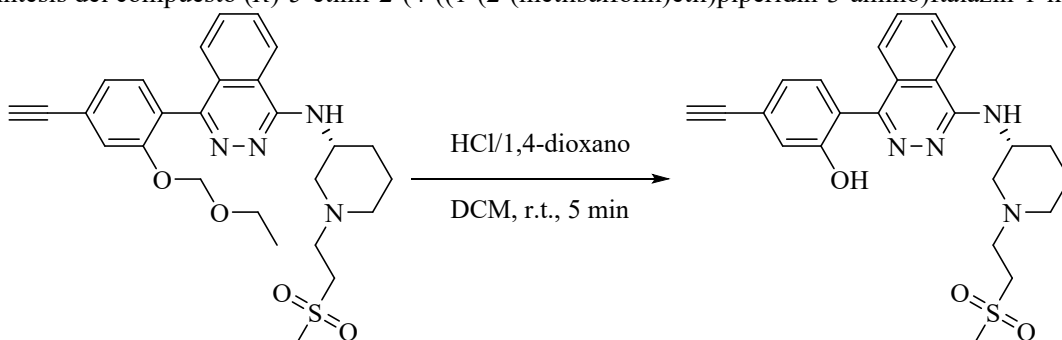
Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-(piperidin-3-ilamino)ftalazin-1-il)benzaldehído (200 mg, 0,492 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 ml), y se agregó metilvinilsulfona. (52 mg, 0,492 mmol, 1,0 eq) a la solución. La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: síntesis del intermedio (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-3-amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (bruto, 0,492 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml) y se agregaron secuencialmente a la solución carbonato de potasio (136 mg, 0,984 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (142 mg, 0,738 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 2,5 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y se realizó la extracción con diclorometano (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: síntesis del compuesto (*R*)-5-etinil-2-(4-((1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-3-amino)ftalazin-1-il)fenol



Se disolvió (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)piperidin-3-il)ftalazin-1-amina (bruta, 0,492 mmol) en diclorometano (2 ml) y la solución se agregó gota a gota a una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 4 mol/l). La mezcla se dejó reaccionar a 25 °C durante 5 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con diclorometano:metanol = 20:1 (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 50:1) para dar el producto (112 mg, rendimiento en tres pasos: 50,7 %).

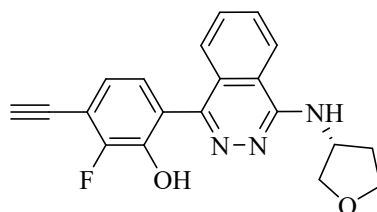
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 8,39-8,37 (d, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,31-7,29 (d, 1H), 7,11-7,06 (m, 3H), 4,43-4,42 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,85-2,77 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H).

Fórmula molecular: $C_{24}H_{26}N_4O_3S$

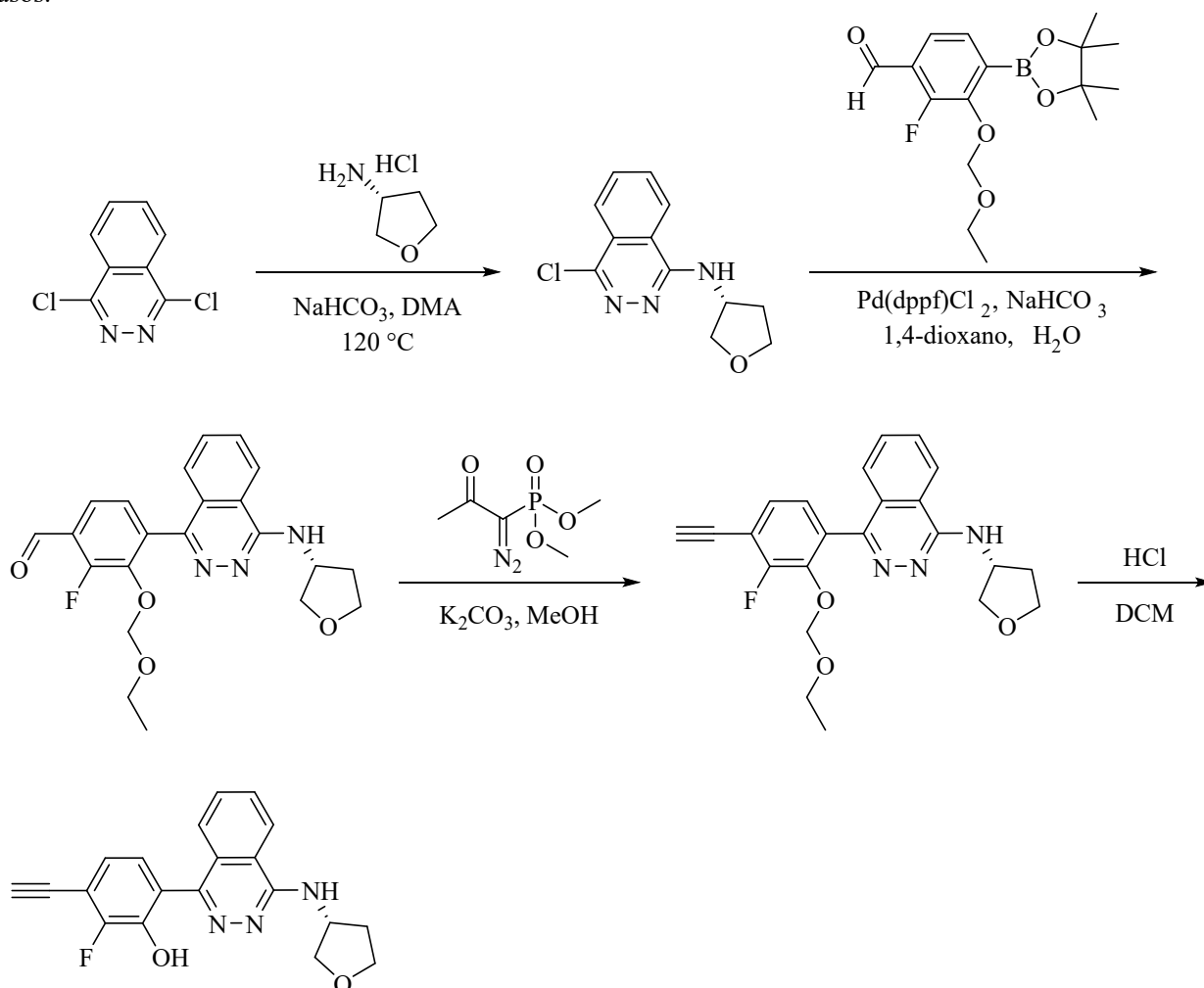
Peso molecular exacto: 450,17

LC-MS (m/z) = 451,12 $[M+H]^+$.

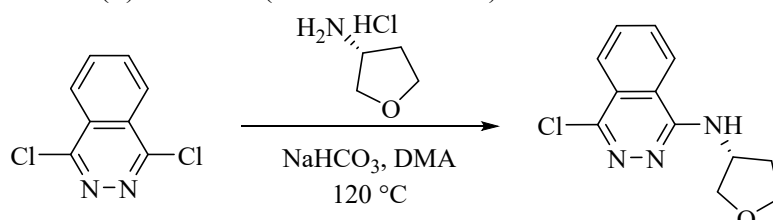
Ejemplo 41: síntesis del compuesto (R)-3-etinil-2-fluoro-6-(4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 46)



Pasos:

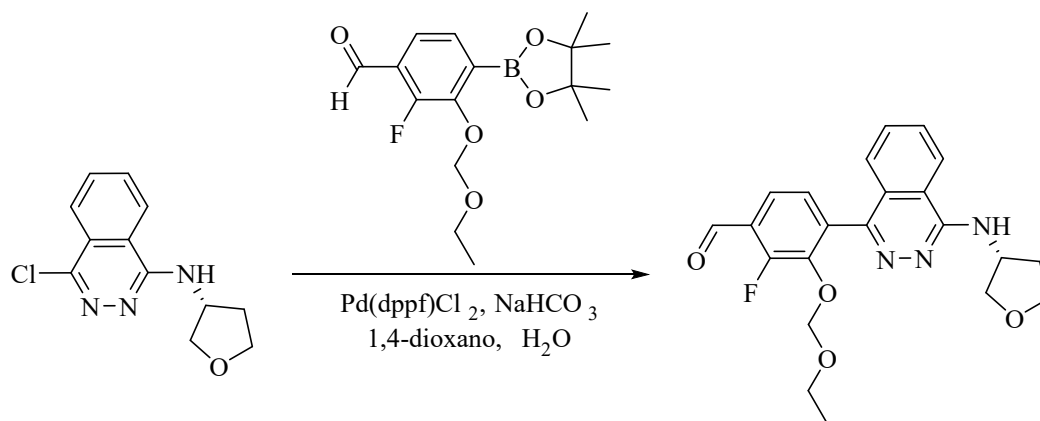


Paso 1: síntesis del intermedio (R)-4-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)ftalazin-1-amina



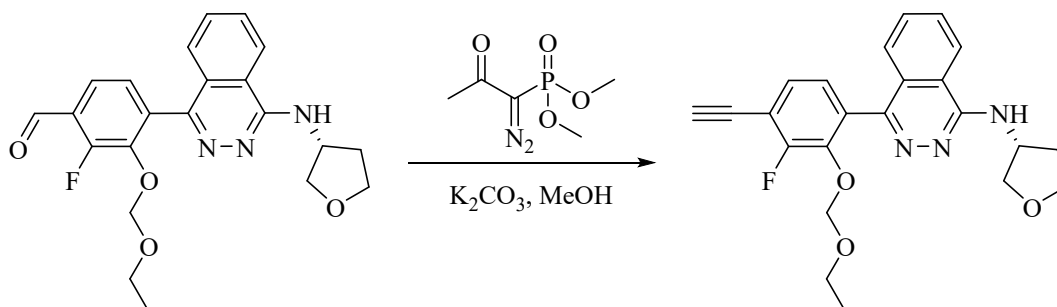
Se disolvió 1,4-dicloroftalazina (1 g, 5,02 mmol, 1,0 eq) en dimetilacetamida (10 ml), y se agregaron clorhidrato de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (683 mg, 5,53 mmol, 1,1 eq) y bicarbonato de sodio (924 mg, 11,04 mmol, 2,2 eq). La mezcla se dejó reaccionar a 120 °C durante 3 h y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregaron agua (50 ml) y diclorometano (25 ml) a la mezcla de reacción y se realizó la separación de líquidos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (15 ml $\times$ 2) y salmuera saturada (15 ml $\times$ 2) en secuencia, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1 a 20:1) para dar el producto (1,25 g, rendimiento: 99,7 %).

Paso 2: síntesis del intermedio (R)-3-(etoximetoxi)-2-fluoro-4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



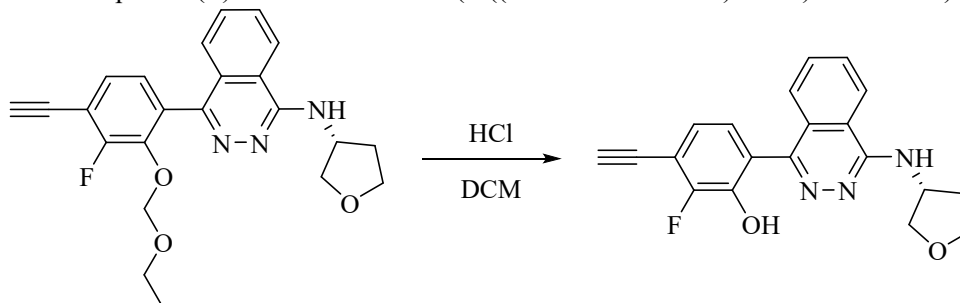
Se disolvió (*R*)-4-cloro-*N*-(tetrahydrofuran-3-il)ftalazin-1-amina obtenido en el paso anterior (400 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (2 ml), y se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (675 mg, 2,08 mmol, 1,3 eq), bicarbonato de sodio (269 mg, 3,20 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (117 mg, 0,16 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y se filtró al vacío. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 20:1) para dar el producto (420 mg, rendimiento: 63,8 %).

Paso 3: síntesis del intermedio (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinil-3-fluorofenil)-*N*-(tetrahydrofuran-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-2-fluoro-4-(4-((tetrahydrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (400 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), y se agregaron secuencialmente (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (224 mg, 1,17 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (251 mg, 1,82 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y se concentró para dar un producto bruto (550 mg).

Paso 4: síntesis del compuesto (*R*)-3-etinil-2-fluoro-6-(4-((tetrahydrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol



Se disolvió el producto bruto obtenido en el paso anterior (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinil-3-fluorofenil)-*N*-(tetrahydrofuran-3-il)ftalazin-1-amina (550 mg) en diclorometano (10 ml) y se agregó una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con bicarbonato de sodio. Se llevó a cabo la separación de líquidos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml × 2). La fase orgánica se secó, se filtró al vacío y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa para dar el producto (130 mg, rendimiento en dos pasos: 38,3 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,23 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,81-7,78 (m,

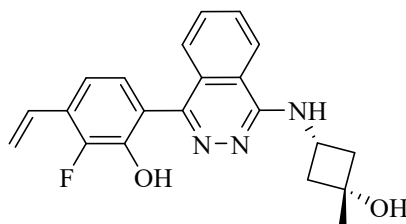
1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H).

Fórmula molecular: $C_{20}H_{16}FN_3O_2$

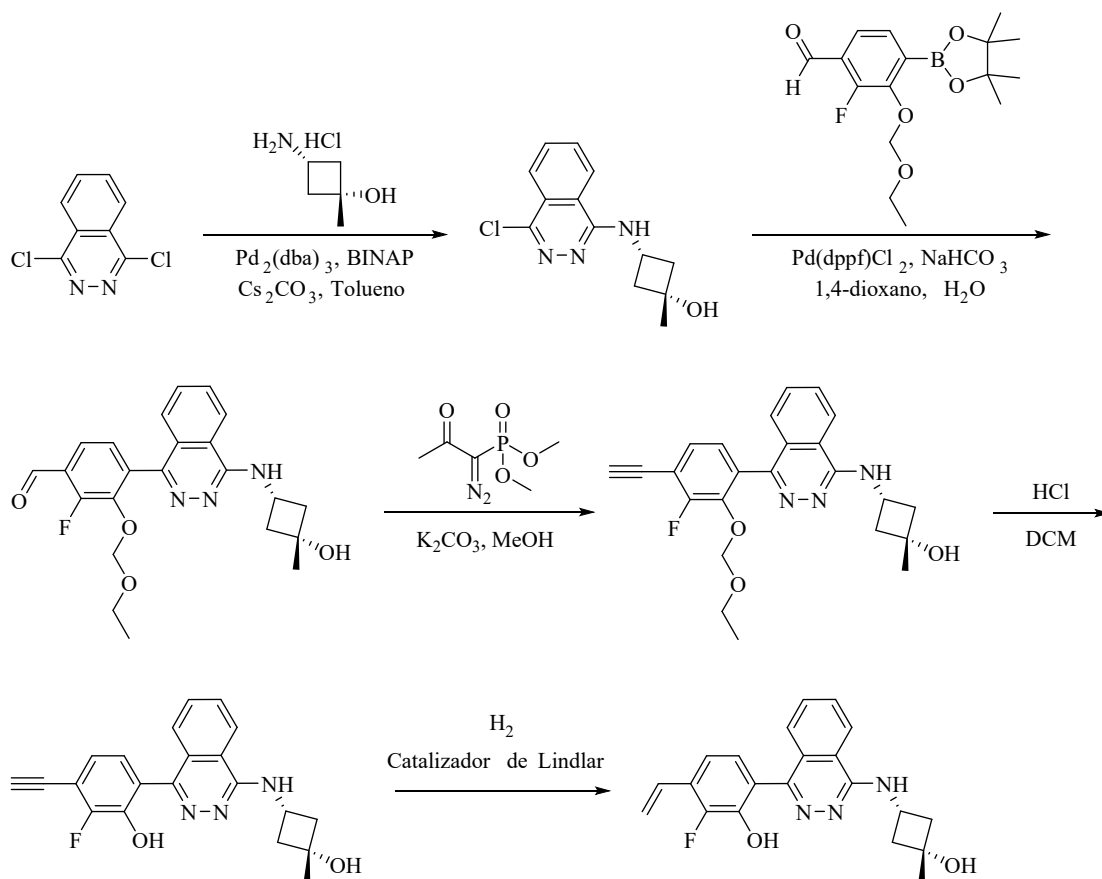
Peso molecular exacto: 349,12

LC-MS (m/z) = 350,03 $[M+H]^+$.

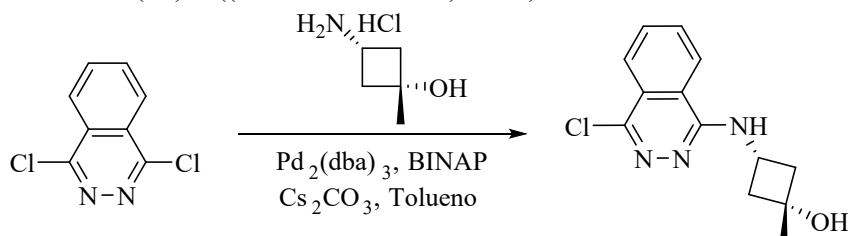
Ejemplo 42: síntesis del compuesto 2-fluoro-6-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)-3-vinilfenol (Compuesto 171)



Pasos:

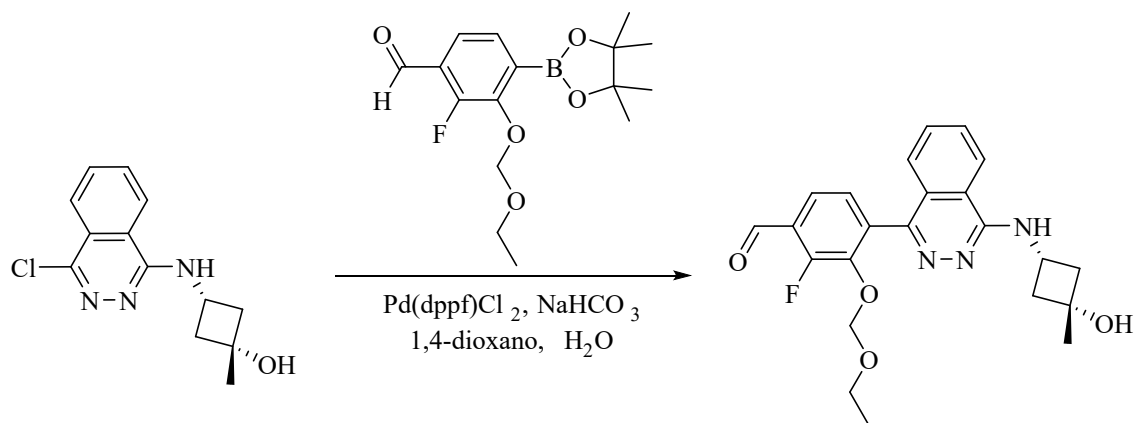


Paso 1: síntesis del intermedio (cis)-3-((4-cloroftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



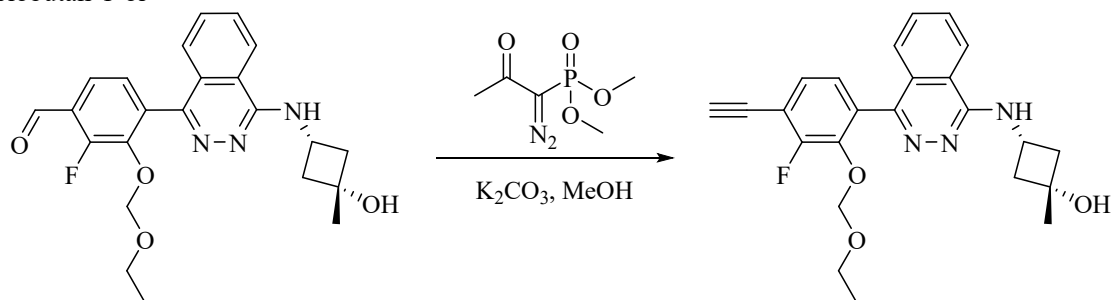
Se disolvió 1,4-dicloroftalazina (2 g, 10,04 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml), y se agregaron secuencialmente clorhidrato de (cis)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (683 mg, 5,53 mmol, 1,1 eq), BINAP (1,25 g, 2,01 mmol, 0,2 eq), $Pd_2(dba)_3$ (915 mg, 1,00 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (9,78 g, 30,12 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno y el análisis por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite al vacío. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 10:1) para dar el producto (1,50 g, rendimiento: 56,9 %).

Paso 2: síntesis del intermedio 3-(etoximetoxi)-2-fluoro-4-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



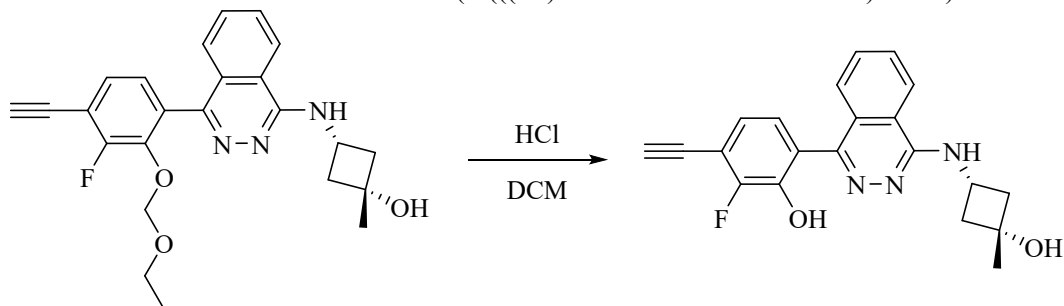
Se disolvió (cis)-3-((4-clorofthalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol obtenido en el paso anterior (600 mg, 2,28 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml), y se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (958 mg, 2,96 mmol, 1,3 eq), bicarbonato de sodio (383 mg, 4,56 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (167 mg, 0,23 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y se filtró al vacío. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 20:1) para dar el producto (700 mg, rendimiento: 72,2 %).

