

DERIVADOS DE PIRIDO-[3,4-D]PIRIDAZINA AMINA ÚTILES COMO DERIVADOS DE NLRP3

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud no provisional estadounidense 17/704,983, presentada el 25 de marzo de 2022, solicitud provisional estadounidense 63/420,930, presentada el 31 de octubre de 2022, y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/443,874, presentada el 7 de febrero de 2023, cuyo contenido completo se incorpora a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

[0002] La presente descripción se refiere a inhibidores de proteínas que contienen el dominio de pirina de la familia NLR 3 (NLRP3). Los inhibidores descritos en la presente son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de las proteínas NLRP3. En particular, la invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiben NLRP3, métodos para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con NLRP3 mediante el uso de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas, y métodos para sintetizar dichos compuestos y composiciones farmacéuticas.

ANTECEDENTES

[0003] Las respuestas inmunitarias innatas están mediadas por diferentes tipos de receptores denominados receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los PRR reconocen la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Una vez conectados, estos receptores desencadenan la activación de vías inflamatorias posteriores que ayudarán a resolver la lesión. Sin embargo, en muchos casos, esta activación puede ser descontrolada y conducir a la enfermedad.

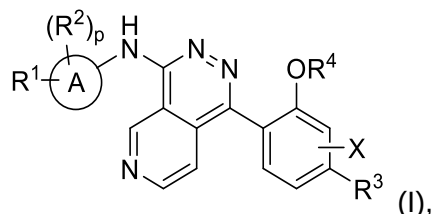
[0004] Los inflamasomas representan una clase de PRR que son componentes cruciales de la respuesta inmunitaria innata. La activación de los inflamasomas desencadena una cascada de eventos que libera IL-1 β , IL-18 y promueve una forma inflamatoria de muerte celular denominada piroptosis inducida por la activación de Gasdermina. La piroptosis es una forma única de muerte celular inflamatoria que conduce a la liberación no solo de citocinas, sino también de otros componentes intracelulares que promueven una respuesta inmunitaria más amplia tanto del sistema inmunitario innato como del adquirido. Por lo tanto, la activación de inflamasomas es un regulador importante de la cascada inflamatoria.

[0005] NLRP3 es el inflamasoma más caracterizado y se ha demostrado que es crítico en la inmunidad innata y las respuestas inflamatorias. Mientras que varios otros complejos de NLR, tales como NLRC4, se activan en circunstancias muy específicas, NLRP3 puede activarse por numerosos

estímulos y debe verse como un sensor del desequilibrio homeostático intracelular. Por lo tanto, su funcionamiento preciso es esencial. Además de cumplir una función en la defensa inmunitaria del hospedador, la desregulación de NLRP3 se ha relacionado con la patogenia de muchos trastornos inflamatorios. Estos incluyen enfermedades genéticas tales como los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), que son causados por mutaciones de ganancia de función en el gen NLRP3, así como muchas enfermedades sistémicas y neurológicas prevalentes. Es importante destacar que se ha demostrado preclínicamente que la hiperactivación de NLRP3 cumple una función crucial en una plétora de enfermedades inflamatorias y degenerativas que incluyen NASH, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, diabetes, gota y muchas otras enfermedades autoinflamatorias. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha en el campo de desarrollar moléculas pequeñas para modular la actividad de NLRP3 para tratar diversas enfermedades y trastornos.

COMPENDIO

[0006] En un aspecto, la presente descripción proporciona, entre otros, un compuesto con la Fórmula (I):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo;

R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

R² es halógeno o alquilo C₁-C₆;

o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros;

R³ es -OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

X es H, -OH, halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, o alquilo C₁-C₆; y

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, o -C(O)(alquilo C₁-C₆); y

p es 0 o 1,

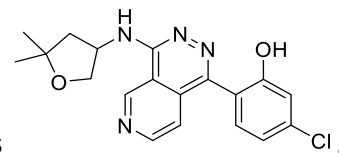
en donde cada caso de alquilo, alk- o carbocíclico se sustituye independientemente con 0, 1, 2 o 3

3

$(R^2)_p$

R^1-A

no es



[0007] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) no es

[0008] En algunas modalidades, el compuesto tiene un $K_{pu,u}$ de $> 0,3$.

[0009] En otro aspecto, la presente descripción proporciona, entre otros, compuestos adecuados seleccionados de las Tablas 1 o 2, y sales, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

[0010] En otro aspecto, la presente descripción proporciona, entre otros, compuestos adecuados seleccionados de:

(R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoksi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

(R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

(S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

(R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol; y

(S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol

o sales, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

[0011] Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0012] Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0013] Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0014] Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas de (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0015] Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0016] Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0017] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona compuestos que pueden obtenerse mediante un método para preparar un compuesto tal como se describe en la presente (por ejemplo., un método que comprende una o más etapas descritas en los Esquemas 1 y 2).

[0018] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0019] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un intermedio, tal como se describe en la presente, que es adecuado para su uso en un método para preparar un compuesto, tal como se describe en la presente (por ejemplo, el intermedio se selecciona de los intermedios descritos en los Ejemplos 1-11).

[0020] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno descrito en la presente en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0021] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en la presente en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0022] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0023] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0024] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0025] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0026] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con NLRP3 seleccionado de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, accidente cerebrovascular, ALS, dolor de cabeza/dolor y lesión cerebral traumática. El método comprende administrar al sujeto al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en la presente.

[0027] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0028] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

[0029] En algunas modalidades, la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

[0030] En algunas modalidades, la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS) o dermatitis atópica.