Paso 3: síntesis del intermedio (cis)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinil-3-fluorofenil)fthalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



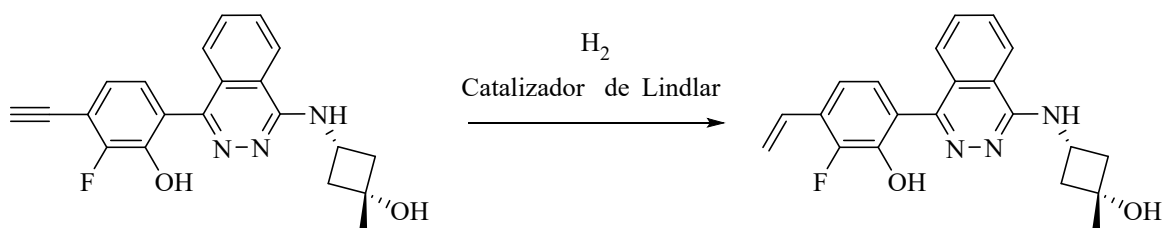
Se disolvió 3-(etoximetoxi)-2-fluoro-4-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)fthalazin-1-il)benzaldehído (500 mg, 1,18 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), y se agregaron secuencialmente (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (271 mg, 1,41 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (326 mg, 2,36 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el producto (300 mg, rendimiento: 60,3 %).

Paso 4: síntesis del intermedio 3-etinil-2-fluoro-6-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)fthalazin-1-il)fenol



Se disolvió (cis)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinil-3-fluorofenil)fthalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol obtenido en el paso anterior (300 mg, 0,71 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) y se agregó una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con bicarbonato de sodio. Se llevó a cabo la separación de líquidos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml × 2). La fase orgánica se secó, se filtró al vacío y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa para dar el producto (220 mg, rendimiento: 85,3 %).

Paso 5: síntesis del compuesto 2-fluoro-6-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)fthalazin-1-il)-3-vinilfenol

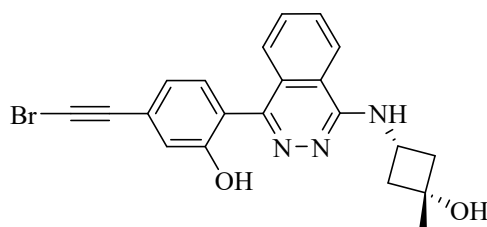


Se disolvió 3-etinil-2-fluoro-6-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)fenol obtenido en el paso anterior (120 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml) y se agregó el catalizador Lindlar (12 mg, 12 % en peso). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, el análisis por LC-MS mostró que quedaba una gran cantidad de material de partida. Se agregó nuevamente el catalizador Lindlar (12 mg, 12 % en peso). La mezcla se dejó reaccionar durante la noche y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite al vacío. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa para dar el producto (25 mg, rendimiento: 20,7 %).

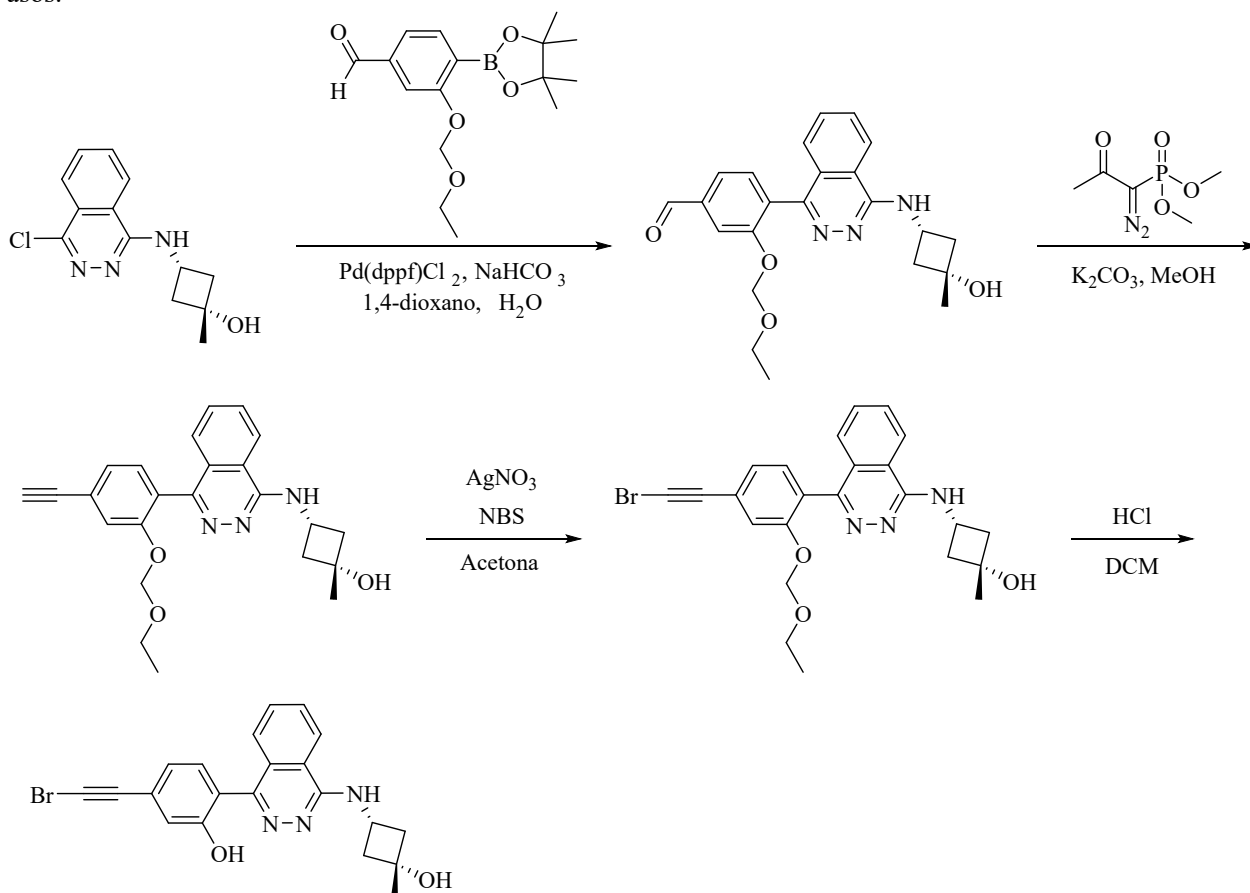
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,01-5,96 (m, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 365,15 LC-MS (m/z) = 366,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

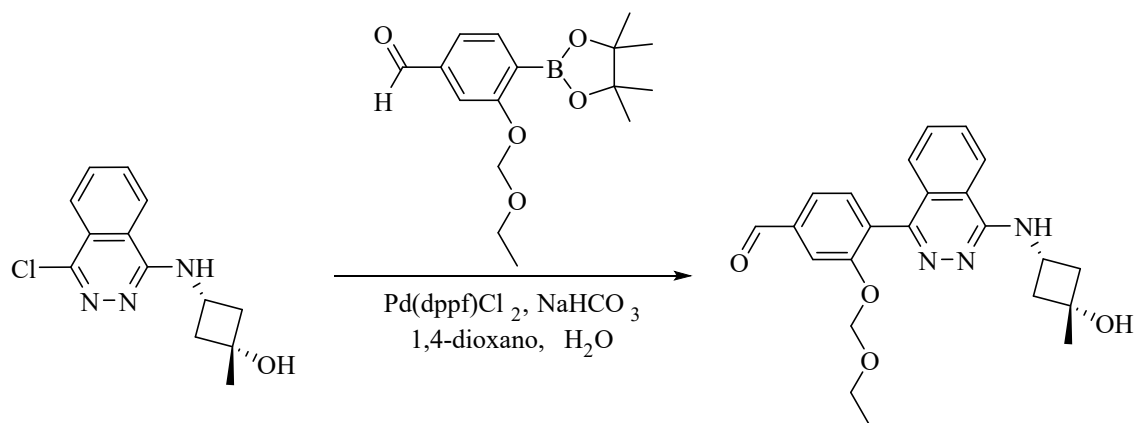
Ejemplo 43: síntesis del compuesto 5-(bromoetinil)-2-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 111)



Pasos:

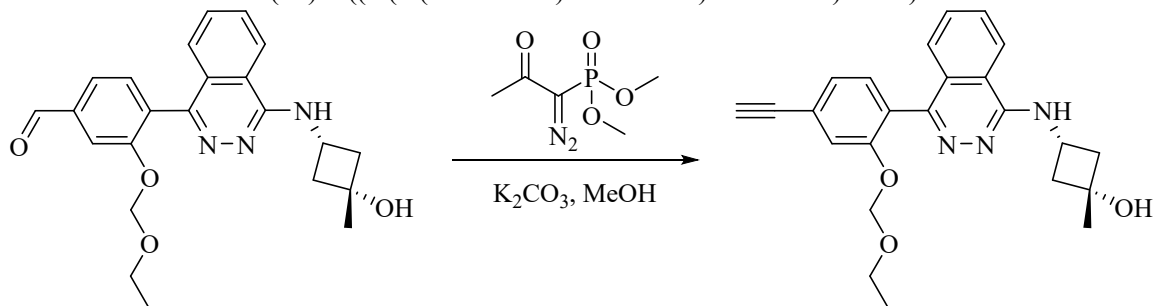


Paso 1: síntesis del intermedio 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



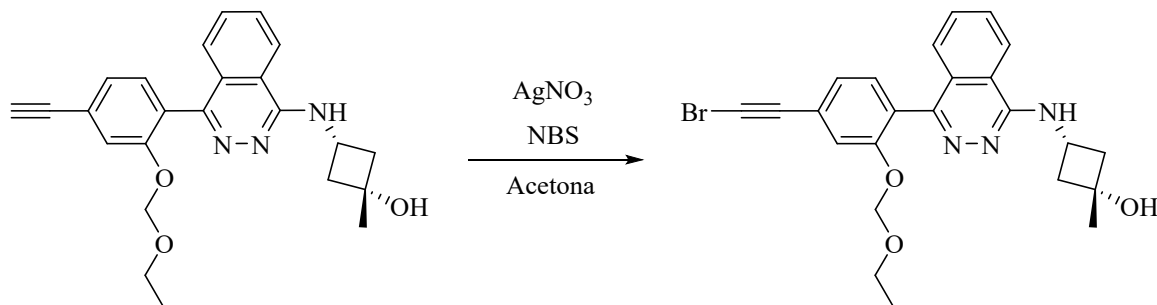
Se disolvió (cis)-3-((4-clorofthalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (486 mg, 1,85 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml), y se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (849 mg, 2,78 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (311 mg, 3,70 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (135 mg, 0,19 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y se filtró al vacío. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 20:1) para dar el producto (450 mg, rendimiento: 60,0 %).

Paso 2: síntesis del intermedio (cis)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



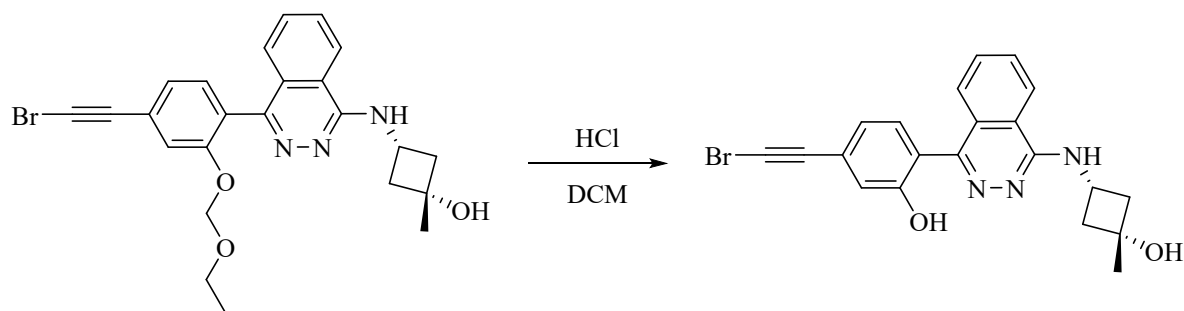
Se disolvió 3-(etoximetoxi)-4-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (450 mg, 1,10 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), y se agregaron secuencialmente (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (254 mg, 1,33 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (304 mg, 2,20 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y concentró, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el producto (430 mg, rendimiento: 96,8 %).

Paso 3: síntesis del intermedio (cis)-3-((4-(4-(bromoetinil)-2-(etoximetoxi)fenil)ftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



Se disolvió (cis)-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol obtenido en el paso anterior (300 mg, 0,74 mmol, 1,0 eq) en acetona (6 ml), y se agregaron NBS (158 mg, 0,89 mmol, 1,2 eq) y nitrato de plata (13 mg, 0,074 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (5 ml) y la extracción se realizó con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto (350 mg, bruto).

Paso 4: síntesis del compuesto 5-(bromoetinil)-2-(4-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)fenol

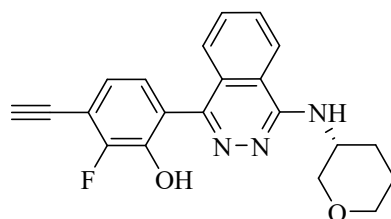


Se disolvió (cis)-3-((4-(4-(bromoetinil)-2-(etoximetoxi)fenil)fthalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol obtenido en el paso anterior (350 mg, bruto) en diclorometano (6 ml) y se agregó una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el análisis por LC-MS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 8 con bicarbonato de sodio. Se llevó a cabo la separación de líquidos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó, se filtró al vacío y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa para dar el producto (30 mg, rendimiento en dos pasos: 28,3 %).

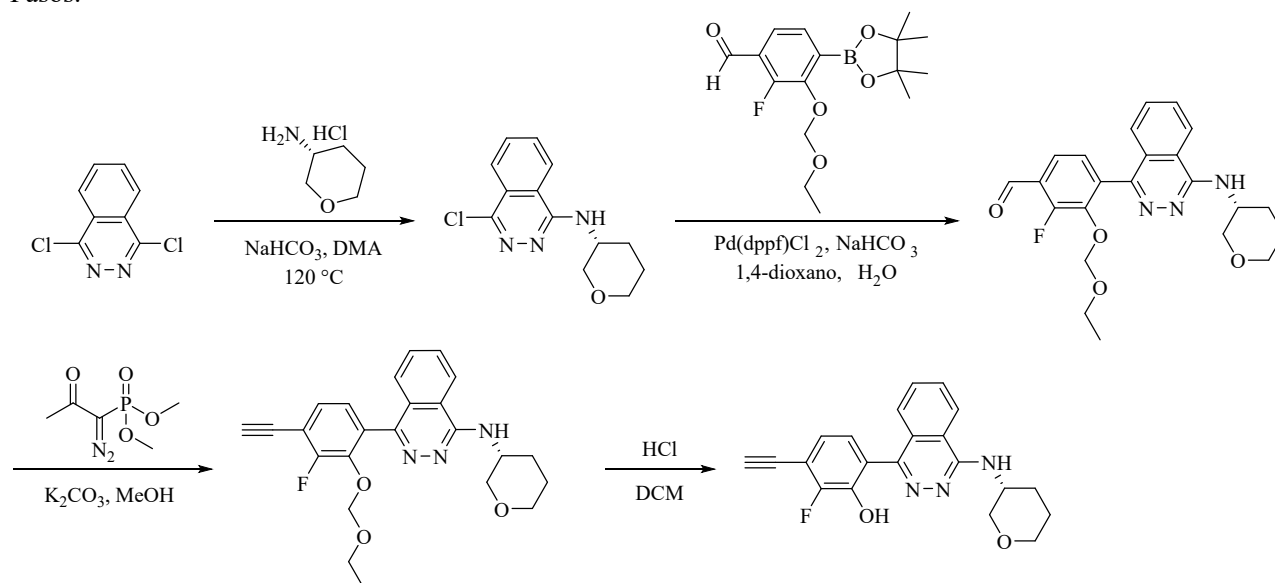
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 8,42 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (m, d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,48-2,47 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 423,06 LC-MS (m/z) = 423,98, 425,98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44: síntesis del compuesto (R)-3-etinil-2-fluoro-6-(4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)fthalazin-1-il)fenol (Compuesto 45)



Pasos:

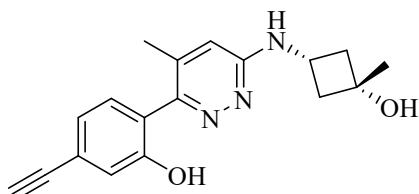


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

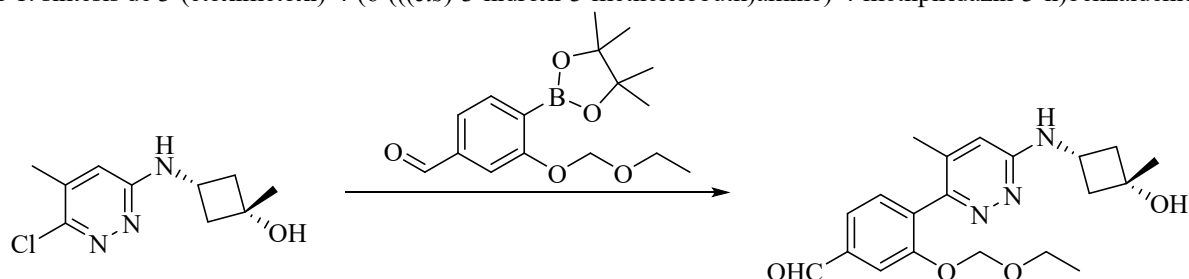
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,16 (s, 1H), 8,43 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 3H), 4,57 (s, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 363,14 LC-MS (m/z) = 364,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45: síntesis de 5-etinil-2-(6-(((cis)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)fenol (Compuesto 55)

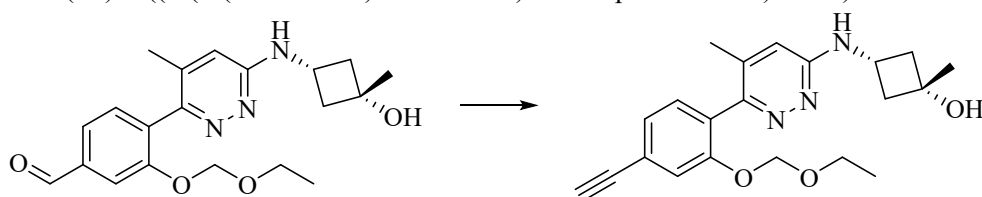


Paso 1: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(6-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)benzaldehído



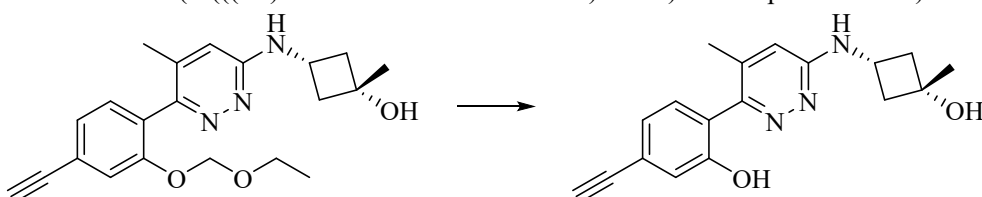
Se agregaron (*cis*)-3-((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (266,0 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (536,4 mg, 1,75 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (196,2 mg, 2,33 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (42,7 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 20:1) para dar el producto (300,0 mg, rendimiento: 69,2 %).

Paso 2: síntesis de (*cis*)-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



Se agregaron 3-(etoximetoxi)-4-(6-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)benzaldehído (300,0 mg, 0,80 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (232,7 mg, 1,21 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio anhidro (223,2 mg, 1,60 mmol, 2,0 eq) a metanol (15,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 60:1 a 20:1) para dar el producto (270,0 mg, rendimiento: 91,0 %).

Paso 3: síntesis de 5-etinil-2-(6-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-4-metilpiridazin-3-il)fenol



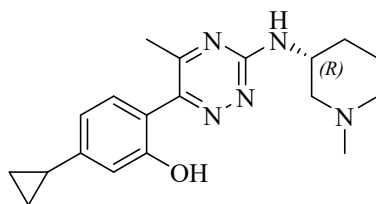
Se agregó (*cis*)-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (270,0 mg, 0,73 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (2,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se realizó la extracción con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1 a 20:1) para dar el producto (150,0 mg, rendimiento: 66,0 %).

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,99 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).

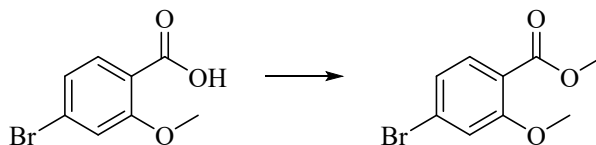
Fórmula molecular: C₁₈H₁₉N₃O₂ Peso molecular: 309,15

LC-MS (Pos, *m/z*) = 310,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 46: síntesis de (*R*)-5-ciclopropil-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 192)

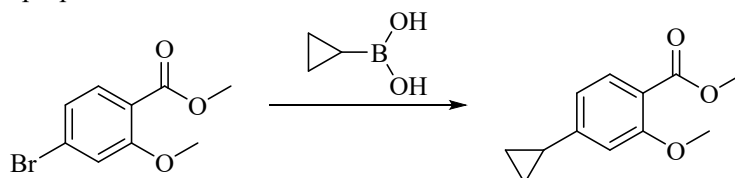


Paso 1: síntesis de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo



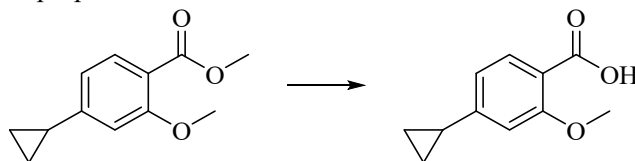
Se agregaron ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (15,0 g, 64,92 mmol, 1,0 eq), yodometano (11,97 g, 84,40 mmol, 1,3 eq) y carbonato de potasio anhidro (11,60 g, 84,40 mmol, 1,3 eq) a una solución mixta de acetonitrilo (50,0 ml) y *N,N*-dimetilformamida (50,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (150,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (200,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, heptano:acetato de etilo = 20:1) para dar el producto (15,0 g, rendimiento: 94,3 %).

Paso 2: síntesis de 4-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo



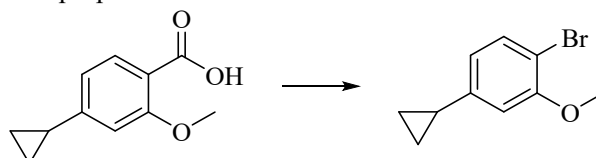
Se agregaron 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (6,0 g, 24,48 mmol, 1,0 eq), ácido ciclopropilborónico (4,2 g, 48,96 mmol, 2,0 eq), fosfato de potasio (15,6 g, 73,44 mmol, 3,0 eq), acetato de paladio (1,0 g, 4,89 mmol, 0,2 eq) y triciclohexilfosfina (2,7 g, 9,79 mmol, 0,4 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (30,0 ml) y agua (6,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 100:1 a 40:1) para dar el producto (4,4 g, rendimiento: 80,0 %).

Paso 3: síntesis de ácido 4-ciclopropil-2-metoxibenzoico



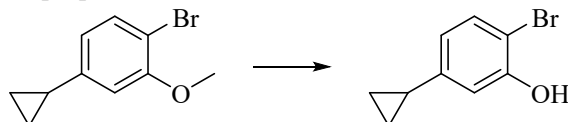
Se agregó 4-ciclopropil-2-metoxibenzoato de metilo (4,4 g, 21,33 mmol, 1,0 eq) a metanol (20,0 ml), y se agregó gota a gota una solución de hidróxido de litio monohidrato (4,4 g, 106,67 mmol, 5,0 eq) en agua (10,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó gota a gota ácido clorhídrico (2,0 mol/l) para ajustar el pH a 2-3 y precipitó un sólido blanco. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó para dar el producto (3,8 g, rendimiento: 92,6 %).

Paso 4: síntesis de 1-bromo-4-ciclopropil-2-metoxibenceno



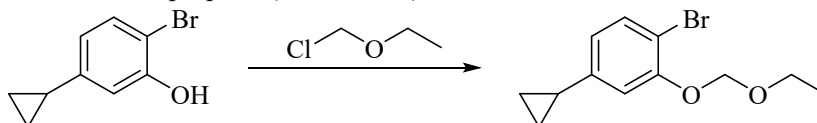
Se agregaron ácido 4-ciclopropil-2-metoxibenzoico (3,8 g, 19,77 mmol, 1,0 eq), fosfato potásico (4,2 g, 19,77 mmol, 1,0 eq) y tribromuro de tetrabutilamonio (9,53 g, 19,77 mmol, 1,0 eq) a acetonitrilo (40,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 100 °C durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 200:1) para dar el producto (3,5 g, rendimiento: 78,1 %).

Paso 5: síntesis de 2-bromo-5-ciclopropilfenol



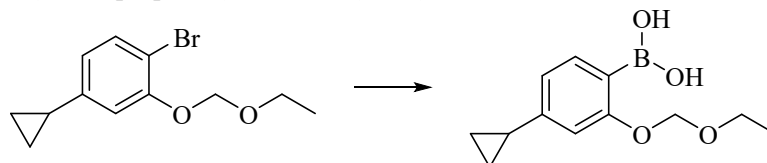
Se agregó 1-bromo-4-ciclopropil-2-metoxibenceno (3,5 g, 15,41 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (20,0 ml) y se agregó gota a gota tribromuro de boro (11,5 g, 46,23 mmol, 3,0 eq) en un baño de agua con hielo. La mezcla se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 1 h, y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10,0 ml) en un baño de hielo y se concentró a presión reducida. Se agregó diclorometano (100,0 ml) y se volvió a extraer con agua (50,0 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 7-8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó la extracción con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 10:1) para dar el producto (2,6 g, rendimiento: 79,2 %).

Paso 6: síntesis de 1-bromo-4-ciclopropil-2-(etoximetoxi)benceno



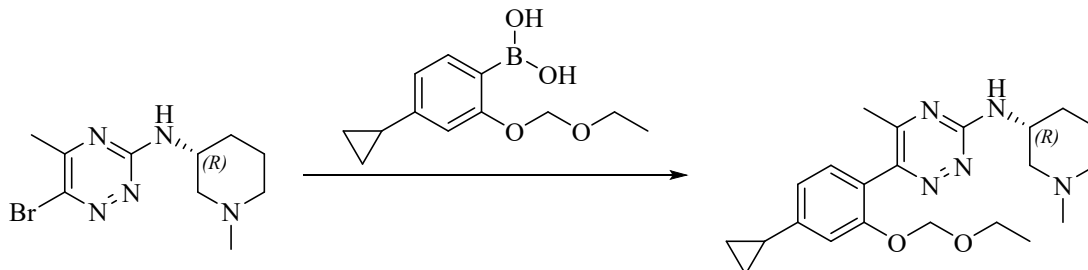
Se agregó 2-bromo-5-ciclopropilfenol (2,1 g, 9,85 mmol, 1,0 eq) a tetrahidrofurano seco (20,0 ml). La temperatura se redujo hasta alcanzar los 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agregó lentamente en porciones hidruro de sodio (60 % en masa, 591,3 mg, 14,78 mmol, 1,5 eq). Después de 0,5 h de reacción, se agregó clorometoxietano (1,39 g, 14,78 mmol, 1,5 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 2 h, y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (20,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, heptano:acetato de etilo = 100:1) para dar el producto (2,5 g, rendimiento: 96,1 %).

Paso 7: síntesis de ácido (4-ciclopropil-2-(etoximetoxi)fenil)borónico



Se agregó 1-bromo-4-ciclopropil-2-(etoximetoxi)benceno (2,5 g, 9,21 mmol, 1,0 eq) a tetrahidrofurano seco (20,0 ml). La temperatura se redujo hasta alcanzar los -70 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agregó gota a gota y lentamente una solución de n-butilitio en n-hexano (2,5 mol/l, 5,5 ml, 13,82 mmol, 1,5 eq). Después de 1 h de reacción, se agregó borato de triisopropilo (2,25 g, 11,98 mmol, 1,3 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 3 h, y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (1,5 g, rendimiento: 69,1 %).

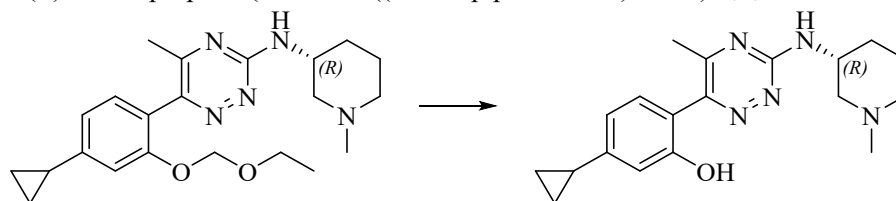
Paso 8: síntesis de (R)-6-(4-ciclopropil-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregaron (R)-6-bromo-5-metil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (311,0 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq), ácido (4-ciclopropil-2-(etoximetoxi)fenil)borónico (384,8 mg, 1,63 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (182,4 mg, 2,17 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (79,4 mg, 0,10 mmol, 0,1 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 ml) y agua (5,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se

concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1 a 40:1) para dar el producto (333,0 mg, rendimiento: 77,2 %).

Paso 9: síntesis de (*R*)-5-ciclopropil-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol

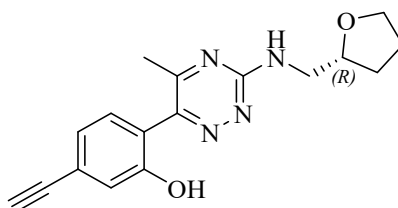


Se agregó (*R*)-6-(4-ciclopropil-2-(etoximetoxi)fenil)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-1,2,4-triazin-3-amina (300,0 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (4,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 4,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se realizó la extracción con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (200,0 mg, rendimiento: 78,1 %).

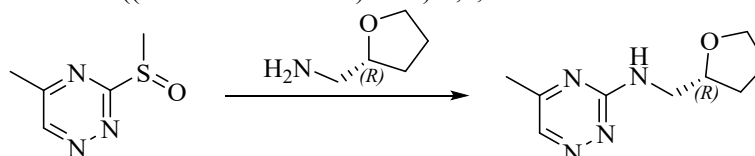
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11-7,09 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,64-6,62 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,18-2,17 (m, 6H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₅N₅O Peso molecular: 339,21 LC-MS (Pos, *m/z*) = 340,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 47: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metil-3-(((tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 250)

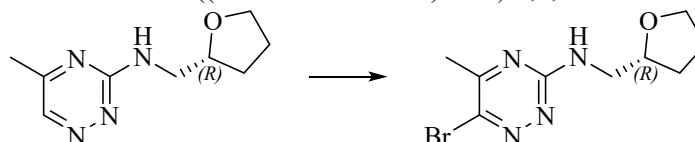


Paso 1: síntesis de (*R*)-5-metil-*N*-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1,2,4-triazin-3-amina



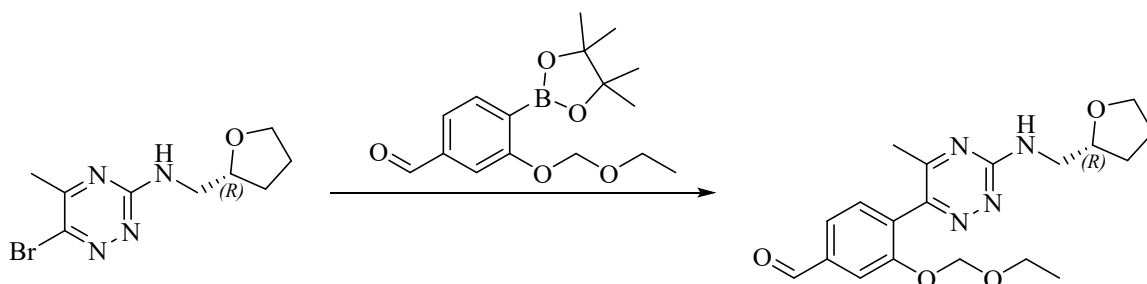
Se agregaron 5-metil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazina (1,39 g, 8,85 mmol, 1,0 eq), (*R*)-((tetrahydrofuran-2-il)metanamina (1,34 g, 13,27 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (2,68 g, 26,55 mmol, 3,0 eq) a 1,4-dioxano (20,0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100,0 ml) y se realizó la extracción con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 80:1) para dar el producto (1,27 g, rendimiento: 73,8 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-6-bromo-5-metil-*N*-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1,2,4-triazin-3-amina



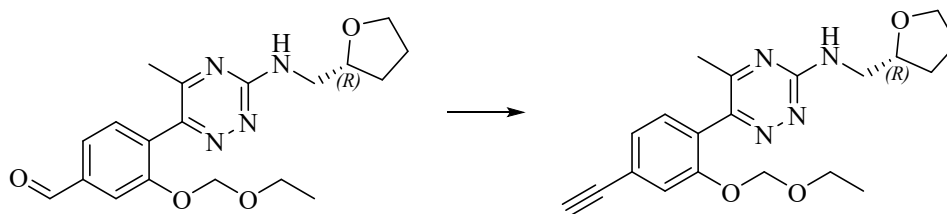
Se agregaron (*R*)-5-metil-*N*-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-1,2,4-triazin-3-amina (1,27 g, 6,53 mmol, 1,0 eq) y *N*-bromosuccinimida (1,22 g, 6,86 mmol, 1,05 eq) a *N,N*-dimetilformamida (10,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 10:1 a 6:1) para dar el producto (520,0 mg, rendimiento: 29,1 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(5-metil-3-(((tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído



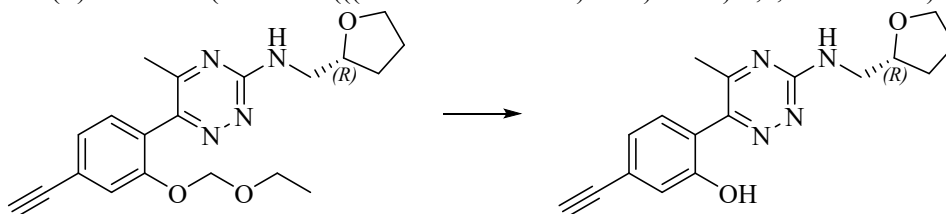
Se agregaron (*R*)-6-bromo-5-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1,2,4-triazin-3-amina (520,0 mg, 1,90 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (874,3 mg, 2,85 mmol, 1,5 eq), bicarbonato de sodio (319,7 mg, 3,80 mmol, 2,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (69,6 mg, 0,09 mmol, 0,05 eq) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 ml) y agua (5,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó agua (50,0 ml) y se realizó la extracción con acetato de etilo (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 80:1) para dar el producto (630,0 mg, rendimiento: 88,9 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregaron (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(5-metil-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído (315,0 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (243,7 mg, 1,26 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio anhidro (350,3 mg, 2,53 mmol, 3,0 eq) a metanol (10,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1 a 80:1) para dar el producto (290,0 mg, rendimiento: 93,2 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metil-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



Se agregó (*R*)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1,2,4-triazin-3-amina (280,0 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq) a diclorometano (3,0 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/l, 3,0 ml). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. El pH se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se realizó la extracción con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 20:1) para dar el producto (150,0 mg, rendimiento: 63,6 %).

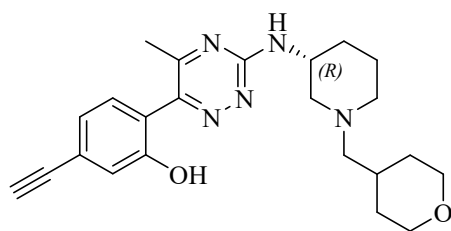
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,75 (m, 3H), 1,66-1,58 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₁₇H₁₈N₄O₂ Peso molecular: 310,14

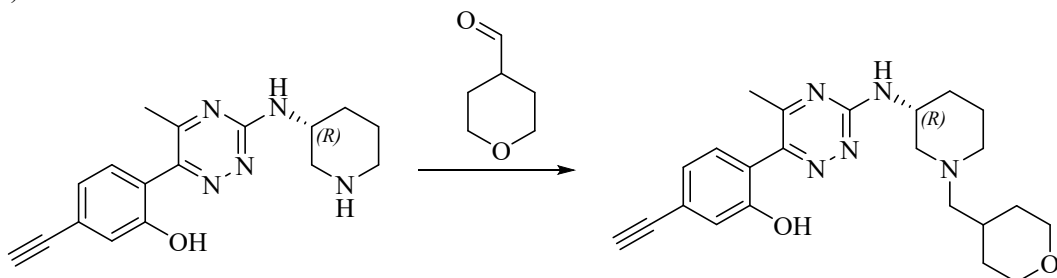
LC-MS (Pos, *m/z*) = 311,10

[M+H]⁺.

Ejemplo 48: síntesis de (*R*)-5-etinil-2-(5-metil-3-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 255)



Paso 1: síntesis de (R)-5-etinil-2-(5-metil-3-((1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol



Se agregaron (R)-5-etinil-2-(5-metil-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (211,7 mg, 0,68 mmol, 1,0 eq) y una solución acuosa de formaldehído (37 % en masa, 117,1 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq) a metanol (10,0 ml). Después de 0,5 h de reacción a temperatura ambiente, se agregó cianoborohidruro de sodio (64,5 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h más y el monitoreo por TLC mostró que la reacción se completó. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50,0 ml). Después de 30 min de agitación, se realizó la extracción con diclorometano (100,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar el producto (80,0 mg, rendimiento: 28,7 %).

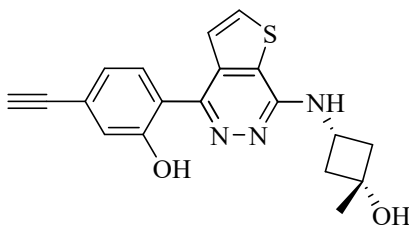
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 3H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15-2,13 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 5H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,40-1,33 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$

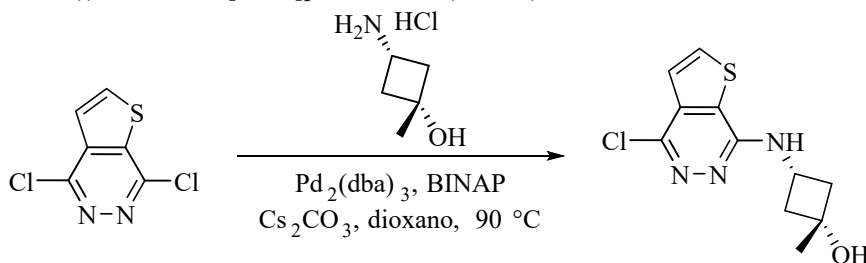
Peso molecular: 407,23

LC-MS (Pos, m/z) = 408,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49: síntesis de 5-etinil-2-(7-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)tieno[2,3-*d*]piridazin-4-il)fenol (Compuesto 11)

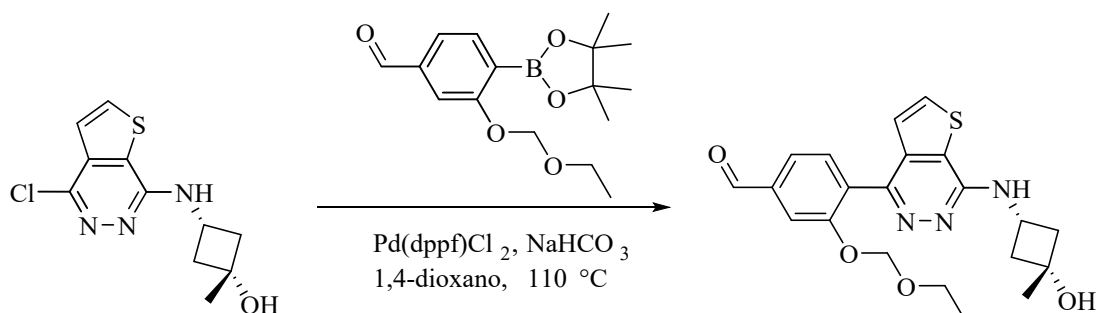


Paso 1: síntesis de cis-3-((4-clorotieno[2,3-*d*]piridazin-7-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



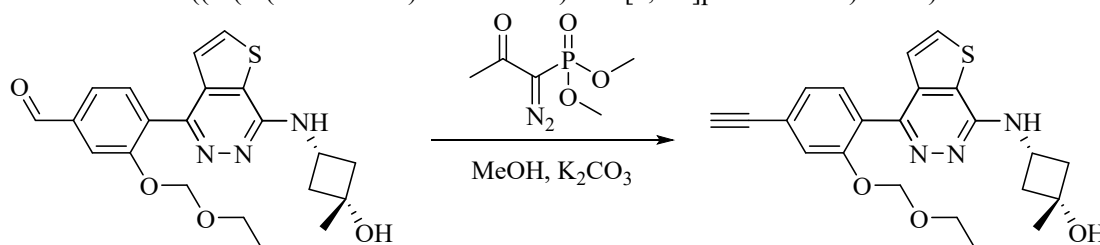
Se agregaron secuencialmente 4,7-diclorotieno[2,3-*d*]piridazina (1,00 g, 4,88 mmol, 1,0 eq), clorhidrato de cis-3-amino-1-metilciclobutanol (671 mg, 4,88 mmol, 1,1 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (447 mg, 4,88 mmol, 0,1 eq), BINAP (607 mg, 0,976 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (3,18 g, 9,76 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 90 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con EA (30 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (240 mg, rendimiento: 18,2 %).