[0031] En algunas modalidades, la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.

[0032] En algunas modalidades, la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado con criopirina.

[0033] En algunas modalidades, el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

[0034] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto de la presente descripción.

[0035] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto, que comprende una o más etapas descritas en la presente.

[0036] A menos que se defina de otro modo, todas las expresiones técnicas y científicas utilizadas

en la presente tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Si bien pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente para llevar a la práctica o evaluar la presente descripción, a continuación, se describen los métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia. Las referencias citadas en la presente no se admiten como técnica previa con respecto a la invención reivindicada. En caso de conflicto, regirá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que sean taxativos. En el caso de conflicto entre las estructuras químicas y los nombres de los compuestos descritos en la presente, prevalecerán las estructuras químicas.

[0037] Otras características y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0038] La presente descripción se refiere a derivados de fthalazina, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros (por ejemplo, estereoisómeros individuales, mezclas de estereoisómeros o mezclas racémicas de estereoisómeros), tautómeros, profármacos y compuestos marcados isotópicamente de estos, que pueden inhibir la actividad de NLRP3 y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. Ciertos compuestos de esta invención demuestran una superioridad sorprendente e inesperada con respecto a la penetración en el cerebro. La presente descripción también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicado NLRP3, tales como inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

Definiciones

[0039] A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos utilizados en la memoria

descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación:

[0040] Tal como se usa en la presente, se pretende que «alquilo», «alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆» o «alquilo C₁-C₆» incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y C₃, C₄, C₅ o C₆ grupos de hidrocarburos alifáticos saturados ramificados. Por ejemplo, se pretende que alquilo C₁-C₆ incluya grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, l-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo o n-hexilo. En algunas modalidades, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada) y, en otra modalidad, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono.

[0041] Un grupo alquilo puede ser un «alquilo opcionalmente sustituido», que hace referencia a un alquilo no sustituido o alquilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0042] Otros restos opcionalmente sustituidos (tales como carbocíclicos o heterocicloalquilos opcionalmente sustituidos) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, heterocicloalquilo sustituido incluye aquellos sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

[0043] Tal como se usa en la presente, el término «alquenilo» incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término «alquenilo» incluye grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo) y grupos alquenilo ramificados. En determinadas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término «C₂-C₆» incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término «C₃-C₆» incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

[0044] Tal como se usa en la presente, el término «alquenilo opcionalmente sustituido» hace referencia a alquenilo no sustituido o alquenilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0045] Tal como se usa en la presente, el término «alquinilo» incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace triple. Por ejemplo, «alquinilo» incluye grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo) y grupos alquinilo ramificados. En determinadas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena recta, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término «C₂-C₆» incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término «C₃-C₆» incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono. Tal como se usa en la presente, se pretende que «enlazador de alquenileno C₂-C₆» o «enlazador de alquinileno C₂-C₆» incluya grupos de hidrocarburos alifáticos divalentes con cadena (lineal o ramificada) C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que el enlazador alquenileno C₂-C₆ incluya grupos enlazadores alquenileno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

[0046] Tal como se usa en la presente, el término «alquinilo opcionalmente sustituido» hace referencia a alquinilo no sustituido o alquinilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinoilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0047] Otros restos opcionalmente sustituidos (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o

heteroarilo opcionalmente sustituidos) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, heterocicloalquilo sustituido incluye aquellos sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

5 **[0048]** Tal como se usa en la presente, el término «ciano» hace referencia a un radical de nitrilo (por ejemplo, -CN).

[0049] Tal como se usa en la presente, el término «cicloalquilo», «carbocíclico» o «carbociclilo» hace referencia a un sistema monocíclico o policíclico de hidrocarburos saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos fusionados, puenteados o espiro) que tiene de 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀, o C₃-C₈). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y adamantilo.

[0050] Tal como se usa en la presente, el término «heterocicloalquilo» hace referencia a un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros (anillos fusionados, puenteados o espiro), o tricíclico de 11-14 miembros (anillos fusionados, puenteados o espiro) con uno o más heteroátomos en el anillo (tales como O, N, S, P, o Se), por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos en el anillo, o por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 heteroátomos en el anillo, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, a menos que se indique de otro modo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, entre otros, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofurano, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazolilo, 3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 4, 5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-metil-2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-metil-2-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-azaespiro[4,5]decanilo, 2-metil-2-azaespiro[4,5]decanilo, 2-oxa-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-azaespiro[3,4]octanilo 6-ilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, y similares. En el caso de heterocicloalquilo multicíclico, solo uno de los anillos del heterocicloalquilo debe ser no aromático (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazolilo).

[0051] Tal como se usa en la presente, el término «heterocicloalquilo opcionalmente sustituido» hace referencia a heterocicloalquilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

[0052] Tal como se usa en la presente, el término «hidroxi» o «hidroxilo» incluye grupos con un -OH u -O⁻.

[0053] Tal como se usa en la presente, el término «halo» o «halógeno» hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0054] El término «haloalquilo» o «haloalcoxi» hace referencia a un resto alquilo o alk- del alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0055] Tal como se usa en la presente, el término «alcoxi» o «alcoxilo» incluye grupos alquilo sustituidos y no sustituidos enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, de modo no taxativo, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, de modo no taxativo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

[0056] A menos que se defina específicamente de otro modo, el término «arilo» hace referencia a grupos hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 3 anillos aromáticos, que incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un único punto

(por ejemplo, bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes incluyen, de modo no taxativo, -H, -halógeno, -O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), -O-alquenilo (C_2-C_6), -O-alquinilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -OH, -OP(O)(OH)₂,
 5 -OC(O)alquilo (C_1-C_6), -C(O)alquilo (C_1-C_6), -OC(O)Oalquilo (C_1-C_6), NH₂, NH(alquilo (C_1-C_6)), N(alquilo (C_1-C_6))₂, -S(O)₂-alquilo (C_1-C_6), -S(O)NHalquilo (C_1-C_6), y -S(O)N(alquilo (C_1-C_6))₂. Los propios sustituyentes también pueden estar opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos o más anillos fusionados, los grupos arilo definidos en la presente pueden tener un anillo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo aromático completamente insaturado.

10 Los ejemplos de sistemas de anillos de estos grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoanulenilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulenilo, y similares.

[0057] A menos que se defina específicamente de otro modo, «heteroarilo» significa un radical aromático monovalente monocíclico o policíclico de 5 a 24 átomos en el anillo, que contiene uno o
 15 más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, S, P, Se o B, los átomos restantes del anillo son C. Heteroarilo, tal como se define en la presente, también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona de N, O, S, P, Se o B. Heteroarilo, tal como se define en la presente, también significa un grupo heteroaromático tricíclico que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, S, P, Se o B. El radical aromático está
 20 opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolinilo, benzopirano, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1λ²-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d] tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4] tiazinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo
 30 [1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo,

benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo [1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, y derivados de estos. Además, cuando contienen dos o más anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente pueden tener uno o más anillos saturados o parcialmente insaturados fusionados con un anillo aromático completamente insaturado, por ejemplo, un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, P, Se o B, o un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 nitrógenos, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado incluye de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, P, Se o B, y está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En sistemas de anillos heteroarilo que contienen más de dos anillos fusionados, un anillo saturado o parcialmente insaturado puede estar fusionado, además, con un anillo saturado o parcialmente insaturado descrito en la presente. Los ejemplos de sistemas de anillos de estos grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H--isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranonilo, indolinilo, oxindolilo, indolilo, 1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-onilo, 7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 8H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[b]pirazolo[4,3-e]piridinilo, 7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizina, pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-onli, 3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-onilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, o benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-olilo.

[0058] El anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo puede sustituirse en una o más posiciones del anillo (por ejemplo el carbono que forma el anillo o heteroátomo tal como N) con dichos sustituyentes, tal como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden fusionarse o puentearse con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxifenilo tal como benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo).

[0059] Tal como se usan en la presente, las expresiones «uno o más de A, B, o C», «uno o más A, B, o C», «uno o más de A, B, y C», «uno o más A, B, y C», «se selecciona del grupo que consiste en A, B, y C», «se selecciona de A, B y C», y similares, se usan de forma indistinta y todos hacen

referencia a una selección de un grupo que consiste en A, B, y/o C, es decir, uno o más A, uno o más B, uno o más C, o cualquier combinación de estos, a menos que se indique de otro modo.

[0060] Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo.

- 5 Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por el cual dicho sustituyente se enlaza al resto del compuesto de cierta fórmula, entonces dicho sustituyente puede enlazarse a través de cualquier átomo en dicha fórmula. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

- 10 **[0061]** Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R, y R, en cada aparición, se selecciona independientemente de la definición de R. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables también son permisibles, pero solo si dichas
- 15 combinaciones dan como resultado compuestos estables.

- [0062]** Se entenderá que la presente descripción proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente. La presente descripción también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente descripción de acuerdo con los siguientes esquemas, así como los que se muestran en los
- 20 Ejemplos.

- [0063]** Se entenderá que, a lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes mencionados. De manera similar, cuando se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de
- 25 proceso específicas, los procesos también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, las etapas del proceso mencionadas. Además, se comprenderá que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones no es importante siempre y cuando la invención siga siendo realizable. Además, pueden llevarse a cabo dos o más etapas o acciones de manera simultánea.

- [0064]** Se entenderá que los procesos sintéticos de la descripción pueden tolerar una amplia
- 30 variedad de grupos funcionales, por lo tanto, pueden usarse varios materiales de partida sustituidos. Generalmente, los procesos proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso global, aunque puede ser conveniente que, en determinados casos, el compuesto se convierta, además, en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- [0065]** Se entenderá que los compuestos de la presente descripción pueden prepararse de diversas
- 35 formas mediante el uso de materiales de partida disponibles en el mercado, compuestos conocidos

en la bibliografía, o a partir de intermedios preparados fácilmente, mediante el empleo de métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica o que serán evidentes para el experto en la técnica en virtud de las indicaciones de la presente. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la bibliografía científica pertinente o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limitan a una o varias fuentes, los textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5.^a edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), que se incorporan a la presente mediante referencia, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de la síntesis orgánica, conocidos por los expertos en la técnica.

[0066] Un experto en la técnica entenderá que, durante las secuencias de reacción y esquemas sintéticos descritos en la presente, puede cambiarse el orden de determinadas etapas, tal como la introducción y eliminación de grupos protectores. Un experto en la técnica reconocerá que determinados grupos pueden requerir protección de las condiciones de reacción mediante el uso de grupos protectores. También pueden usarse grupos protectores para diferenciar grupos funcionales similares en moléculas. Una lista de grupos protectores y la forma de introducir y eliminar estos grupos se encuentra en Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999.

[0067] Se entenderá que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento o prevención incluye el uso de los compuestos para proporcionar dicho tratamiento o prevención, tal como se describe en la presente. Además, se entenderá que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento o prevención incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar o prevenir dicha afección. El tratamiento o la prevención incluye el tratamiento o la prevención de animales humanos o no humanos, que incluyen roedores y otros modelos de enfermedades.