Paso 2: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(7-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)tieno[2,3-*d*]piridazin-4-il)benzaldehído



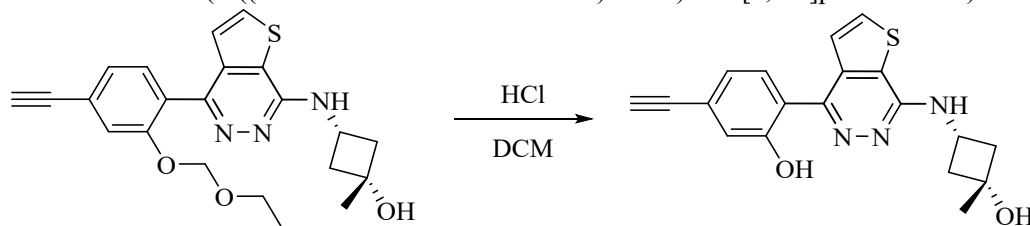
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (409 mg, 1,34 mmol, 1,5 eq), *cis*-3-((4 -clorotieno[2,3-*d*]piridazin-7-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (240 mg, 0,890 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (65,1 mg, 0,0890 mmol, 0,1 eq), y NaHCO₃ (150 mg, 1,78 mmol, 2,0 eq) 1,4-dioxano (6 ml) y se agregó H₂O (3 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con EA (30 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (214 mg, rendimiento: 58,2 %).

Paso 3: síntesis de *cis*-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)tieno[2,3-*d*]piridazin-7-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



Se disolvió 3-(etoximetoxi)-4-(7-((*cis*-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)tieno[2,3-*d*]piridazin-4-il)benzaldehído (214 mg, 0,518 mmol, 1,0 eq) en MeOH (4 ml) y se agregaron K₂CO₃ (144 mg, 1,04 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetil (149 mg, 0,777 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para dar el producto (192 mg, rendimiento: 90,6 %).

Paso 4: síntesis de 5-etinil-2-(7-((*cis*-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)tieno[2,3-*d*]piridazin-4-il)fenol

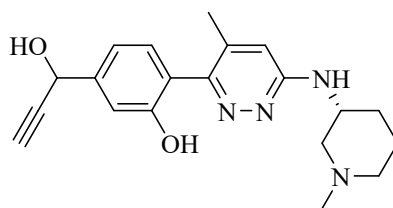


Se disolvió *cis*-3-((4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)tieno[2,3-*d*]piridazin-7-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (192 mg, 0,469 mmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) y después se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,59 ml, 2,35 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se realizó la extracción con un disolvente mixto de DCM:MeOH = 10:1 (20 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 20:1) para dar el producto (142 mg, rendimiento: 86,2 %).

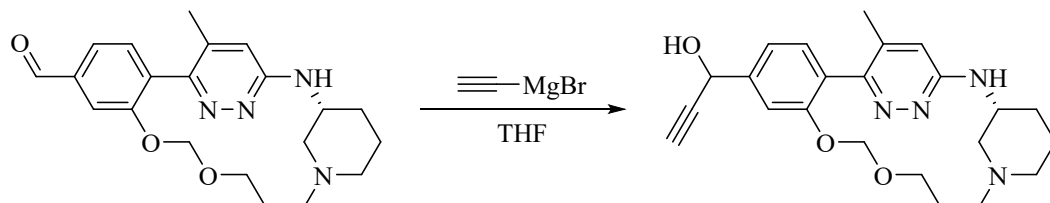
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,52 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,34 (s, 3H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₇N₃O₂S Peso molecular exacto: 351,10 LC-MS (Pos, *m/z*) = 352,05 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: síntesis de 5-(1-hidroxi-2-in-1-il)-2-(4-metil-6-(((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol (Compuesto 175)

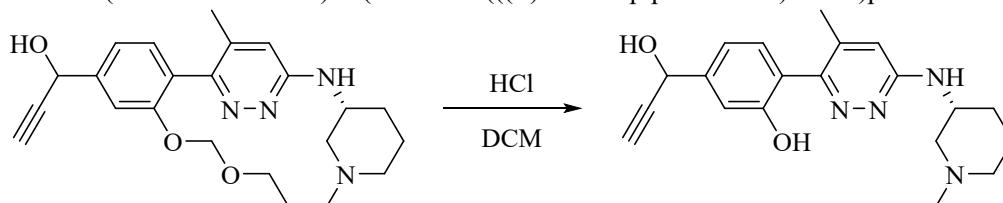


Paso 1: síntesis de 1-(3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenil)prop-2-in-1-ol



Se disolvió (*R*)-3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)benzaldehído (160 mg, 0,416 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) y se agregó gota a gota una solución de 0,5 mol/l de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (2,50 ml, 1,25 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM (15 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (112 mg, rendimiento: 65,6 %).

Paso 2: síntesis de 5-(1-hidroxi-2-in-1-il)-2-(4-metil-6-(((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenol

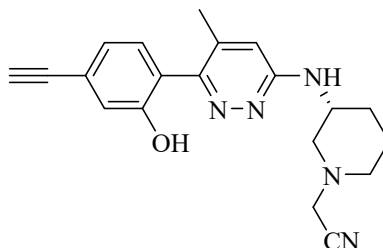


Se disolvió 1-(3-(etoximetoxi)-4-(4-metil-6-(((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)amino)piridazin-3-il)fenil)prop-2-in-1-ol (90 mg, 0,219 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) y después se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,16 ml, 0,675 mmol, 3,0 eq) gota a gota. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la extracción se realizó con una mezcla de disolventes (DCM:MeOH = 10:1, 15 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM:MeOH = 8:1) para dar el producto (46,3 mg, rendimiento: 59,9 %).

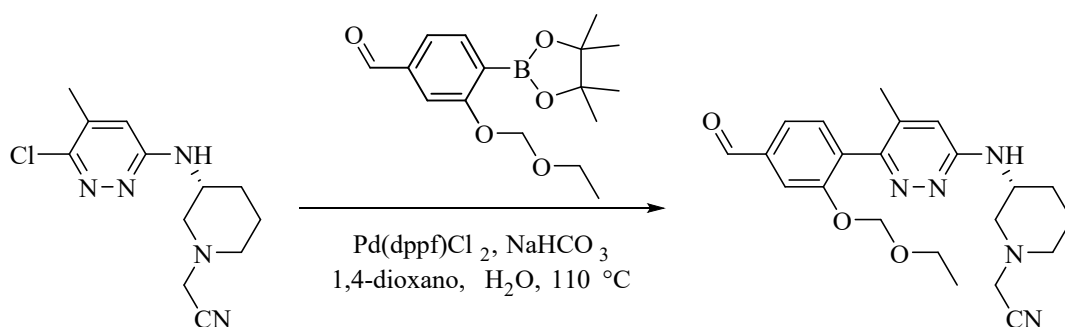
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₄N₄O₂ Peso molecular exacto: 352,19 LC-MS (Pos, *m/z*) = 353,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: síntesis de (*R*)-2-(3-(((6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (Compuesto 222)

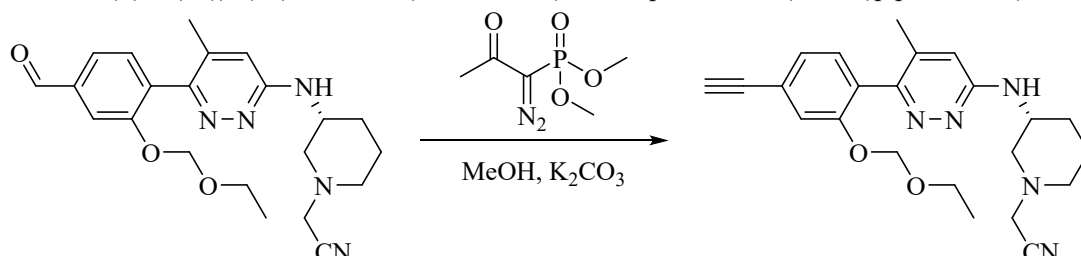


Paso 1: síntesis de (*R*)-2-(3-(((6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo



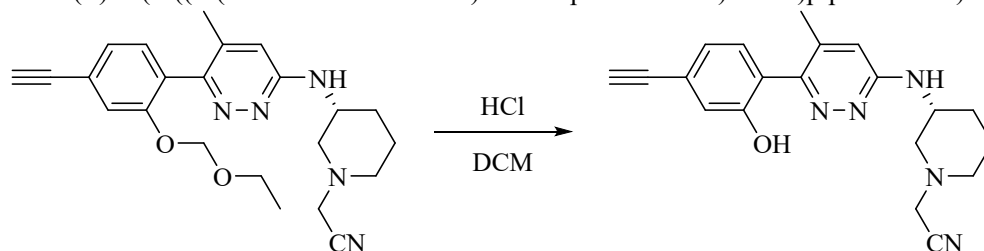
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (346 mg, 1,13 mmol, 1,5 eq), (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (200 mg, 0,753 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (55,1 mg, 0,0753 mmol, 0,1 eq), y NaHCO₃ (127 mg, 1,51 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (6 ml) y se agregó H₂O (3 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (126 mg, rendimiento: 40,9 %).

Paso 2: síntesis de (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo



Se disolvió (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (126 mg, 0,308 mmol, 1,0 eq) en MeOH (4 ml) y se agregaron K₂CO₃ (85,1 mg, 0,616 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (88,7 mg, 0,462 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (72,0 mg, rendimiento: 57,7 %).

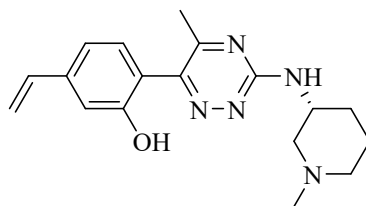
Paso 3: síntesis de (*R*)-2-(3-((6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo



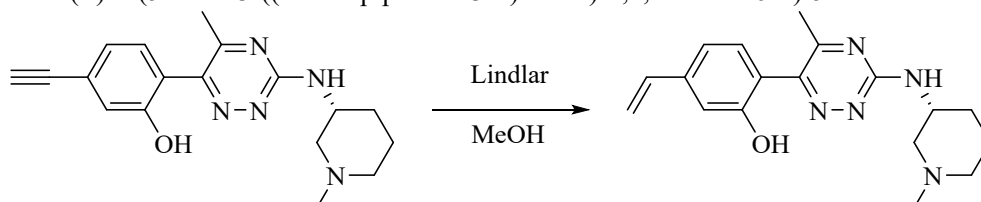
Se disolvió (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acetonitrilo (72,0 mg, 0,178 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) y después se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 0,13 ml, 0,534 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se realizó la extracción con DCM (10 ml × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (26,0 mg, rendimiento: 42,1 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,12 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,72-6,69 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,99 (d, *J* = 87,3 Hz, 1H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H). Fórmula molecular: C₂₀H₂₁N₅O₂ Peso molecular exacto: 347,17 LC-MS (Pos, *m/z*) = 348,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: síntesis de (*R*)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-vinilfenol (Compuesto 189)



Paso 1: síntesis de (*R*)-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)-5-vinilfenol



Se disolvió (*R*)-5-etinil-2-(5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (80,0 mg, 0,247 mmol, 1,0 eq) en MeOH (5 ml) y se agregó el catalizador Lindlar (8 mg, 10 %). El sistema se purgó con gas hidrógeno y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió con un disolvente mixto de PE:EA = 5:1 para dar el producto (65,0 mg, rendimiento: 80,7 %).

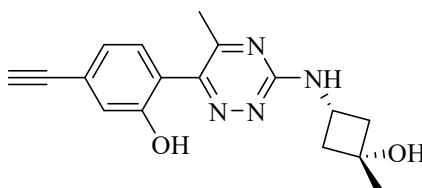
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,75-6,68 (m, 1H), 5,79 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$

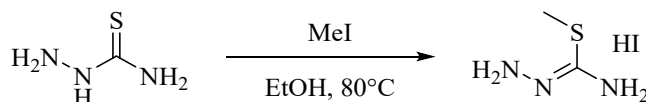
Peso molecular exacto: 325,19

LC-MS (Pos, m/z) = 326,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 53: síntesis de 5-etinil-2-(3-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-metil-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 59)

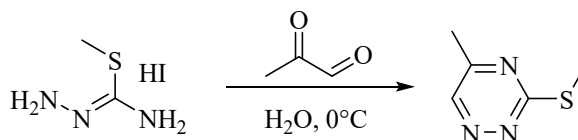


Paso 1: síntesis de yodhidruro de *S*-metilisotiosemicarbazida



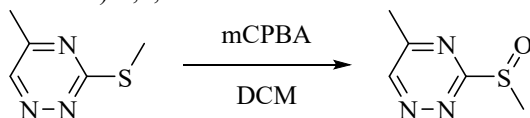
Se agregaron tiosemicarbazida (100 g, 1,10 mol, 1,0 eq) y yodometano (187 g, 1,32 mol, 1,2 eq) a etanol (400 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 80 °C y se dejó reaccionar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y precipitó un sólido. La mezcla se filtró al vacío y la torta de filtración se secó para dar el producto (233 g, rendimiento: 91,1 %).

Paso 2: síntesis de 5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



Se disolvió una solución acuosa al 40 % de metilglioxal (180 g, 1,00 mol, 1,0 eq) en H_2O (500 ml). La solución se enfrió hasta alcanzar los 0 °C en un baño de agua con hielo y después se agregó NaHCO_3 (84,0 g, 1,00 mol, 1,0 eq). Se disolvió yodhidruro de *S*-metilisotiosemicarbazida (233 g, 1,00 mol, 1,0 eq) en agua y la solución se agregó gota a gota a la solución acuosa de metilglioxal a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar durante 6 h. La extracción se realizó con DCM (300 ml $\times$ 4). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 50:1 a 10:1) para dar un producto bruto. El producto bruto se recrystalizó a partir de una mezcla de disolventes de PE:EA = 20:1 para dar el producto (85,0 g, rendimiento: 60,2 %).

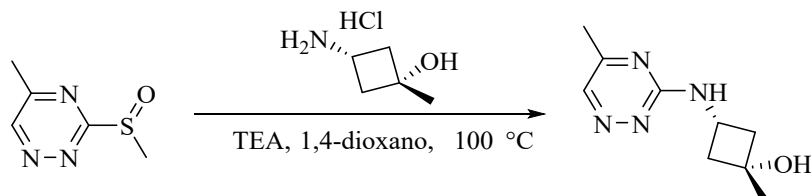
Paso 3: síntesis de 5-metil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazina



Se disolvió 5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (2,00 g, 0,0142 mol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) y la solución se agitó

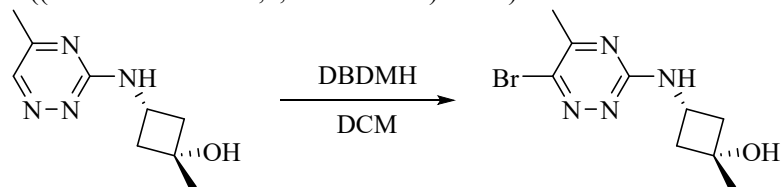
a temperatura ambiente. Se agregó en porciones ácido m-cloroperoxibenzoico (2,88 g, 0,0142 mol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: síntesis de cis-1-metil-3-((5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)ciclobutan-1-ol



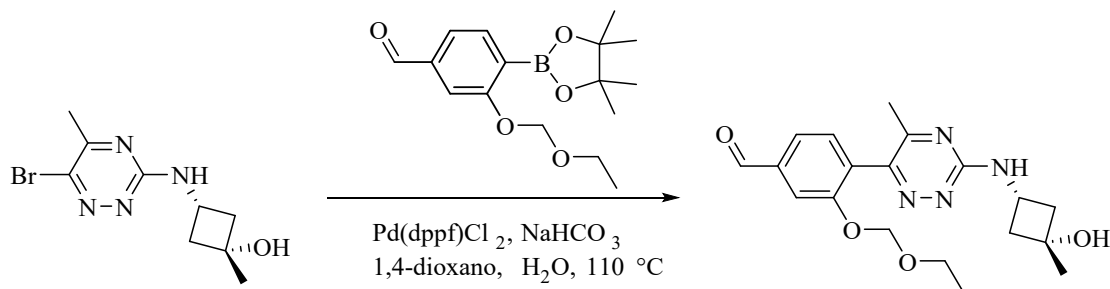
Se disolvió 5-metil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazina en 1,4-dioxano (30 ml) y trietilamina (2,87 g, 0,0284 mol, 2,0 eq) y se agregaron clorhidrato de cis-3-amino-1-metilciclobutanol (1,95 g, 0,0142 mol, 1,0 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EA (30 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (2,10 g, rendimiento en dos pasos: 76,3 %).

Paso 5: síntesis de cis-3-((6-bromo-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



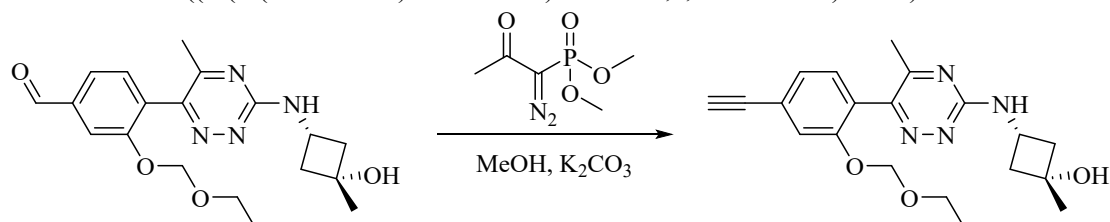
Se disolvió cis-1-metil-3-((5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)ciclobutan-1-ol (1,20 g, 6,18 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) y se agregó dibromohidantoína (3,53 g, 12,4 mmol, 2,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con DCM (50 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (550 mg, rendimiento: 32,6 %).

Paso 6: síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(3-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-metil-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído



Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (840 mg, 2,75 mmol, 1,5 eq), cis-3-((6-bromo-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (500 mg, 1,83 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (134 mg, 0,183 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (307 mg, 3,66 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó H₂O (5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (30 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (510 mg, rendimiento: 74,8 %).

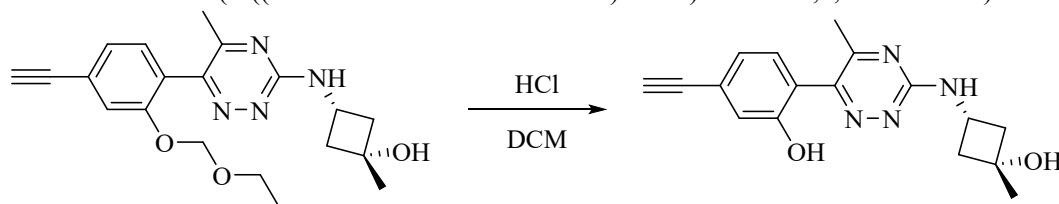
Paso 7: síntesis de cis-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



Se disolvió 3-(etoximetoxi)-4-(3-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-metil-1,2,4-triazin-6-il)benzaldehído (510 mg, 1,37 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml), y se agregaron K₂CO₃ (379 mg, 2,74 mmol, 2,0 eq) y

(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (395 mg, 2,06 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (495 mg, rendimiento: 98,1 %).

Paso 8: síntesis de 5-etinil-2-(3-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5-metil-1,2,4-triazin-6-il)fenol

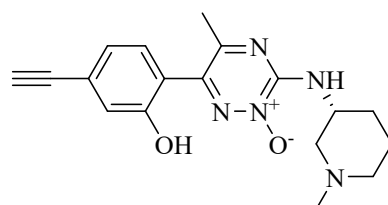


Se disolvió cis-3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (490 mg, 1,33 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 1,0 ml, 3,99 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y después se realizó la extracción con DCM (20 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (310 mg, rendimiento: 75,1 %).

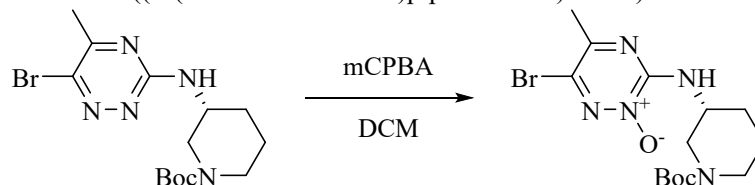
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 310,14 LC-MS (Pos, m/z) = 311,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54: síntesis de (R)-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazina-2-óxido (Compuesto 249)

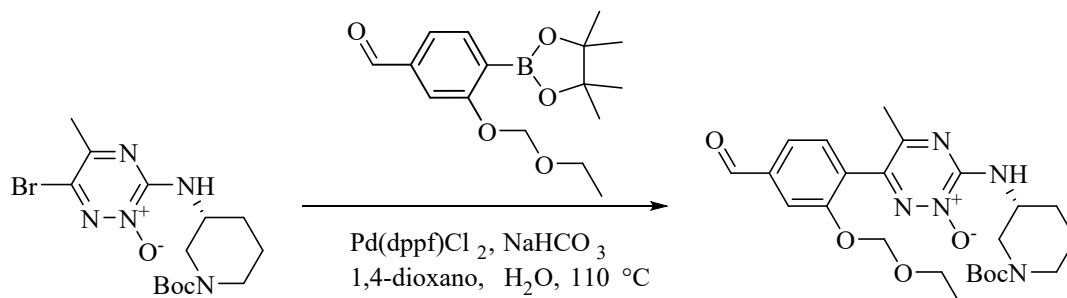


Paso 1: síntesis de (R)-6-bromo-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)amino)-5-metil-1,2,4-triazina-2-óxido



Se disolvió (R)-3-((6-bromo-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,69 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (464 mg, 2,69 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1) para dar el producto (945 mg, rendimiento: 90,6 %).

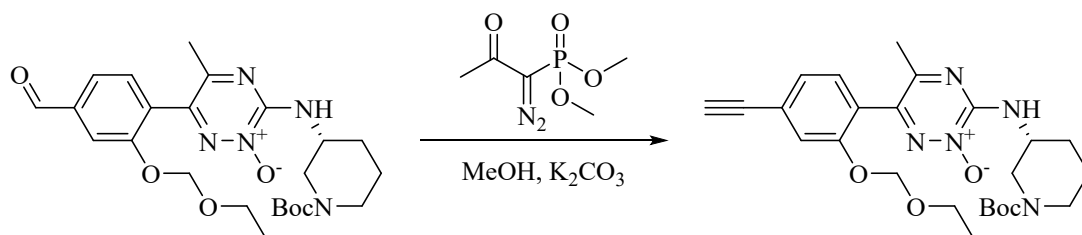
Paso 2: síntesis de (R)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)amino)-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-2-óxido



Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (712 mg, 2,33 mmol, 1,5 eq), (R)-6-bromo-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)amino)-5-metil-1,2,4-triazina-2-óxido (600 mg, 1,55 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl_2 (113 mg, 0,155 mmol, 0,1 eq) y NaHCO_3 (260 mg, 3,10 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (20 ml), y se agregó H_2O (5 ml). La mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C y se dejó reaccionar durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con EA (30 ml $\times$ 2). La fase

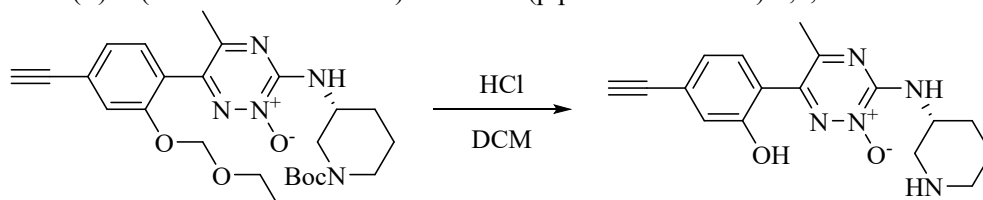
orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (650 mg, rendimiento: 86,3 %).

Paso 3: síntesis de (*R*)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)amino)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-2-óxido



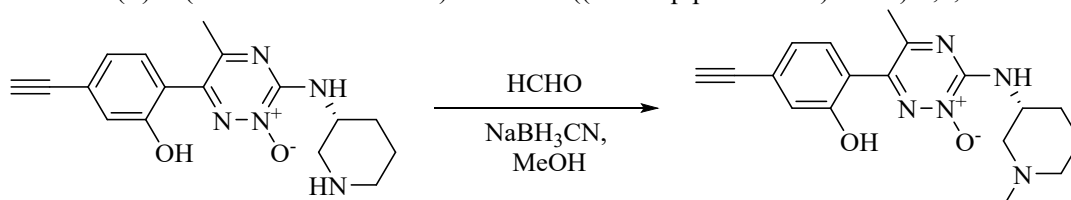
Se disolvió (*R*)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)amino)-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-2-óxido (650 mg, 1,33 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml), y se agregaron K_2CO_3 (368 mg, 2,66 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (384 mg, 2,00 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto (582 mg, rendimiento: 90,3 %).

Paso 4: síntesis de (*R*)-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metil-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazina-2-óxido



Se disolvió (*R*)-3-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)amino)-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-2-óxido (580 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml), y se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 mol/l, 1,2 ml, 4,80 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y después se realizó la extracción con DCM (30 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (348 mg, rendimiento: 89,2 %).

Paso 5: síntesis de (*R*)-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metil-3-((1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazina-2-óxido

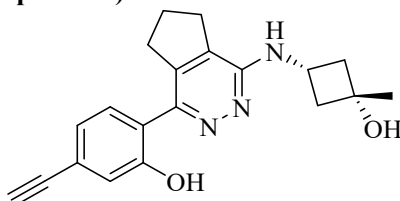


Se disolvió (*R*)-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metil-3-(piperidin-3-ilamino)-1,2,4-triazina-2-óxido (345 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq) en MeOH (30 ml) y se agregó una solución acuosa de formaldehído (37 % en masa, 103 mg, 1,27 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se agregó $NaBH_3CN$ (80,0 mg, 1,27 mmol, 1,2 eq) y la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregó DCM (30 ml) para disolver el residuo. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto (312 mg, rendimiento: 86,7 %).

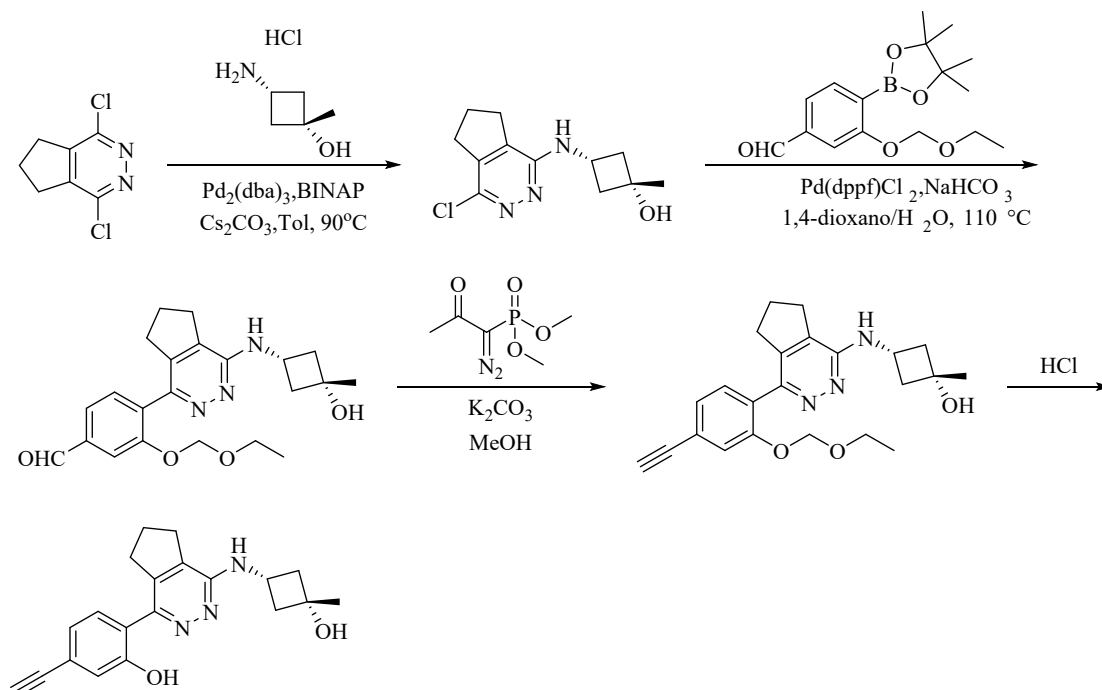
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,12 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 2,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 1H).

Fórmula molecular: $C_{18}H_{21}N_5O_2$ Peso molecular exacto: 339,17 LC-MS (Pos, m/z) = 340,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55: síntesis del compuesto 5-etinil-2-(4-(((*cis*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*d*]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 8)



Ruta de síntesis:

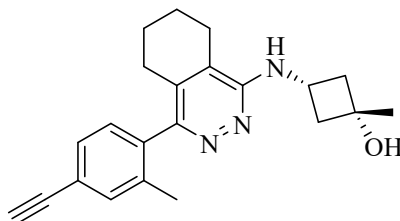


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

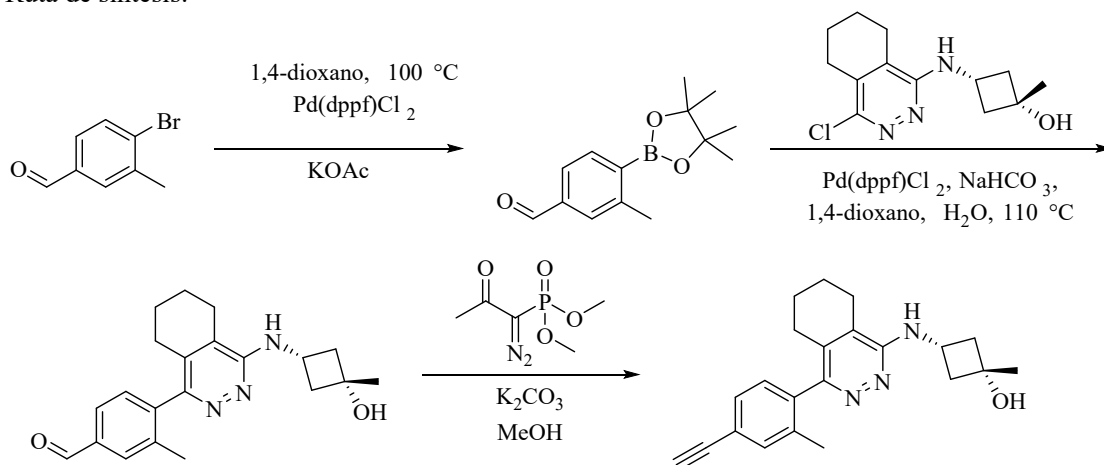
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13,65 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,84-6,82 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,78 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 4H), 1,31 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 335,16 LC-MS (Pos, m/z) = 336,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 56: síntesis del compuesto (*cis*)-3-((4-(4-etinil-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (Compuesto 49)



Ruta de síntesis:

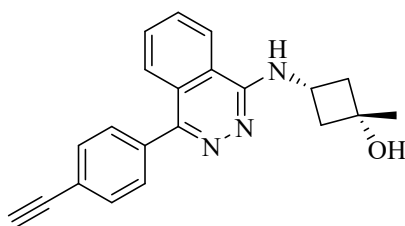


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

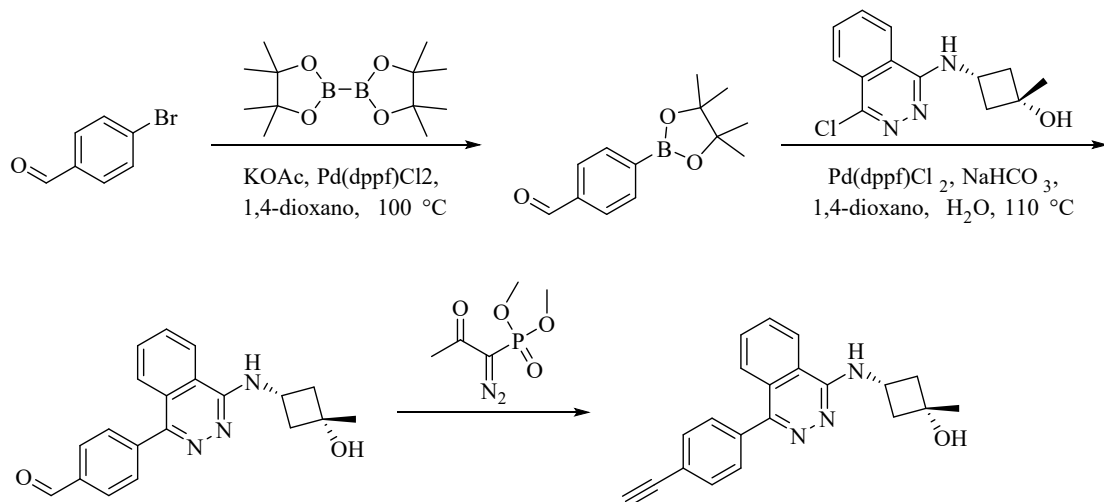
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,43 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,14-7,12 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6,11-6,10 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 4H), 2,10-2,08 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,74-1,73 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ Peso molecular exacto: 347,20 LC-MS (Pos, m/z) = 348,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 57: Síntesis de (*cis*)-3-((4-(4-etinilfenil)ftalazin-1-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (Compuesto 148)



Ruta de síntesis:



La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

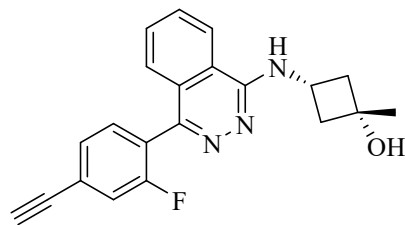
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,48-8,46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,92-7,77 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 4H), 4,99 (s, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,34 (s, 3 H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$

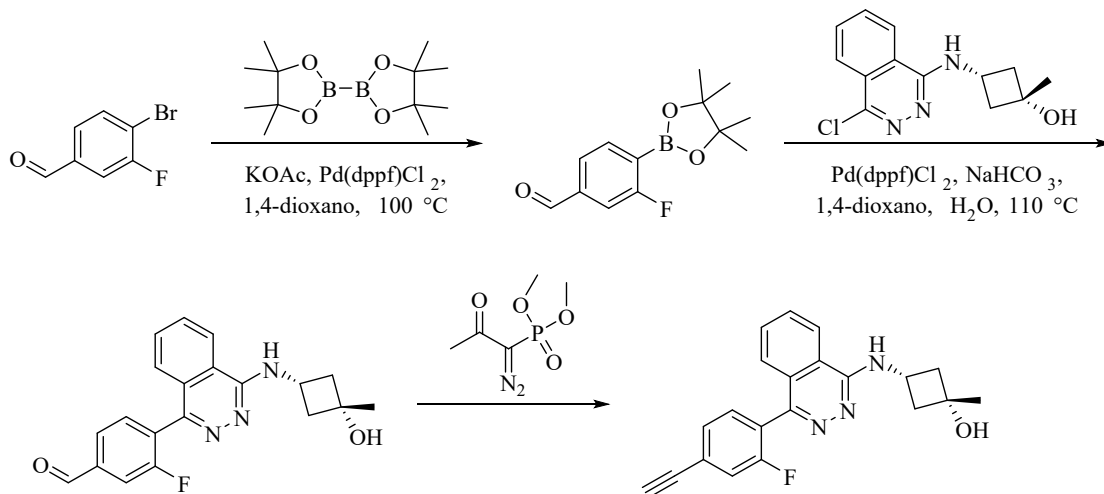
Peso molecular exacto: 329,15

LC-MS (Pos, m/z) = 330,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 58: síntesis de (S)-3-((4-((4-ethynyl-2-fluorofenil)fthalazin-1-yl)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (Compuesto 149)



Ruta de síntesis:



La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,48-8,46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,92-7,72 (m, 3H), 7,59-7,46 (m, 4H), 5,00 (s, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,34 (s, 3H)

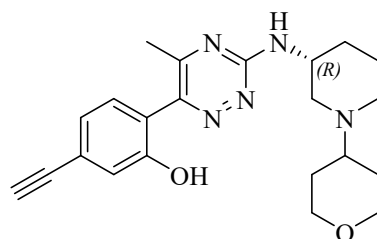
Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$

Peso molecular exacto: 347,14

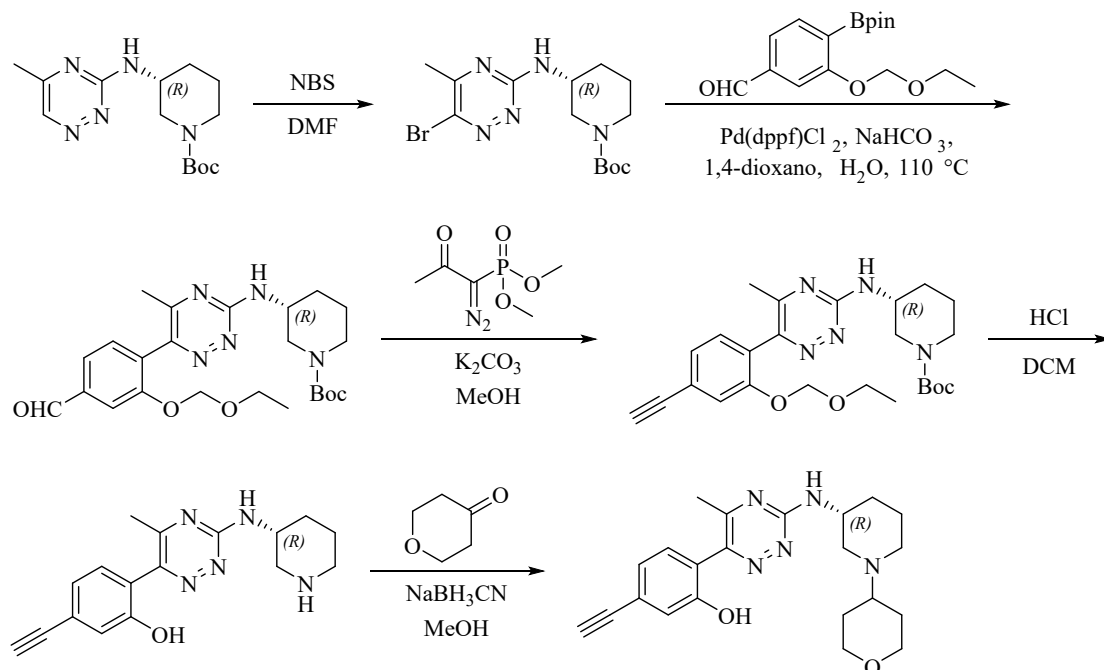
LC-MS (Pos, m/z) = 348,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59: síntesis de (R)-5-ethinil-2-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-3-il)amino)-1,2,4-

triazin-6-il)fenol (Compuesto 248)



Ruta de síntesis:

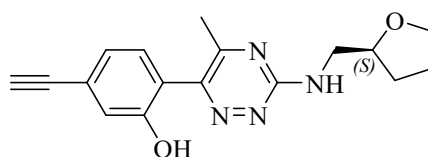


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

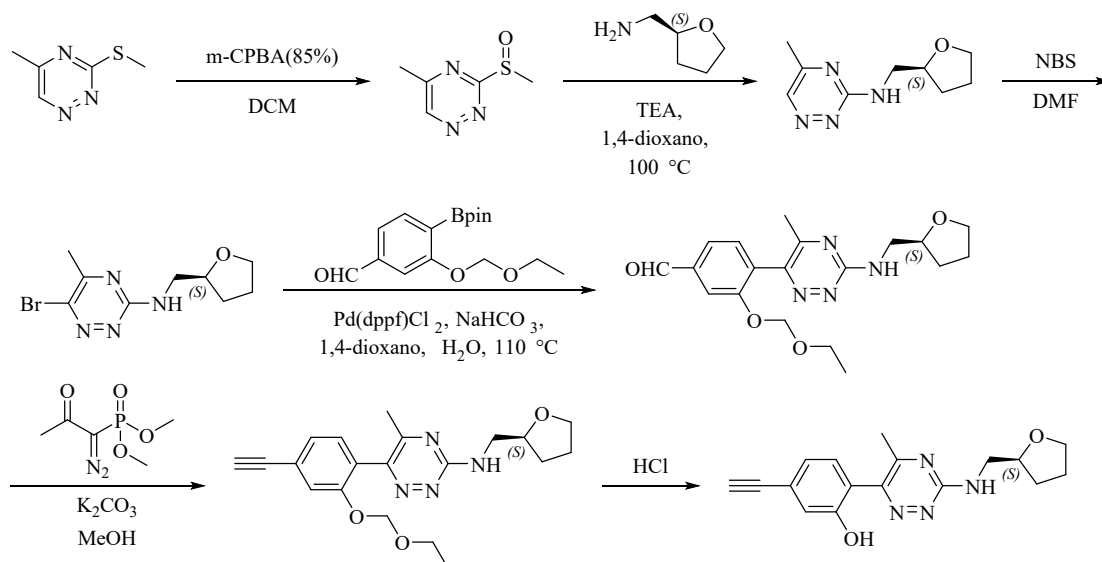
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,97-3,82 (m, 3H), 3,26 (t, *J*=12Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,05-2,18 (m, 5 H), 1,91-1,86 (m, 1 H), 1,65-1,33 (m, 7H).