[0068] Se entenderá que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para proporcionar dicho tratamiento, tal como se describe en la presente. Además, se entenderá que, a menos que se indique de otro modo, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar dicha afección. El tratamiento incluye el tratamiento de seres humanos o animales no humanos, incluidos roedores y otros modelos de enfermedades. Tal como se usa en la

presente, el término «sujeto» es intercambiable con el término «sujeto que lo necesita», los cuales hacen referencia a un sujeto que tiene una enfermedad o que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Un «sujeto» incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, un ser humano o mamífero no humano adecuado, tal como primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o cerdo. En una modalidad, el mamífero es un ser humano. Un sujeto que lo necesita puede ser uno que haya sido previamente diagnosticado o identificado con una enfermedad o un trastorno que se describe en la presente. Un sujeto que lo necesita también puede ser alguien que padezca una enfermedad o un trastorno que se describe en la presente. De manera alternativa, un sujeto que lo necesita puede ser uno que tiene un mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad o trastorno en relación con la población en general (es decir, un sujeto que está predispuesto a desarrollar dicho trastorno en relación con la población en general). Un sujeto que lo necesita puede tener una enfermedad o un trastorno refractario o resistente que se describe en la presente (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno que se describe en la presente que no responde o aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al inicio del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió y fracasó con todas las terapias eficaces conocidas para una enfermedad o un trastorno que se describe en la presente. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió al menos una terapia previa.

[0069] Tal como se usa en la presente, el término «que trata» o "tratar" describe el control y la atención de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término «tratar» también puede incluir el tratamiento de una célula in vitro o un modelo animal. Se apreciará que las referencias a «tratar» o «tratamiento» incluyen el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, «tratar» o «tratamiento» de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolló en un ser humano que pueda padecer o estar predispuesto a sufrir el estado, trastorno o afección, pero todavía no ha experimentado o presentado síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de esta (en caso del tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de esta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

[0070] Se entenderá que un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, puede o podría usarse también para prevenir una

enfermedad, afección o trastorno relevante, o usarse para identificar candidatos adecuados para dichos fines.

[0071] Tal como se usa en la presente, el término «que previene», «prevenir» o «proteger contra» describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de tal enfermedad, afección o trastorno.

[0072] Se entenderá que un experto en la técnica puede hacer referencia a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en la presente o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et ál., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et ál., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3.^a edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan et ál., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et ál., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et ál., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18.^a edición (1990). También se puede hacer referencia a estos textos al realizar o utilizar un aspecto de la descripción.

[0073] Se entenderá que la presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto descrito en la presente en combinación con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0074] Tal como se usa en la presente, una «composición farmacéutica» es una formulación que contiene los compuestos de la presente descripción en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición farmacéutica se encuentra a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan diversas vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta descripción incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una modalidad, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor que se requiera.

[0075] Tal como se usa en la presente, el término «farmacéuticamente aceptable» hace referencia

a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que, dentro del alcance el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

5 **[0076]** Tal como se usa en la presente, el término «excipiente farmacéuticamente aceptable» significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica ni inconveniente de forma biológica ni de otro modo, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario y uso farmacéutico humano. Un «excipiente farmacéuticamente aceptable», tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como
10 más de uno de tales excipientes.

[0077] Se entenderá que una composición farmacéutica de la descripción se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, ingestión), inhalación, transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones usadas
15 para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos, antioxidantes tal como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tal como ácido etilenodiaminatetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o
20 fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad, tal como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede colocarse en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

[0078] Se entenderá que un compuesto o composición farmacéutica de la descripción puede administrarse a un sujeto en muchos de los métodos conocidos que se utilizan actualmente para el
25 tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede inyectarse en el torrente sanguíneo o en las cavidades corporales o tomarse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para causar efectos secundarios inaceptables. El estado de la enfermedad (por
30 ejemplo, una enfermedad o un trastorno que se describe en la presente) y la salud del paciente deben controlarse de cerca, preferentemente, durante un período razonable después del tratamiento.

[0079] Tal como se usa en la presente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad
35 o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede

detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y el agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para su administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina dentro de la habilidad y el criterio del médico.

[0080] Se entenderá que, para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente, ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede utilizarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados.

A continuación, dicha información puede utilizarse para determinar dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y LD_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación LD_{50}/ED_{50} . Se desean composiciones farmacéuticas que presentan grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

[0081] La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de administración, las combinaciones de fármacos, las reacciones sensibles y la tolerancia/respuesta a la terapia.

[0082] Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente descripción pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, captación o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

[0083] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua

bacteriostática, Cremofor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida en la medida en que exista la posibilidad de colocarla en una jeringa fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de estos. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, se preferirá incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede lograrse mediante la inclusión en la composición de un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0084] Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguida de esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución estéril previamente filtrada de este.

[0085] En general, las composiciones orales incluyen un diluyente inerte o un portador comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o en comprimidos. A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador fluido para utilizar como enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador fluido se aplica oralmente y se utiliza como enjuague y se expectora o se traga. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, las pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o

almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como un dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

[0086] Para la administración mediante inhalación, los compuestos se administran en forma de un atomizador en aerosol de un recipiente presurizado o dispensador que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

[0087] La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes adecuados para permear la barrera. En general, dichos penetrantes son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de atomizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas, tal como se conoce generalmente en la técnica.

[0088] Los compuestos activos pueden prepararse con portadores farmacéuticamente aceptables que protegen el compuesto de la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4,522,811.

[0089] Resulta especialmente beneficioso formular las composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Tal como se usa en la presente, la forma de dosificación unitaria hace referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo que se calcula que producirá el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosificación unitarias de la descripción se estipula mediante, y depende directamente de, las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se desea alcanzar.

[0090] En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la descripción varían dependiendo del agente, la edad, el peso y la

condición clínica del paciente receptor, y la experiencia y el juicio del médico o profesional de la salud que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada. En general, la dosis debe ser suficiente para provocar una ralentización, y preferentemente, una regresión, de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se describe en la presente, y también preferentemente, para provocar la regresión completa de la enfermedad o el trastorno. Las dosificaciones pueden variar de alrededor de 0,01 mg/kg por día a alrededor de 5000 mg/kg por día. Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. La mejora en la supervivencia y el crecimiento indica regresión. Tal como se usa en la presente, el término «forma de dosificación eficaz» hace referencia a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

[0091] Se entenderá que las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones de administración.

[0092] Se entenderá que, para que los compuestos de la presente descripción sean capaces, además, de formar sales, todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la descripción reivindicada.

[0093] Tal como se usa en la presente, el término «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a derivados de los compuestos de la presente descripción, en donde el compuesto original se modifica al preparar sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, de modo no taxativo, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y los ácidos de amina que se presentan comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

[0094] En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de dietilamina, una sal de colina, una sal

de meglumina, una sal de benzatina, una sal de trometamina, una sal de amonio, una sal de arginina, o una sal de lisina.

5 **[0095]** Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido mucónico, y similares. La presente descripción también abarca las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion
10 de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. En la forma de sal, se entiende que la relación del compuesto con respecto al catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier relación distinta de 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2, o 1:3.

15 **[0096]** Se entenderá que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos), tal como se definen en la presente, de la misma sal.

[0097] Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una modalidad, el
20 compuesto se administra por vía oral. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

[0098] El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente, la gravedad de la afección que se desea tratar, la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal de este que se emplea. Un médico o
25 veterinario experto en la técnica puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la afección. Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para contrarrestar o detener el avance de la afección.

30 **[0099]** Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la descripción pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.^a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una modalidad, los compuestos descritos en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los
35 portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes

y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en la presente.

[0100] Todos los porcentajes y relaciones que se usan en la presente, a menos que se indique de otro modo, son en peso. Otras características y ventajas de la presente descripción son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente descripción. Los ejemplos no limitan la descripción reivindicada. Basándose en la presente descripción, el experto en la técnica puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente descripción.

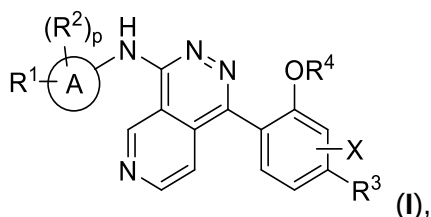
[0101] En los esquemas sintéticos descritos en la presente, los compuestos pueden dibujarse con una configuración particular por simplicidad. No deben interpretarse que dichas configuraciones particulares limitan la descripción a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero dado puede tener un mayor nivel de actividad que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

[0102] Todas las publicaciones y documentos de patentes citadas en la presente se incorporan a la presente mediante referencia como si cada publicación o documento se indicara específica e individualmente como incorporado a la presente mediante referencia. No se pretende que la cita de publicaciones y documentos de patentes sea una admisión de que cualquiera de estos es técnica previa pertinente, ni constituye ninguna admisión en cuanto al contenido o la fecha de estos. Una vez que se ha descrito la invención a modo de descripción escrita, los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede llevarse a la práctica en una variedad de modalidades, y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación tienen fines ilustrativos y no restrictivos de las reivindicaciones que siguen.

[0103] Tal como se usa en la presente, la expresión «compuesto de la descripción» hace referencia a aquellos compuestos que se describen en la presente, de forma genérica y específica.

Compuestos de la presente descripción

[0104] En un aspecto, la presente descripción proporciona, entre otros, un compuesto con la Fórmula (I):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo;

5 R^1 es halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ;

R^2 es halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros;

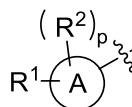
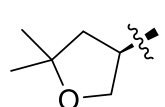
R^3 es -OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ;

10 X es H, -OH, halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquilo C_1-C_6)₂, o alquilo C_1-C_6 ; y

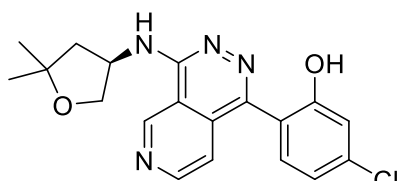
R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , o -C(O)(alquilo C_1-C_6); y

p es 0 o 1,

en donde cada caso de alquilo, alk- o carbocíclico se sustituye independientemente con 0, 1, 2 o 3

átomos de halógeno; y cuando R^3 es Cl,  no es .

15 **[0105]** En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) no es



, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0106] En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (I), en donde p es 1; R^1 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ; y R^2 es alquilo C_1-C_6 .

20 **[0107]** En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo. En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende un átomo de O en el anillo.

[0108] En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros, en donde el
25 heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo. En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende un átomo de O en el anillo.

[0109] En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros, en donde el
heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo. En algunas modalidades, A es
30 un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende un

átomo de O en el anillo.

[0110] En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo. En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 7 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende un

5 átomo de O en el anillo.