Fórmula molecular: C₂₂H₂₇N₅O₂ Peso molecular exacto: 393,22 LC-MS (Pos, *m/z*) = 394,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 60: síntesis de (S)-5-etinil-2-(5-metil-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 251)



Ruta de síntesis:

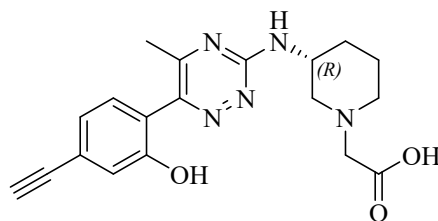


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

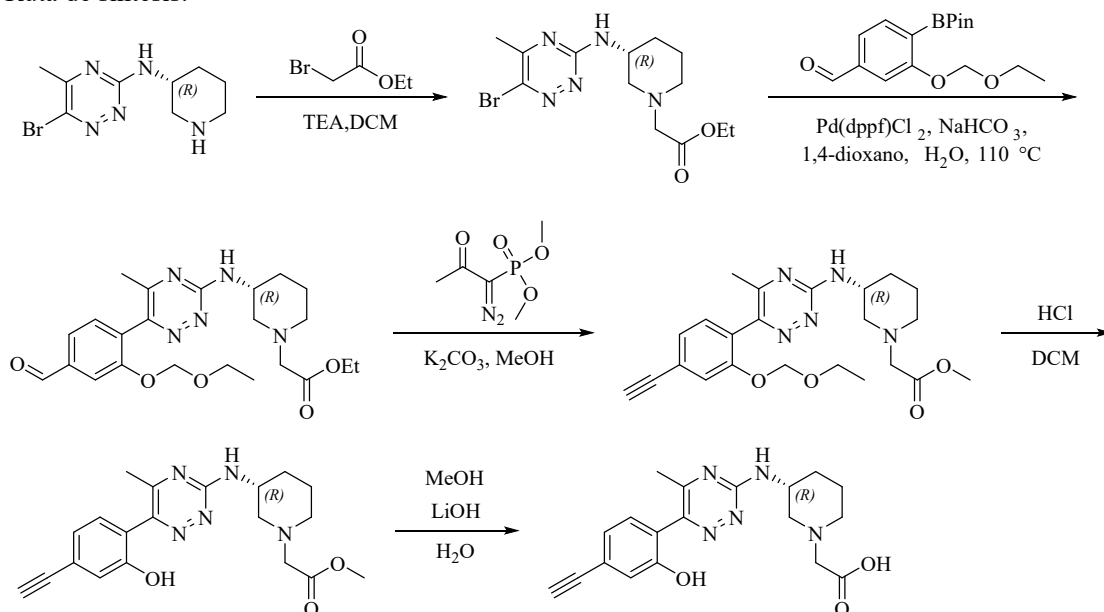
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,75 (m, 3H), 1,66-1,58 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 310,14 LC-MS (Pos, m/z) = 311,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 61: síntesis de ácido (*R*)-2-(3-(((4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)piperidin-1-il)acético (Compuesto 258)



Ruta de síntesis:

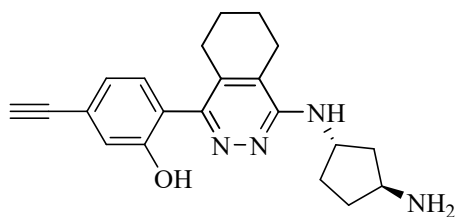


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

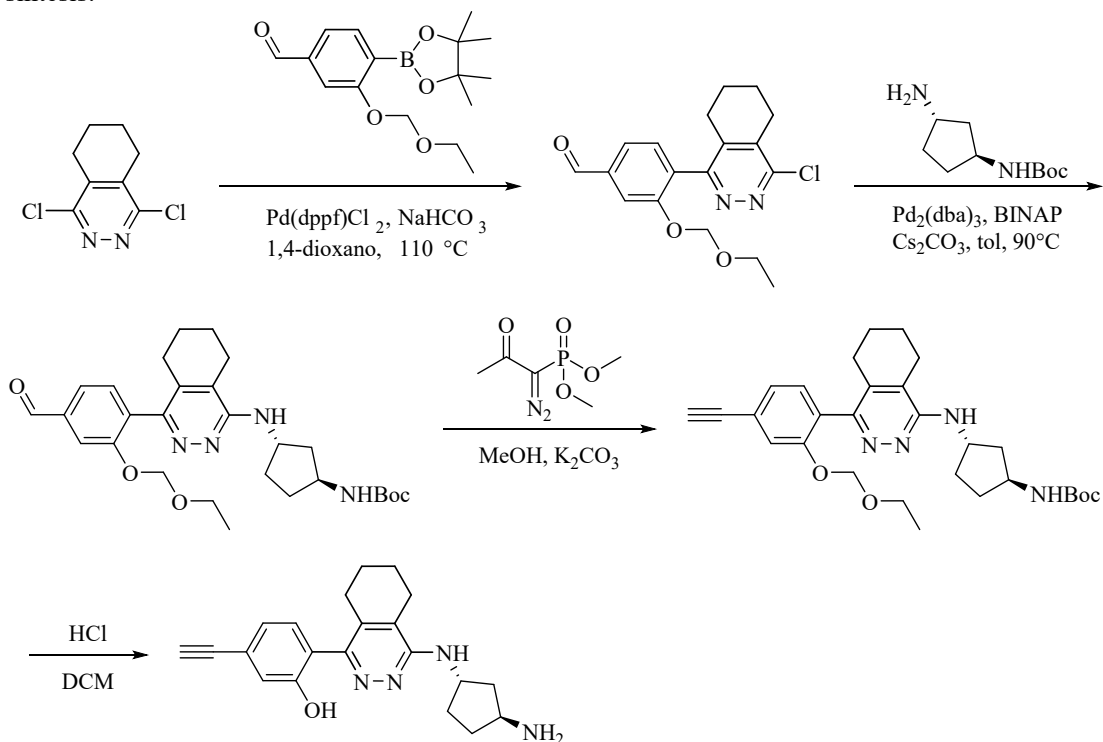
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ Peso molecular exacto: 367,16 LC-MS (Pos, m/z) = 368,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62: síntesis de 2-(4-(((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-5-etinilfenol (Compuesto 53)



Ruta de síntesis:

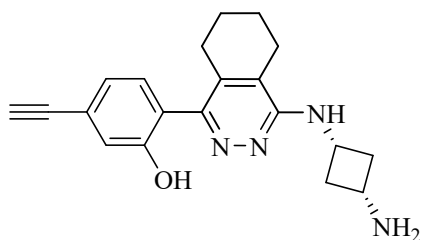


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

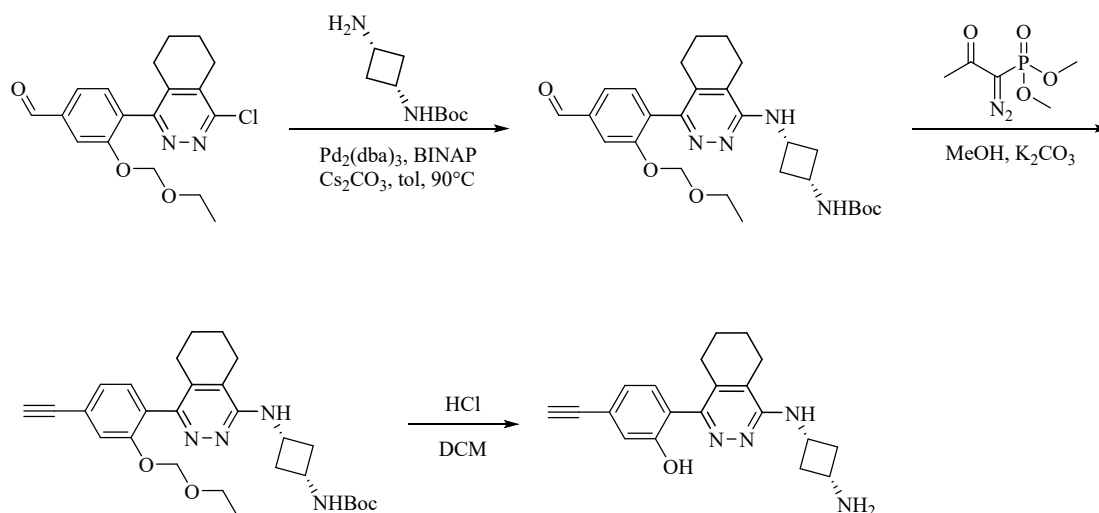
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 5,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,45-3,42 (m, 4H), 2,38-2,31 (m, 4H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,61-1,51 (m, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ Peso molecular: 348,20 LC-MS (Pos, m/z) = 349,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63: síntesis de 2-(4-((cis-3-aminociclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-5-etinilfenol (Compuesto 51)



Ruta de síntesis:

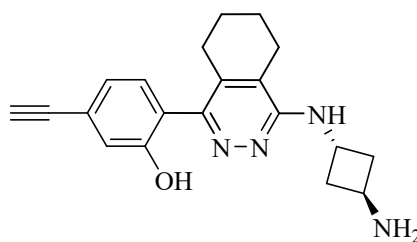


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

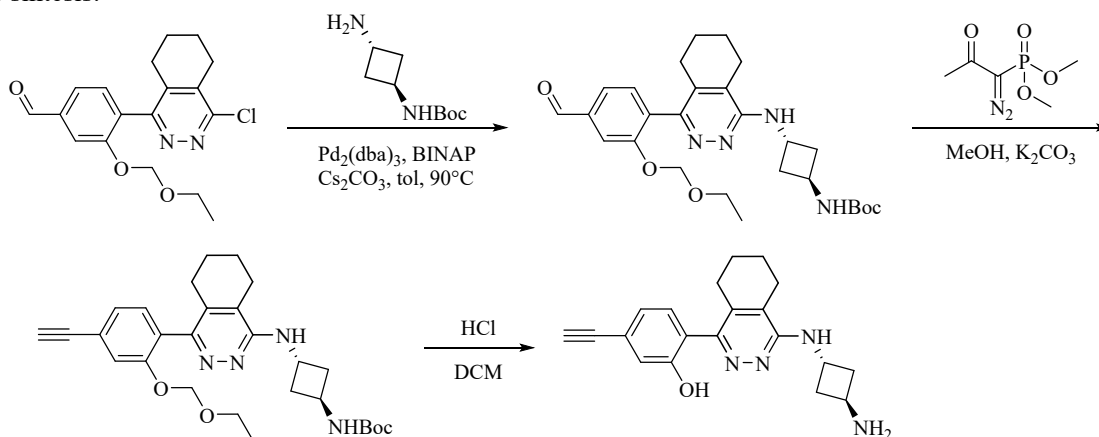
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ Peso molecular: 334,18 LC-MS (Pos, m/z) = 335,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64: síntesis de 2-(4-((*cis*-3-aminociclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-5-etinilfenol (Compuesto 52)



Ruta de síntesis:

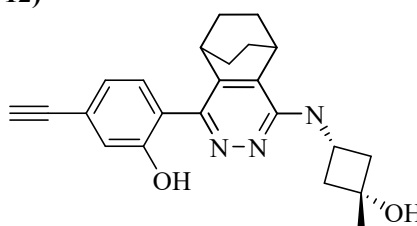


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

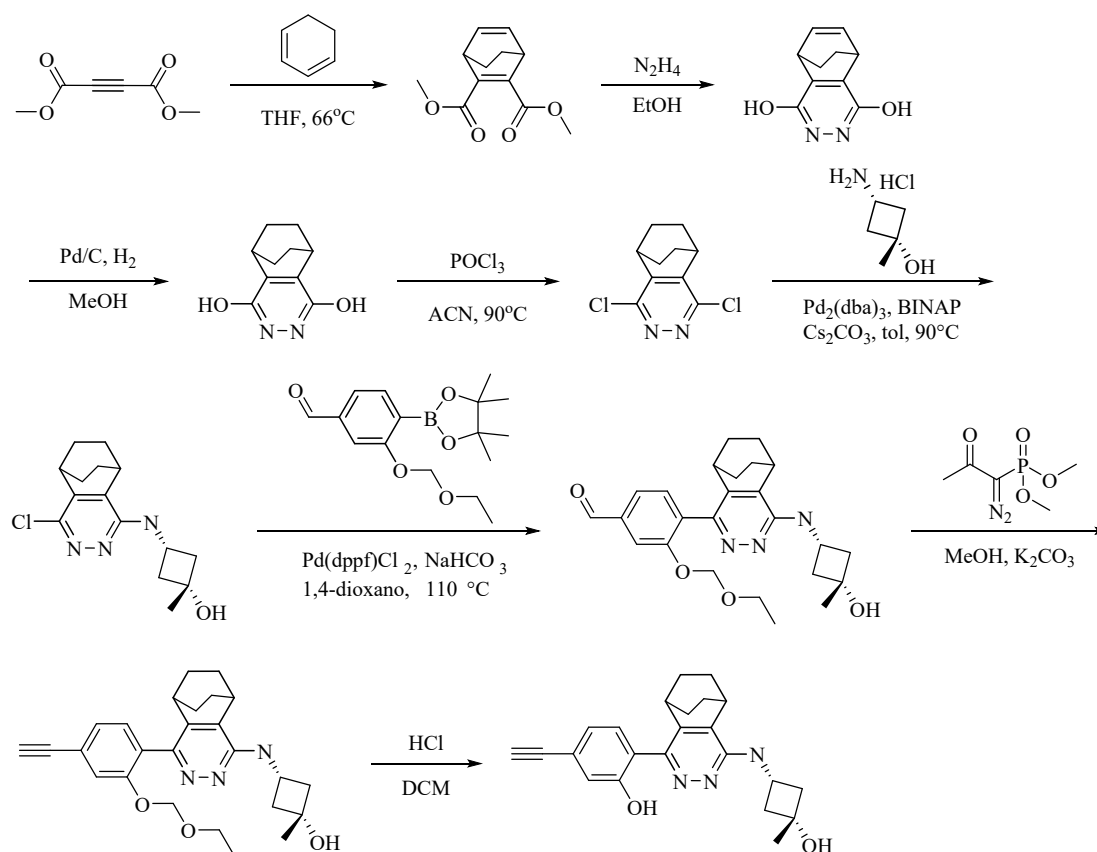
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,38 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 6H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,76-1,75 (m, 2H), 1,62-1,61 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ Peso molecular exacto: 334,18 LC-MS (Pos, m/z) = 335,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 65: síntesis de 5-etinil-2-(4-((*cis*-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazin-1-il)fenol (Compuesto 12)



Ruta de síntesis:

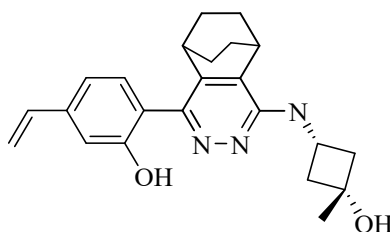


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

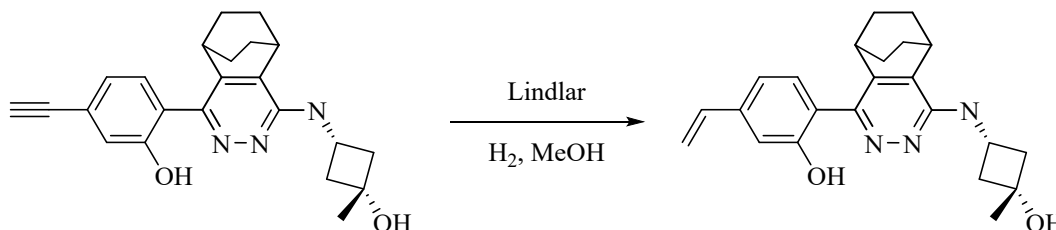
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,40 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,27-1,20 (m, 4H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 375,19 LC-MS (Pos, m/z) = 376,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66: síntesis de 2-(4-((*cis*-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazin-1-il)-5-vinilfenol (Compuesto 21)



Ruta de síntesis:

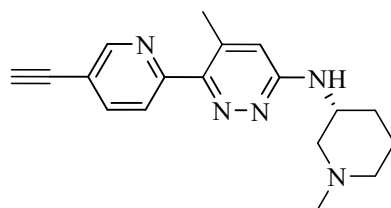


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

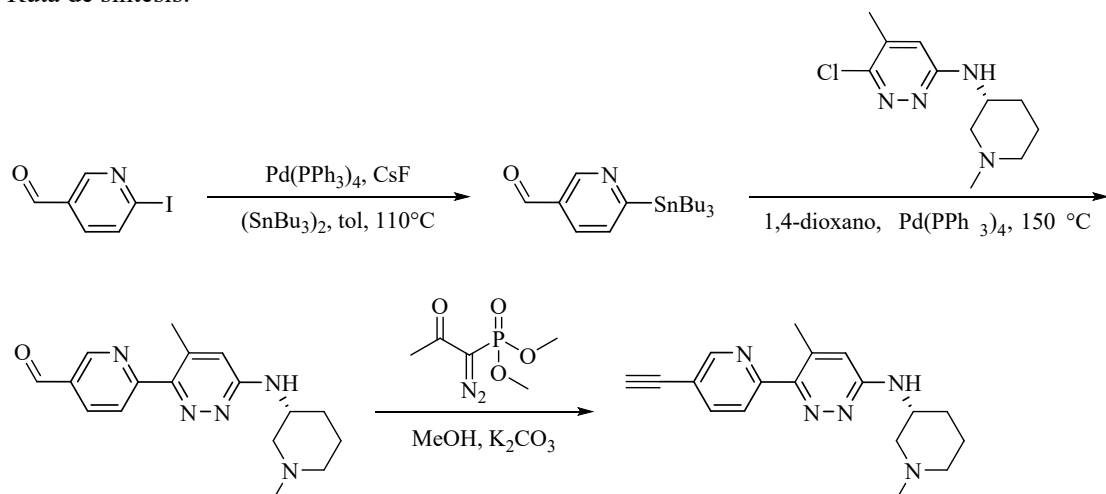
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,26-7,24 (m, 1H), 7,06-7,05 (m, 2H), 6,76-6,69 (m, 1H), 5,81 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,27-1,24 (m, 4H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 377,21 LC-MS (Pos, m/z) = 378,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 67: síntesis de (*R*)-6-(5-etinilpiridin-2-il)-5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto 176)



Ruta de síntesis:

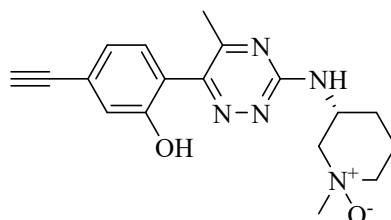


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

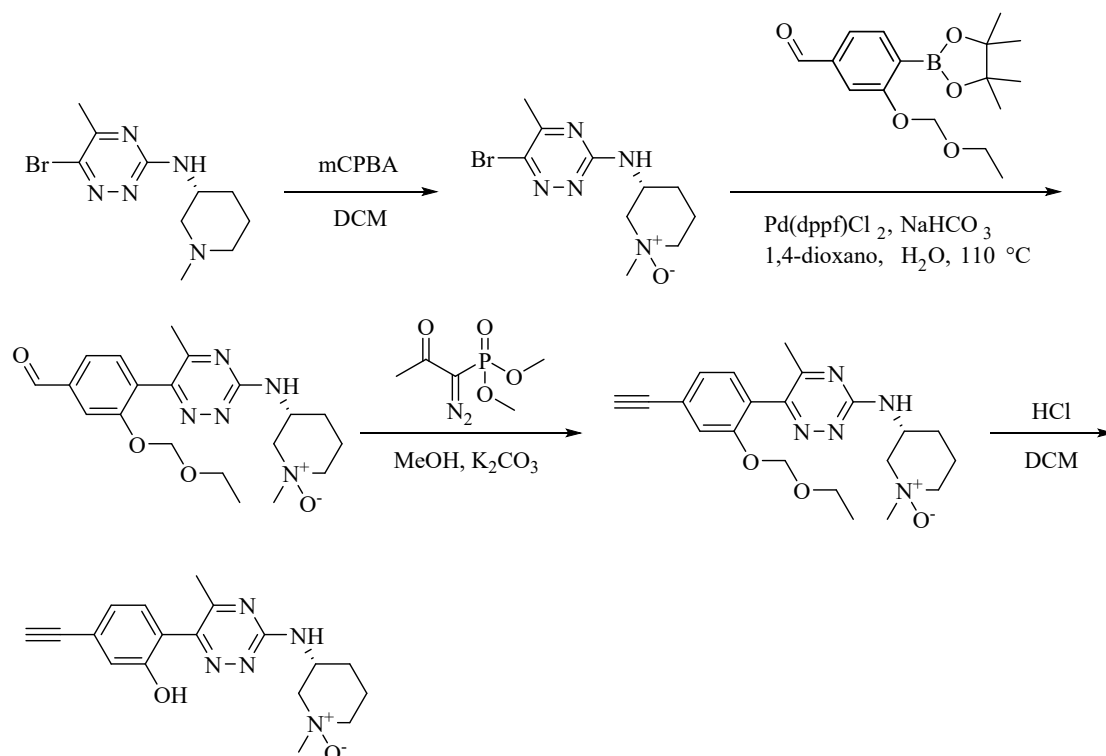
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,72-8,71 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$ Peso molecular: 307,18 LC-MS (Pos, m/z) = 308,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68: síntesis de (3R)-3-((6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)-1-metilpiperidina-1-óxido (Compuesto 247)



Ruta de síntesis:



La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

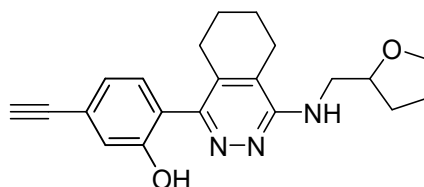
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,33-2,27 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,69-1,63 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$

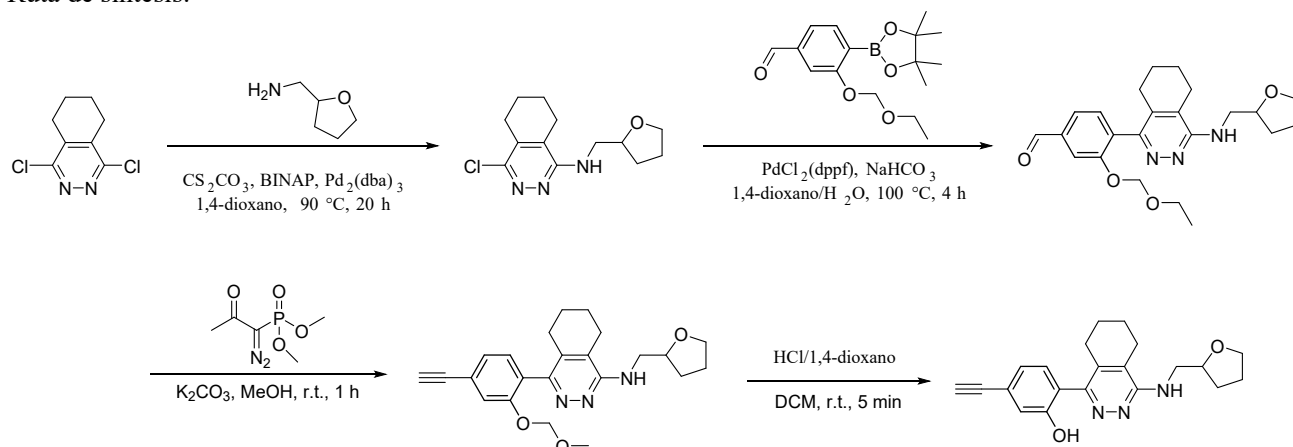
Peso molecular exacto: 339,17

LC-MS (Pos, m/z) = 340,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69: síntesis de 5-etinil-2-(4-(((tetrahydrofuran-2-il)metil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)fenol (Compuesto 44)