[0111] En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo. En algunas modalidades, A es un heterocicloalquilo monocíclico de 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende un

átomo de O en el anillo.

10 **[0112]** En algunas modalidades, p es 0 o 1.

[0113] En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1.

[0114] En algunas modalidades, R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, en donde el alquilo o alcoxi se sustituye independientemente con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.

[0115] En algunas modalidades, R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, en donde el alquilo o

15 alcoxi se sustituye con 1, 2, o 3 átomos de halógeno.

[0116] En algunas modalidades, R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆.

[0117] En algunas modalidades, R¹ es halógeno.

[0118] En algunas modalidades, R¹ es F, Cl, Br o I.

[0119] En algunas modalidades, R¹ es F. En algunas modalidades, R¹ es Cl. En algunas

20 modalidades, R¹ es Br. En algunas modalidades, R¹ es I.

[0120] En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0121] En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0122] En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆.

[0123] En algunas modalidades, R¹ es metilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas

25 modalidades, R¹ es etilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es propilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es butilo sustituido con 0, 1, 2, o

3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es pentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas

modalidades, R¹ es hexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, cada R¹

es isopropilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es isobutilo sustituido

30 con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es isopentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es isohexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas

modalidades, R¹ es secbutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es

secpentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es sechexilo sustituido

con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R¹ es tercbutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3

35 halógenos.

[0124] En algunas modalidades, R^1 es metilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es etilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es propilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es butilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es pentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es hexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, cada R^1 es isopropilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es isobutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es isopentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es isohexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es secbutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es secpentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es sechexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es tercbutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0125] En algunas modalidades, R^1 es metilo. En algunas modalidades, R^1 es etilo. En algunas modalidades, R^1 es propilo. En algunas modalidades, R^1 es butilo. En algunas modalidades, R^1 es pentilo. En algunas modalidades, R^1 es hexilo. En algunas modalidades, cada R^1 es isopropilo. En algunas modalidades, R^1 es isobutilo. En algunas modalidades, R^1 es isopentilo. En algunas modalidades, R^1 es isohexilo. En algunas modalidades, R^1 es secbutilo. En algunas modalidades, R^1 es secpentilo. En algunas modalidades, R^1 es sechexilo. En algunas modalidades, R^1 es tercbutilo.

[0126] En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_1 - C_6 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0127] En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_1 - C_6 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0128] En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_1 - C_6 .

[0129] En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_1 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_2 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_3 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_4 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_5 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_6 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0130] En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_1 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_2 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_3 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_4 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_5 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_6 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0131] En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_1 . En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_2 . En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_3 . En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_4 . En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_5 . En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C_6 .

[0132] En algunas modalidades, R^2 es halógeno o alquilo C_1 - C_6 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0133] En algunas modalidades, R^2 es halógeno o alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0134] En algunas modalidades, R^2 es halógeno o alquilo C_1-C_6 .

[0135] En algunas modalidades, R^2 es halógeno.

[0136] En algunas modalidades, R^2 es F, Cl, Br o I.

5 **[0137]** En algunas modalidades, R^2 es F. En algunas modalidades, R^2 es Cl. En algunas modalidades, R^2 es Br. En algunas modalidades, R^2 es I.

[0138] En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0139] En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0140] En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 .

10 **[0141]** En algunas modalidades, R^2 es metilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es etilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es propilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es butilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es pentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es hexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isopropilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isobutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isopentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isohexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es secbutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es secpentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es sechexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es tercbutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

15 **[0142]** En algunas modalidades, R^2 es metilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es etilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es propilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es butilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es pentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es hexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isopropilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isobutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isopentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es isohexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es secbutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es secpentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es sechexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es tercbutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

25 **[0143]** En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo. En algunas modalidades, R^2 es propilo. En algunas modalidades, R^2 es butilo. En algunas modalidades, R^2 es pentilo. En algunas modalidades, R^2 es hexilo. En algunas modalidades, R^2 es isopropilo. En algunas

modalidades, R^2 es isobutilo. En algunas modalidades, R^2 es isopentilo. En algunas modalidades, R^2 es isohexilo. En algunas modalidades, R^2 es secbutilo. En algunas modalidades, R^2 es secpentilo. En algunas modalidades, R^2 es sechexilo. En algunas modalidades, R^2 es tercbutilo.

- 5 **[0144]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros sustituido con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.
- [0145]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros sustituido con 1, 2, o 3 átomos de halógeno.
- [0146]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros.
- 10 **[0147]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros sustituido con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.
- [0148]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros sustituido con 1, 2, o 3 átomos de halógeno.
- [0149]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un
- 15 anillo carbocíclico de 3 miembros.
- [0150]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4 miembros sustituido con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.
- [0151]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4 miembros sustituido con 1, 2, o 3 átomos de halógeno.
- 20 **[0152]** En algunas modalidades, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4 miembros.
- [0153]** En algunas modalidades, p es 1, y cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades, p es 1, y cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , en donde R^1 y R^2 están unidos al mismo
- 25 átomo de carbono en el Anillo A.
- [0154]** En algunas modalidades, p es 1, y cada uno de R^1 y R^2 es metilo. En algunas modalidades, p es 1, y cada uno de R^1 y R^2 es metilo, en donde R^1 y R^2 están unidos al mismo átomo de carbono en el Anillo A.
- [0155]** En algunas modalidades, R^3 es -OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 , en donde el
- 30 alquilo o alcoxi se sustituye independientemente con 0, 1, 2, o 3 halógenos.
- [0156]** En algunas modalidades, R^3 es -OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 , en donde el alquilo o alcoxi se sustituye con 1, 2, o 3 halógenos.
- [0157]** En algunas modalidades, R^3 es -OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 .
- [0158]** En algunas modalidades, R^3 es -OH.
- 35 **[0159]** En algunas modalidades, R^3 es halógeno.

[0160] En algunas modalidades, R^3 es Br. En algunas modalidades, R^3 es Cl. En algunas modalidades, R^3 es F. En algunas modalidades, R^3 es I.

[0161] En algunas modalidades, R^3 no es halógeno.

[0162] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

5 **[0163]** En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0164] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0165] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 .

[0166] En algunas modalidades, R^3 es metilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es etilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es propilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es butilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es pentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es hexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es isopropilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es isobutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es independientemente isopentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es isohexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es secbutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es secpentilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es sechexilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es tercbutilo sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

20 **[0167]** En algunas modalidades, R^3 es metilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es etilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es propilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es butilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es pentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es hexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es isopropilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es isobutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^2 es independientemente isopentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es isohexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es secbutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es secpentilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es sechexilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es tercbutilo sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

30 **[0168]** En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^3 es etilo. En algunas modalidades, R^3 es propilo. En algunas modalidades, R^3 es butilo. En algunas modalidades, R^3 es pentilo. En algunas modalidades, R^3 es hexilo. En algunas modalidades, R^3 es isopropilo. En algunas modalidades, R^3 es isobutilo. En algunas modalidades, R^2 es independientemente isopentilo. En

algunas modalidades, R^3 es isohexilo. En algunas modalidades, R^3 es secbutilo. En algunas modalidades, R^3 es secpentilo. En algunas modalidades, R^3 es sechexilo. En algunas modalidades, R^3 es tercbutilo.

[0169] En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_1-C_6 sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

5 **[0170]** En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0171] En algunas modalidades, R^3 es alcoxi C_1-C_6 .

[0172] En algunas modalidades, R^3 es metoxi sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es etoxi sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es propoxi sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es butoxi sustituido con

10 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es pentoxi sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es hexoxi sustituido con 0, 1, 2, o 3 halógenos.

[0173] En algunas modalidades, R^3 es metoxi sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es etoxi sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es propoxi sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es butoxi sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es pentoxi sustituido con 1, 2, o 3 halógenos. En algunas modalidades, R^3 es hexoxi sustituido con 1, 2, o 3 halógenos.

[0174] En algunas modalidades, R^3 es metoxi. En algunas modalidades, R^3 es etoxi. En algunas modalidades, R^3 es propoxi. En algunas modalidades, R^3 es butoxi. En algunas modalidades, R^3 es pentoxi. En algunas modalidades, R^3 es hexoxi.

20 **[0175]** En algunas modalidades, R^3 es Cl, metilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-OCHF_2$.

[0176] En algunas modalidades, R^3 es $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-OCHF_2$.

[0177] En algunas modalidades, R^3 es $-CF_3$. En algunas modalidades, R^3 es $-CHF_2$. En algunas modalidades, R^3 es $-OCHF_2$.

[0178] En algunas modalidades, X es H, -OH, halógeno, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$.

[0179] En algunas modalidades, X es -OH, halógeno, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$.

[0180] En algunas modalidades, X es H.

[0181] En algunas modalidades, X es halógeno.

30 **[0182]** En algunas modalidades, X es Br, Cl, F, o I.

[0183] En algunas modalidades, X es Br. En algunas modalidades, X es Cl. En algunas modalidades, X es F. En algunas modalidades, X es I.

[0184] En algunas modalidades, X es -OH.

[0185] En algunas modalidades, X es $-NH_2$. En algunas modalidades, X es $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

35 **[0186]** En algunas modalidades, X es $-NH(\text{alquilo } C_1)$. En algunas modalidades, X es $-NH(\text{alquilo } C_2)$.

C₂). En algunas modalidades, X es -NH(alquilo C₃). En algunas modalidades, X es -NH(alquilo C₄). En algunas modalidades, X es -NH(alquilo C₅). En algunas modalidades, X es -NH(alquilo C₆).

[0187] En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₁-C₆)₂.

[0188] En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₁)₂. En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₂)₂.

5 En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₃)₂. En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₄)₂. En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₅)₂. En algunas modalidades, X es -N(alquilo C₆)₂.

[0189] En algunas modalidades, X es alquilo C₁-C₆.

[0190] En algunas modalidades, X es metilo. En algunas modalidades, X es etilo. En algunas modalidades, X es propilo. En algunas modalidades, X es butilo. En algunas modalidades, X es pentilo. En algunas modalidades, X es hexilo. En algunas modalidades, cada X es isopropilo. En algunas modalidades, X es isobutilo. En algunas modalidades, X es isopentilo. En algunas modalidades, X es isohexilo. En algunas modalidades, X es secbutilo. En algunas modalidades, X es secpentilo. En algunas modalidades, X es sechexilo. En algunas modalidades, X es tercbutilo.

[0191] En algunas modalidades, X es Ho F.

15 **[0192]** En algunas modalidades, R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, o -C(O)(alquilo C₁-C₆).

[0193] En algunas modalidades, R⁴ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, o -C(O)(alquilo C₁-C₆).

[0194] En algunas modalidades, R⁴ es H.

20 **[0195]** En algunas modalidades, R⁴ es alquilo C₁-C₆.