Ruta de síntesis:



La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

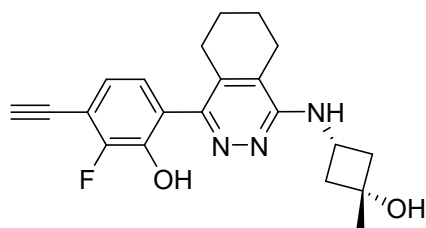
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,09-6,06 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 4H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$

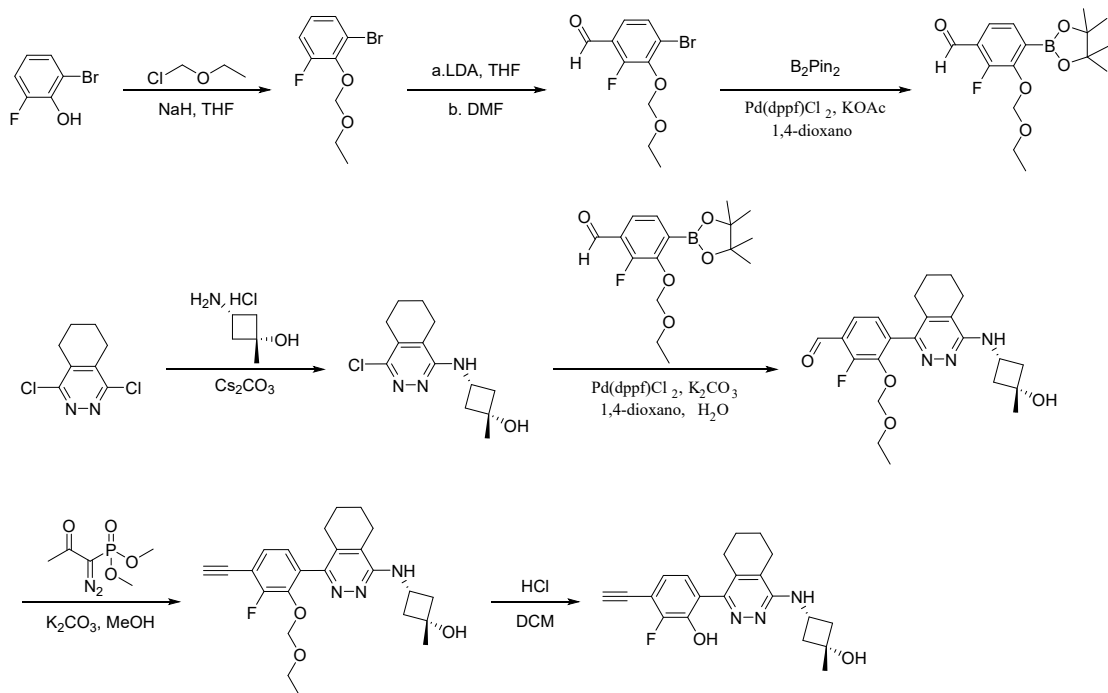
Peso molecular exacto: 349,18

LC-MS (m/z) = 350,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70: síntesis de 3-etinil-2-fluoro-6-(4-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)fenol (Compuesto 26)



Ruta de síntesis:

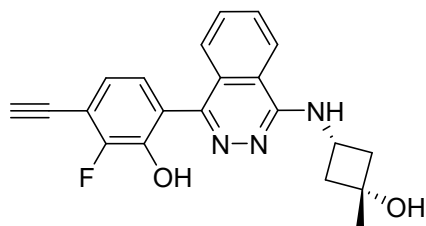


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

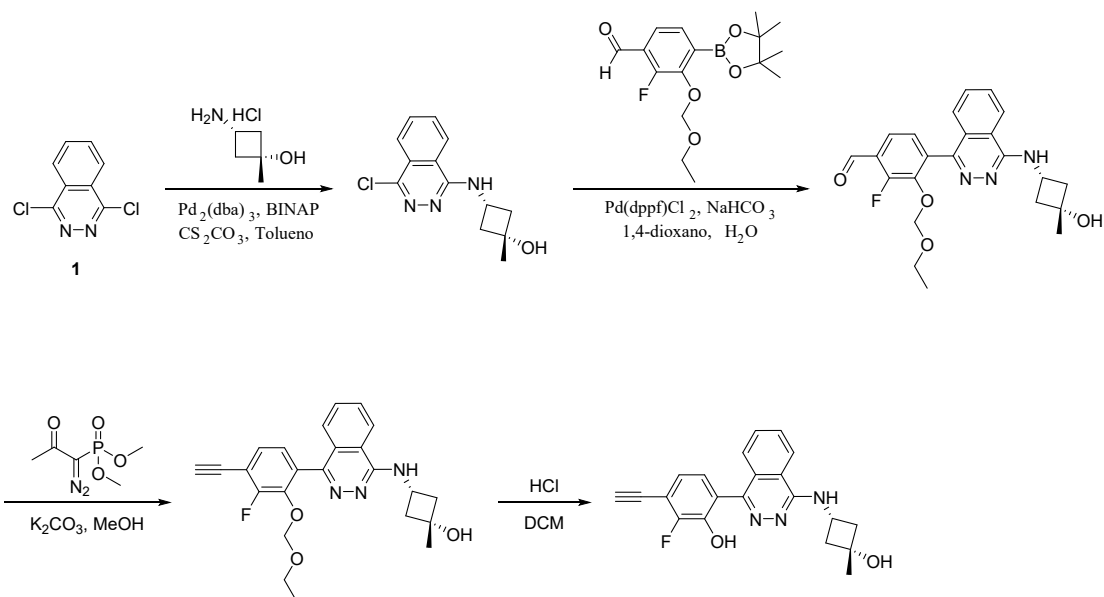
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,40-2,33 (m, 5H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 367,17 LC-MS (m/z) = 368,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71: síntesis de 3-etinil-2-fluoro-6-(4-((cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 24)



Ruta de síntesis:

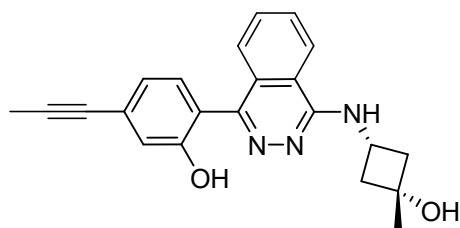


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

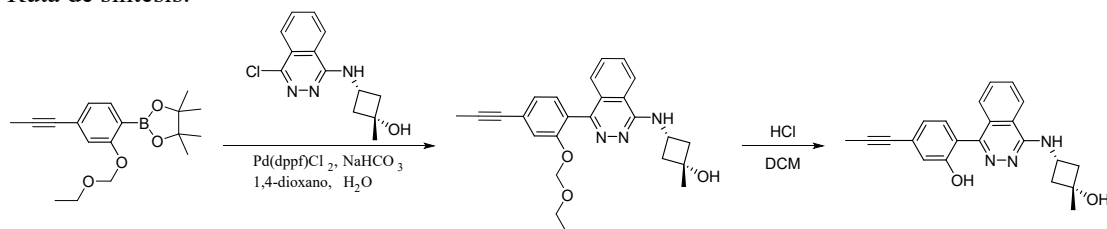
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,86(s, 1H), 8,95-8,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,66-7,64 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,24-4,11 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 363,14 LC-MS (m/z) = 364,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72: síntesis de 2-(4-((*cis*-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)ftalazin-1-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol (Compuesto 103)



Ruta de síntesis:

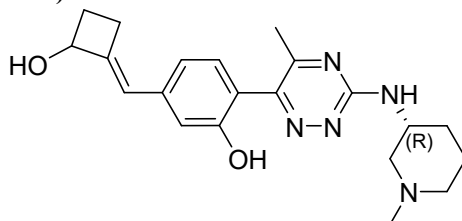


La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

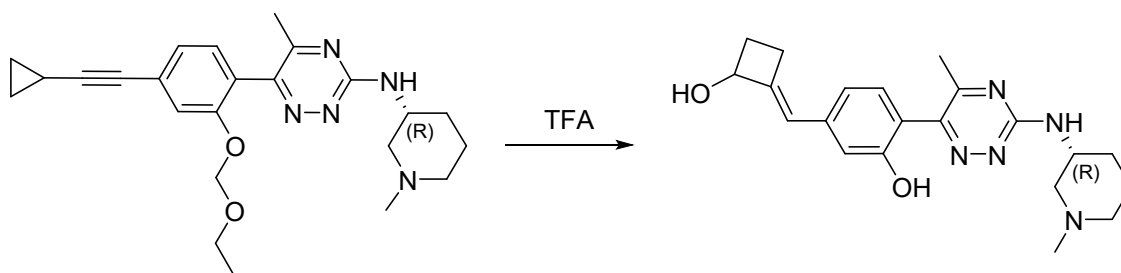
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 8,41 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,81 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ Peso molecular exacto: 359,16 LC-MS (m/z) = 360,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73: síntesis de 5-((*E*)-(2-hidroxiciclobutenil)metil)-2-(5-metil-3-(((*R*)-1-metilpiperidin-3-il)amino)-1,2,4-triazin-6-il)fenol (Compuesto 252)



Ruta de síntesis:



La síntesis de este compuesto se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

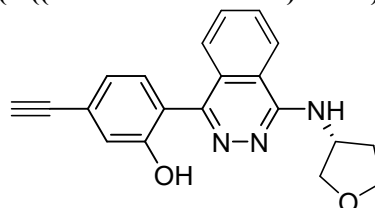
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,26 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,65-2,63 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$

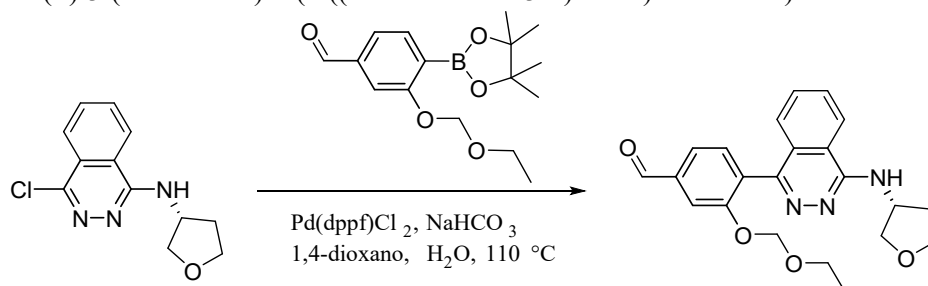
Peso molecular exacto: 381,22

LC-MS (m/z) = 382,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 74: síntesis de (R)-5-etinil-2-(4-((tetrahydrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol (Compuesto 64)

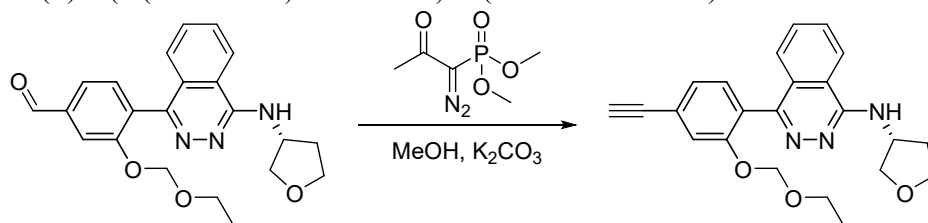


Paso 1: síntesis de (R)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((tetrahydrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído



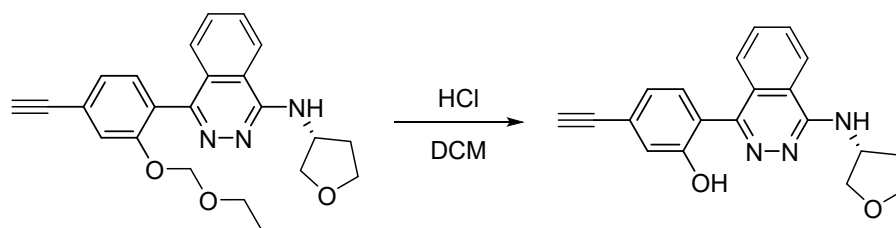
Se agregaron secuencialmente 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (642,3 mg, 2,098 mmol, 1,3 eq), (R)-4-cloro-N-(tetrahydrofuran-3-il)ftalazin-1-amina (403,0 mg, 1,613 mmol, 1,0 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59,0 mg, 0,08 mmol, 0,05 eq) y NaHCO_3 (271,0 mg, 3,226 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó H_2O (5 ml). El sistema se purgó con nitrógeno gaseoso y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C en un baño con aceite y se dejó reaccionar durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 100:1$ a $50:1$) para dar el producto (387,8 mg, rendimiento: 61,1 %).

Paso 2: síntesis de (R)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-N-(tetrahydrofuran-3-il)ftalazin-1-amina



Se disolvió (R)-3-(etoximetoxi)-4-(4-((tetrahydrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)benzaldehído (387,8 mg, 0,985 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml), y se agregaron K_2CO_3 (272,4 mg, 1,971 mmol, 2,0 eq) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (284,0 mg, 1,478 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El sistema se concentró y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 80:1$) para dar el producto (320,0 mg, rendimiento: 83,5 %).

Paso 3: síntesis de (R)-5-etinil-2-(4-((tetrahydrofuran-3-il)amino)ftalazin-1-il)fenol

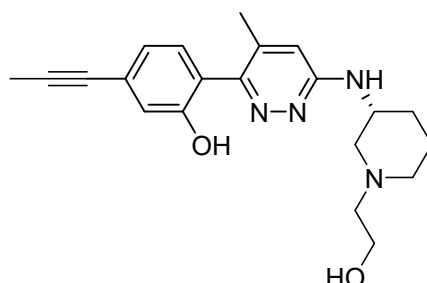


Se disolvió (*R*)-4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)ftalazin-1-amina (320,0 mg, 0,821 mmol, 1,0 eq) en DCM (4 ml) y se agregó gota a gota una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 mol/l, 4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se realizó la extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 20:1) para dar el producto (160,0 mg, rendimiento: 58,8 %).

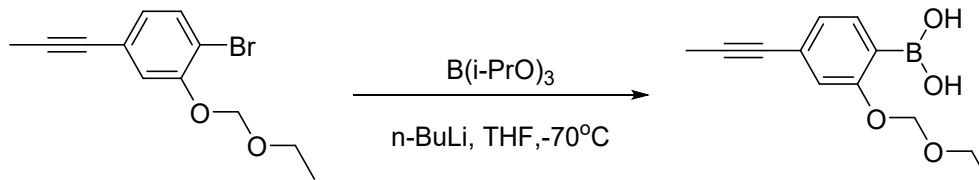
¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₂₀H₁₇N₃O₂ Peso molecular exacto: 331,13 LC-MS (Pos, *m/z*) = 332,07 [M+H]⁺.

Ejemplo 75: síntesis de (*R*)-2-(6-((1-(2-hidroxietyl)piperidin-3-il)amino)-4-metilpiridazin-3-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol (Compuesto 269)

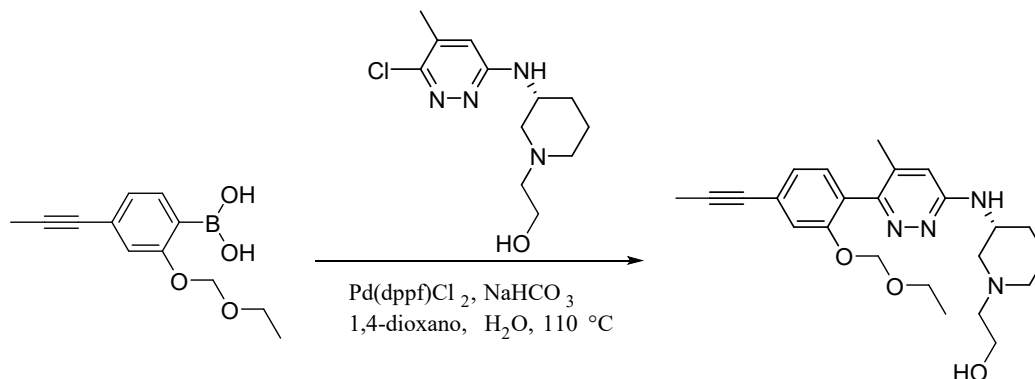


Paso 1: síntesis de ácido (2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)borónico



Se disolvió 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)benceno (1,00 g, 3,715 mmol, 1,0 eq) en THF seco (20 ml). El sistema se purgó con nitrógeno gaseoso y la temperatura se redujo hasta alcanzar los -70 °C. Después, se agregó gota a gota *n*-butillitio (2,22 ml, 5,573 mmol, 1,5 eq). Después de 1 h de reacción, se agregó gota a gota borato de triisopropilo (1,0 g, 5,573 mmol, 1,5 eq). La mezcla se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EA (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (800,0 mg, rendimiento: 92,0 %).

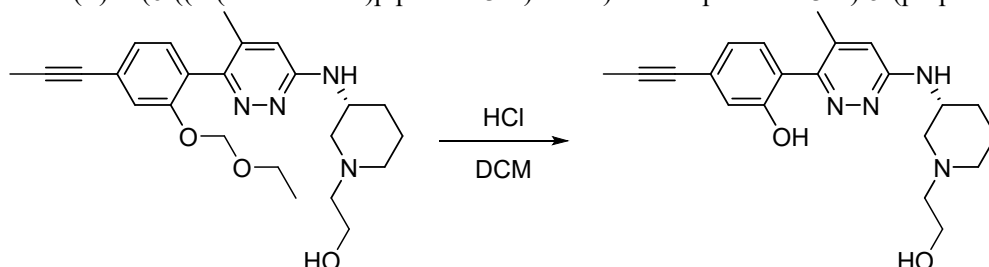
Paso 2: síntesis de (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol



Se agregaron secuencialmente ácido (2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)borónico (348,3 mg, 1,488 mmol, 1,3 eq), (*R*)-2-(3-((6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (310,0 mg, 1,145 mmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (83,4 mg, 0,114 mmol, 0,1 eq) y NaHCO₃ (192,3 mg, 2,29 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 ml), y se agregó H₂O (5 ml). El sistema se purgó con nitrógeno gaseoso y la mezcla se calentó hasta alcanzar los 110 °C en

un baño con aceite y se dejó reaccionar durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: síntesis de (*R*)-2-(6-((1-(2-hidroxiethyl)piperidin-3-il)amino)-4-metilpiridazin-3-il)-5-(prop-1-in-1-il)fenol



Se disolvió (*R*)-2-(3-((6-(2-(etoximetoxi)-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)piperidin-1-il)etan-1-ol (510 mg, 1,145 mmol, 1,0 eq) en DCM (4 ml) y después se agregó gota a gota una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 mol/l, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se realizó la extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el producto (90,0 mg, rendimiento: 21,4 %).

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,67-6,60 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₁H₂₆N₄O₂ Peso molecular exacto: 366,21 LC-MS (Pos, *m/z*) = 367,10 [M+H]⁺.

La síntesis de los otros compuesto de la presente invención se realizó con referencia a los pasos de ejemplo descritos anteriormente.

Ejemplo experimental 1: ensayo de la actividad inhibidora de compuestos de la presente invención frente a los inflamomas NLRP3 celulares

Compuestos de prueba: los compuestos de la presente invención, preparados siguiendo los métodos de ejemplo.

THP-1 es una línea celular de macrófagos humanos inmortalizados

Instrumento: lector de microplacas (fabricado por PE)

Método:

1. Se cultivaron células THP-1 en un medio completo 1640 (500 ml de 1640 + 56 ml de FBS + 560 µl de 1000 × P/S + 2 µl de mercaptoetanol) y se utilizaron células en los pasos 3-20.
2. Recubrimiento de la placa de cultivo: se agregaron 100 µl de solución de polilisina a una placa de cultivo celular de 96 pocillos. Después de 30 minutos de incubación a 37 °C, la solución se descartó y la placa se lavó con PBS dos veces para su uso posterior.
3. Diferenciación inducida de THP-1: las células THP-1 se resuspendieron en una cantidad adecuada de medio completo que contenía 10 ng/ml de PMA para formar una suspensión celular con una densidad de 5 × 10⁵ células/ml. La suspensión se agregó a la placa de 96 pocillos a razón de 100 µl/pocillo y la placa se incubó durante la noche en una incubadora de células con dióxido de carbono a 37 °C durante 16 h.
4. Estimulación de THP-1:
 - a. Se agregó medio de cultivo de THP-1 libre de suero que contenía LPS y la concentración final fue de 500 ng/ml. La placa se incubó en una incubadora de células con dióxido de carbono a 37 °C durante 3 h.
 - b. Se prepararon las soluciones madre de los compuestos a prueba con concentraciones en gradiente con DMSO, se agregaron a las células y se mezclaron bien. Finalmente se realizó la dilución en una relación de 1:1000. La placa se incubó en una incubadora de células con dióxido de carbono a 37 °C durante 1 h.
 - c. Se agregó nigericina a cada pocillo, la concentración final fue de 10 µg/ml. La placa se incubó en una incubadora de células con dióxido de carbono a 37 °C durante 30 min.
 - d. El medio de los pocillos se transfirió a una nueva placa de cultivo y, después de 5 min de centrifugación a 3000 rpm, el sobrenadante se transfirió a una nueva placa de 96 pocillos.
 - e. El contenido de IL-1β humana en las muestras de sobrenadante de cultivo celular recolectadas se determinó con un kit Elisa comercial siguiendo las instrucciones.

Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. La actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención contra el inflamoma NLRP3 de la célula THP-1

Compuestos de prueba	IC ₅₀ (nM)
----------------------	-----------------------

Compuesto 1	0,6
Compuesto 2	7
Compuesto 3	5
Compuesto 5	2
Compuesto 11	12
Compuesto 54	0,2
Compuesto 59	14
Compuesto 62	3
Compuesto 63	10
Compuesto 64	7
Compuesto 76	3
Compuesto 99	0,4
Compuesto 100	0,5
Compuesto 111	7
Compuesto 172	1
Compuesto 173	0,7
Compuesto 174	1
Compuesto 177	0,6
Compuesto 179	2
Compuesto 181	10
Compuesto 182	3
Compuesto 189	0,2
Compuesto 195	1
Compuesto 197	4
Compuesto 203	2
Compuesto 221	11
Compuesto 222	7
Compuesto 253	0,8
Compuesto 254	1
Compuesto 255	16
Compuesto 259	1
Compuesto 260	2
Compuesto 261	0,2
Compuesto 263	7
Compuesto 264	1
Compuesto 267	9
Compuesto 268	0,2
Compuesto 270	2

Puede verse a partir de los resultados experimentales de la Tabla 2 que los compuestos de la presente invención exhibieron una buena actividad inhibidora contra los inflamomas NLRP3. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas al inflamoma NLRP3.

Ejemplo experimental 2: estudio farmacocinético de los compuestos en ratones C57BL/6J

Compuestos de prueba: los compuestos de la presente invención, preparados siguiendo los métodos de ejemplo.

Gestión de los animales y recolección de muestras:

El compuesto 100, el compuesto 54, el compuesto 174, el compuesto 179 y el compuesto 253 se mezclaron cada uno con 5 % de dimetilsulfóxido, 20 % (30 % de solutol) y 75 % de solución salina normal para preparar soluciones preparadas con vehículos mixtos. Las soluciones de los compuestos se administraron por vía intragástrica a ratones C57BL/6J hembra en una dosis de 10 mg/kg, y los tiempos de recolección de sangre fueron: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h. Las soluciones de los compuestos se inyectaron por vía intravenosa en ratones C57BL/6J hembra en una dosis de 5 mg/kg, y los puntos de tiempo de extracción de sangre fueron: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h.

El compuesto 1 se mezcló con 5 % de DMF, 20 % (30 % de solutol) y 75 % de solución salina normal para preparar una solución preparada con vehículo mixto. La solución del compuesto se administró por vía intragástrica a ratones C57BL/6J hembra en una dosis de 10 mg/kg, y los tiempos de recolección de sangre fueron: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h. Las soluciones de los compuestos se inyectaron por vía intravenosa en ratones C57BL/6J hembra en una dosis de 5 mg/kg, y los puntos de tiempo de extracción de sangre fueron: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h.

Se mezcló el compuesto 195 con 5 % de dimetilsulfóxido, 20 % de PEG400 y 75 % de solución salina normal para preparar una solución preparada con vehículo mixto. La solución del compuesto se administró por vía intragástrica a ratones C57BL/6J hembra en una dosis de 10 mg/kg, y los tiempos de recolección de sangre fueron: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h. Las soluciones de los compuestos se inyectaron por vía intravenosa en ratones C57BL/6J hembra en una dosis de 5 mg/kg, y los puntos de tiempo de extracción de sangre fueron: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h.

Se recogieron muestras de sangre de aproximadamente 100 µl del plexo venoso retroorbitario y se colocaron en tubos anticoagulación que contenían EDTA-K2. Las muestras de sangre se centrifugaron a 12 000 rpm a 4 °C durante 10 min para producir muestras de plasma. Las muestras de plasma se prepararon dentro de los 30 min posteriores a la recolección de las muestras de sangre. Las muestras de plasma se almacenaron en un congelador a -80 °C antes de realizar las pruebas.

Método de análisis de las muestras:

1. Las muestras a analizar se retiraron del congelador a -80 °C, se dejaron descongelar a temperatura ambiente y después se sometieron a agitación vorticial durante 5 min.
2. Se pipetearon con precisión muestras de plasma de 10 µl de diferentes individuos en tubos de centrifuga de 1,5 ml.
3. Se agregaron y se mezclaron bien 300 µl de una solución de trabajo de estándar interno de 100 ng/ml (una solución de tolbutamida en acetonitrilo).
4. Después de 5 min de agitación vorticial, se realizó una centrifugación a 12 000 rpm durante 5 min.
5. Se pipetearon con precisión 50 µl del sobrenadante en una placa de 96 pocillos a la que se agregó 150 µl/pocillo de agua previamente.
6. Después de 5 minutos de agitación vorticial, se realizó el análisis por LC-MS/MS.

Método de procesamiento de los datos:

Las concentraciones del compuesto de prueba se obtuvieron mediante el software Analyst 1.6.3 de AB Sciex. Los parámetros como la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación (excluidos los generados directamente mediante Analyst 1.6.3) se calcularon utilizando Microsoft Excel. Los parámetros PK se calcularon con el software WinNonlin Phenoix 8.2 para NCA (la $T_{\text{máx}}$ fue una mediana).

Resultados

Compuesto	Dosis iv/vo (mg/kg)	$t_{z1/2}$ iv/vo (h)	V_{ss} iv (l/kg)	Cl_{obs} iv (l/h/kg)	$T_{\text{máx}}$ vo (h)	$C_{\text{máx}}$ vo (ng/ml)	$ABC_{\text{últ}}$ iv/vo (h*ng/ml)	% F
Compuesto 100	5/10	3,04/2,76	3,16	0,783	2,00	1530	6365/10112	79,4
Compuesto 1	5/10	3,85/3,00	5,22	2,64	0,250	428	1819/1887	49,9
Compuesto 54	5/10	2,97/3,04	6,59	1,83	1,00	820	2395/4126	75,6
Compuesto 174	5/10	3,95/3,82	2,64	0,574	0,500	3160	8613/20057	116
Compuesto 179	5/10	2,01/2,19	5,14	1,97	0,500	1120	2474/3858	79,2
Compuesto 195	5/10	3,89/3,12	5,14	1,39	1,00	1230	3577/7858	110
Compuesto 253	5/10	1,50/3,49	2,76	1,53	0,500	2320	3202/6902	106

Notas: $t_{z1/2}$: semivida terminal, Cl_{obs} : tasa de eliminación, V_{ss} : volumen de distribución, $T_{\text{máx}}$: tiempo hasta la concentración plasmática máxima, $C_{\text{máx}}$: concentración máxima, $ABC_{\text{últ}}$: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo 0-24 h, % F: biodisponibilidad absoluta

Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas en ratones C57BL/6J.

Ejemplo experimental 3: estudio farmacocinético de compuestos en ratas SD macho

Compuestos de prueba: los compuestos de la presente invención, preparados siguiendo los métodos de ejemplo.

Gestión de los animales y recolección de muestras:

El compuesto 54, el compuesto 55, el compuesto 174, el compuesto 173 y el compuesto 264 se mezclaron cada uno con 5 % de dimetilsulfóxido, 20 % (30 % de solutol) y 75 % de solución salina normal para preparar soluciones preparadas con vehículos mixtos. Las soluciones de los compuestos se administraron por vía intragástrica a ratas SD macho en una dosis de 5,0 mg/kg, y los tiempos de recolección de sangre fueron: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h y 24 h. Las soluciones de los compuestos se inyectaron por vía intravenosa en ratas SD macho en una dosis de 1,0 mg/kg, y los tiempos de extracción de sangre fueron: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h y 24 h.

El cateterismo intravenoso se realizó el día anterior a la administración. Después de la administración, se recogieron muestras de sangre de aproximadamente 300 µl de la vena yugular y se colocaron en tubos de anticoagulación que contenían EDTA-K₂. Las muestras de sangre se centrifugaron a 12 000 rpm a 4 °C durante 10 min para producir muestras de plasma. Las muestras de plasma se prepararon dentro de los 30 min posteriores a la recolección de las muestras de sangre. Las muestras de plasma se almacenaron en un congelador a -80 °C antes de realizar las pruebas.

Método de análisis de las muestras:

1. Las muestras a analizar se retiraron del congelador a -80 °C, se dejaron descongelar a temperatura ambiente y después se sometieron a agitación vorticial durante 5 min.
2. Se pipetearon con precisión muestras de plasma de 30 µl en tubos de centrifuga de 1,5 ml.
3. Se agregaron y se mezclaron bien 750 µl de una solución de trabajo de estándar interno de 100 ng/ml (una solución de tolbutamida en acetonitrilo).
4. Después de 5 min de agitación vorticial, se realizó una centrifugación a 12 000 rpm durante 5 min.
5. Se pipetearon con precisión 50 µl del sobrenadante en una placa de 96 pocillos a la que se agregó 150 µl/pocillo de agua previamente.
6. Después de 5 minutos de agitación vorticial, se realizó el análisis por LC-MS/MS.

Método de procesamiento de los datos:

Las concentraciones del compuesto de prueba se obtuvieron mediante el software Analyst 1.6.3 de AB Sciex. Los parámetros como la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación (excluidos los generados directamente mediante Analyst 1.6.3) se calcularon utilizando Microsoft Excel. Los parámetros PK se calcularon con el software WinNonlin Phenoix 8.2 para NCA (la T_{máx} fue una mediana).

Resultados

Compuesto	Dosis iv/vo (mg/kg)	t _{z1/2} iv/vo (h)	V _{ss} iv (l/kg)	Cl _{obs} iv (l/h/kg)	T _{máx} vo (h)	C _{máx} vo (ng/ml)	ABC _{últ} iv/vo (h*ng/ml)	% F
Compuesto 54	1/5	2,97/3,94	5,01	1,21	1,00	442	749/3791	93,1
Compuesto 55	1/5	5,24/7,18	1,12	0,190	2,00	3047	5133/38545	163
Compuesto 174	1/5	3,60/3,51	4,82	1,09	2,00	465	813/4433	97,0
Compuesto 173	1/5	6,13/5,72	6,92	0,856	4,00	395	1097/4692	85,6
Compuesto 264	1/5	8,89/7,26	12,5	1,05	4,00	230	811/3118	72,8

Notas: t_{z1/2}: semivida terminal, Cl_{obs}: tasa de eliminación, V_{ss}: volumen de distribución, T_{máx}: tiempo hasta la concentración plasmática máxima, C_{máx}: concentración máxima, ABC_{últ}: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo 0-24 h, % F: biodisponibilidad absoluta

Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas en ratas SD macho.

Ejemplo experimental 4: estudio farmacocinético de compuestos en Beagles macho

Compuestos de prueba: los compuestos de la presente invención, preparados siguiendo los métodos de ejemplo.

Gestión de los animales y recolección de muestras:

Se mezcló el compuesto 174 con 5 % de dimetilsulfóxido, 20 % (30 % de solutol) y 75 % de solución salina normal para preparar una solución preparada con vehículo mixto. La solución del compuesto se administró por vía intragástrica a Beagles macho en una dosis de 1,0 mg/kg, y los tiempos de extracción de sangre fueron: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, y 24 h. La solución del compuesto se inyectó por vía intravenosa en Beagles macho en una dosis de 1,0 mg/kg, y los puntos de tiempo de extracción de sangre fueron: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h y 24 h.

El compuesto 177 y el compuesto 195 se mezclaron cada uno con 5 % de dimetilsulfóxido, 20 % de PEG400 y 75 % de solución salina normal para preparar soluciones preparadas con vehículos mixtos. Las soluciones de los compuestos se administraron por vía intragástrica a Beagles macho en una dosis de 1,0 mg/kg, y los tiempos de recolección de sangre fueron: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, y 24 h. La solución del compuesto se inyectó por vía intravenosa en Beagles macho en una dosis de 1,0 mg/kg, y los puntos de tiempo de extracción de sangre fueron: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h y 24 h.

Se recogieron muestras de sangre de aproximadamente 400 µl de la vena cefálica medial de la extremidad anterior y se colocaron en tubos de anticoagulación que contenían EDTA-K₂. Las muestras de sangre se centrifugaron a 12 000 rpm a 4 °C durante 10 min para producir muestras de plasma. Las muestras de plasma se prepararon dentro de los 30 min posteriores a la recolección de las muestras de sangre. Las muestras de plasma se almacenaron en un

congelador a -80 °C antes de realizar las pruebas.

Resultados

Compuesto	Dosis iv/vo (mg/kg)	$t_{z1/2}$ iv/vo (h)	V_{ss} iv (l/kg)	Cl_{obs} iv (l/h/kg)	T_{max} vo (h)	C_{max} vo (ng/ml)	ABC_{ult} iv/vo (h*ng/ml)	% F
Compuesto 174	1/1	15,8/14,7	7,39	0,332	4,00	105	1981/1660	83,8
Compuesto 177	1/1	5,58/5,90	5,53	0,780	1,00	293	1245/1918	154
Compuesto 195	1/1	8,16/11,0	3,74	0,395	4,00	206	2321/1901	90,7

Notas: $t_{z1/2}$: semivida terminal, Cl_{obs} : tasa de eliminación, V_{ss} : volumen de distribución, T_{max} : tiempo hasta la concentración plasmática máxima, C_{max} : concentración máxima, ABC_{ult} : área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo 0-24 h, % F: biodisponibilidad absoluta

Conclusión: los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas en Beagles macho.

Ejemplo experimental 5: inhibición del canal iónico de potasio hERG mediante el compuesto

Objetivo experimental: investigar el efecto inhibidor del compuesto sobre el canal iónico de potasio hERG utilizando la técnica manual de patch-clamp.

Método experimental

1. Cultivo celular

1.1. Se cultivó una línea celular HEK-293 que expresaba establemente el canal de potasio hERG a 37 °C con 5 % de dióxido de carbono en medio DMEM que contenía 10 % de suero bovino fetal y 0,8 mg/ml de G418.

1.2. Para mantener la actividad electrofisiológica de las células, la densidad celular no debía exceder el 80 %.

1.3. Antes de la prueba de patch-clamp, las células se disociaron con TrypLE™ Express y se aplicaron 4×10^3 células a un cubreobjetos y se cultivaron en una placa de 24 pocillos (volumen final: 500 µl). Las pruebas se realizaron a las 18 h.

2. Método de preparación de soluciones madre de formulación de administración

2.1. Control en blanco: solución madre de DMSO.

2.2. Control positivo: se pesó una cantidad adecuada de cisaprida y se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución madre 10 mM. Se dividieron alícuotas de la solución madre y las alícuotas se almacenaron a -20 °C.

2.3. Compuesto: se pesó una cantidad adecuada del compuesto y se calculó el volumen requerido de DMSO usando la fórmula: volumen de DMSO = cantidad real $\times$ pureza (contenido)/(peso molecular $\times$ concentración teórica), y se midió usando una pipeta. El compuesto que se había pesado se disolvió en el DMSO dosificado con una pipeta. Mientras tanto, se midió la masa del DMSO. La concentración real de la solución madre se calculó en función de la cantidad de DMSO finalmente utilizada. Típicamente, la concentración real de la solución madre difiere ligeramente de la concentración teórica.

3. Método de preparación de soluciones de trabajo de formulación de administración

Antes de la prueba de corriente del canal hERG, la solución madre de control en blanco se diluyó con una cantidad adecuada de líquido extracelular para preparar una solución de trabajo. La solución madre de control positivo y la solución madre compuesta se sacaron del ambiente de -20 °C y se diluyeron con una cantidad adecuada de líquido extracelular para preparar soluciones de trabajo.

La concentración de prueba más alta del compuesto se obtuvo diluyendo directamente la solución madre con líquido extracelular o diluyendo adicionalmente la solución madre con DMSO. Para otras concentraciones, la solución madre se diluyó primero con DMSO de concentraciones altas a bajas, y las diluciones se diluyeron aún más con líquido extracelular hasta las concentraciones de la solución de trabajo. La concentración de DMSO en cada solución de trabajo fue del 0,3 %. Antes de la prueba de patch-clamp, las soluciones de trabajo compuestas se sonicaron durante 20 minutos.

La solución madre de control en blanco (DMSO) se almacenó a temperatura ambiente y las soluciones de trabajo de control en blanco se prepararon el día de la prueba y se almacenaron a temperatura ambiente. Las soluciones madre del compuesto y del control positivo se almacenaron a -20 °C, y las soluciones de trabajo del compuesto y las soluciones de trabajo del control positivo se prepararon el día de la prueba y se almacenaron a temperatura ambiente.

4. Base para la selección de la concentración

Las concentraciones de prueba predeterminadas para el compuesto fueron 30, 10, 3, 1 y 0,3 µM. El control en blanco fue DMSO al 0,3 %. Las concentraciones de prueba para el control positivo Cisaprida fueron: 1000, 100, 10 y 1 nM.

5. Registro electrofisiológico

5.1. Soluciones utilizadas para el registro

5.1.1. Líquido extracelular: K-007-1

NaCl 140 mM, KCl 3,5 mM, MgCl₂·6H₂O 1 mM, CaCl₂·2H₂O 2 mM, D-glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 1,25 mM; el pH se ajustó a 7,4 con NaOH.

5.1.2. Líquido intracelular: K-002-2

KCl 20 mM, K-aspartato 115 mM, MgCl₂ · 6H₂O 1 mM, EGTA 5 mM, HEPES 10 mM, Na₂-ATP 2 mM; el pH se ajustó a 7,2 con KOH.

El tiempo de almacenamiento del líquido extracelular fue de 2 semanas. Una vez preparado, el líquido intracelular se distribuyó en alícuotas de 1 ml por tubo y se almacenó en un congelador a -20 °C. En las pruebas se utilizó diariamente líquido intracelular recién descongelado. Todo el líquido intracelular debe consumirse en un plazo de tres meses. Se descartó el líquido intracelular de más de tres meses y se preparó un nuevo líquido..

5.2. Prueba de patch-clamp

El protocolo de estimulación de voltaje para el registro de corrientes hERG con patch-clamp de células enteras fue el siguiente: una vez que se formó un sello de células completas, el voltaje de la membrana celular se fijó a -80 mV. El voltaje de fijación se despolarizó de -80 mV a -50 mV durante 0,5 s (como detección de corriente de fuga), después aumentó a 30 mV durante 2,5 s y rápidamente volvió a -50 mV durante 4 s para provocar una corriente de cola del canal de hERG. La adquisición de datos se repitió cada 10 s para observar el efecto del compuesto sobre las corrientes de cola de hERG. La estimulación de 0,5 s, -50 mV se utilizó como detección de corriente de fuga. Los datos se adquirieron mediante un amplificador EPC 10 (HEKA) y se almacenaron en el software PatchMaster (HEKA).

Los electrodos de registro se prepararon a partir de tubos de vidrio capilares utilizando un extractor de microelectrodos. Sobre el portaelectrodos se montó un electrodo lleno de líquido intracelular. Bajo un microscopio invertido, se utilizó un manipulador de microelectrodos para sumergir el electrodo en líquido extracelular y se registró la resistencia del electrodo (R_{pip}). El electrodo se puso en contacto con la superficie de la celda y se aplicó presión negativa para formar un sello de alta resistencia (GΩ). En este momento, se realizó una compensación rápida de capacitancia y se continuó aplicando presión negativa para romper la membrana celular, formando un modo de registro de célula entera. Después, se realizó una compensación lenta de capacitancia y se registraron parámetros experimentales como la capacitancia de la membrana (C_m) y la resistencia en serie (R_s). No se proporcionó ninguna compensación por fugas actuales.

Una vez que se estabilizó la corriente hERG registrada en la célula entera, se inició la administración del fármaco. Cada concentración de compuesto se aplicó durante 5 min (o hasta que la corriente se estabilizó) antes de probar la siguiente concentración. Se probaron múltiples concentraciones para cada compuesto. El cubreobjetos con las células aplicadas se colocó en la cámara de grabación bajo el microscopio invertido. Se usó perfusión por gravedad para hacer fluir el líquido externo de control en blanco y las soluciones de trabajo del compuesto a probar secuencialmente desde concentraciones bajas a altas sobre las células en la cámara de registro. Se utilizó una bomba peristáltica para el intercambio de líquidos durante el registro. Para cada celda, la corriente detectada en el líquido externo libre de compuestos se utilizó como grupo de control. La prueba de cada concentración se repitió independientemente tres veces utilizando al menos tres células. Todas las pruebas electrofisiológicas se realizaron a temperatura ambiente.

6. Análisis de los datos

El cálculo de IC₅₀ y el ajuste de curvas se realizaron utilizando el software GraphPad Prism.

7. Resultados de la prueba

El valor de IC₅₀ del compuesto para el canal iónico de potasio hERG se muestra en la siguiente tabla.

Compuesto	IC ₅₀ de hERG (μM)
Compuesto 54	>10 μM

Conclusión: el compuesto de la presente invención no tiene ningún efecto inhibitorio significativo sobre el canal iónico de potasio hERG.

La descripción anterior tiene solo el propósito de ilustrar algunos ejemplos preferidos de la presente invención y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Cualquier modificación, equivalente, mejora y similares realizados sin apartarse del espíritu y principio de la presente invención deben incluirse en el alcance de protección de la presente invención.