[0196] En algunas modalidades, R⁴ es metilo. En algunas modalidades, R⁴ es etilo. En algunas modalidades, R⁴ es propilo. En algunas modalidades, R⁴ es butilo. En algunas modalidades, R⁴ es pentilo. En algunas modalidades, R⁴ es hexilo. En algunas modalidades, cada R⁴ es isopropilo. En algunas modalidades, R⁴ es isobutilo. En algunas modalidades, R⁴ es isopentilo. En algunas modalidades, R⁴ es isohexilo. En algunas modalidades, R⁴ es secbutilo. En algunas modalidades, R⁴ es secpentilo. En algunas modalidades, R⁴ es sechexilo. En algunas modalidades, R⁴ es tercbutilo.

[0197] En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₁-C₆).

[0198] En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₁). En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₂). En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₃). En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₄). En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₅). En algunas modalidades, R⁴ es -C(O)(alquilo C₆).

[0199] En algunas modalidades, cada caso de alquilo, alk-, o carbocíclico se sustituye independientemente con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.

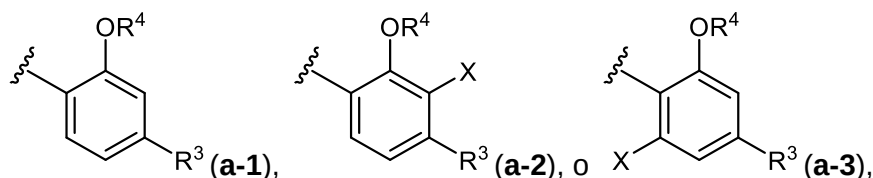
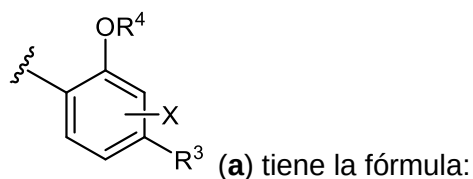
35 **[0200]** En algunas modalidades, cada caso de alquilo se sustituye con 0, 1, 2, o 3 átomos de

halógeno.

[0201] En algunas modalidades, cada caso de alk- se sustituye con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.

[0202] En algunas modalidades, cada caso de carbocíclico se sustituye independientemente con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno.

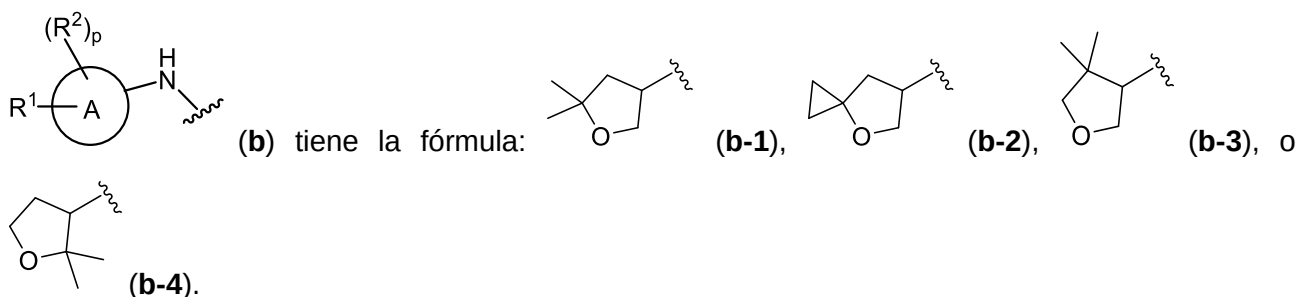
5 **[0203]** En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a):



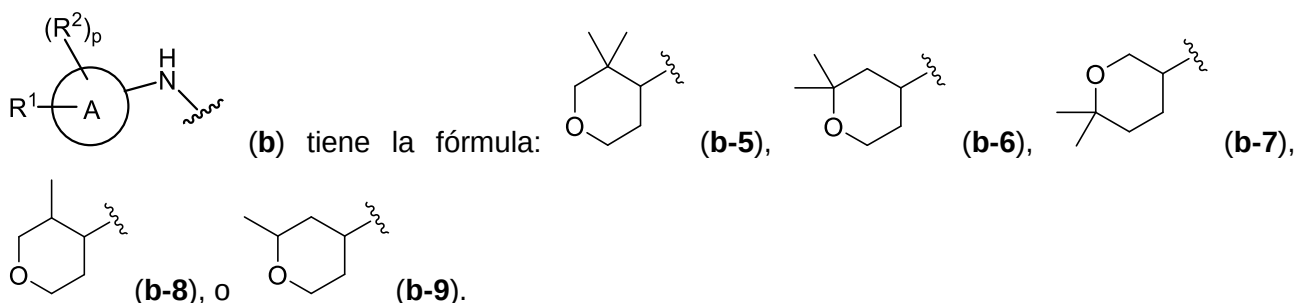
en donde X es halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, o -OCHF₂.

10

[0204] En determinadas modalidades, el sistema de anillo amina con la fórmula (b):

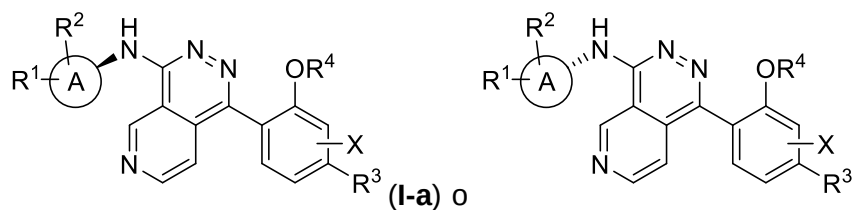


[0205] En determinadas modalidades, el sistema de anillo amina con la fórmula:



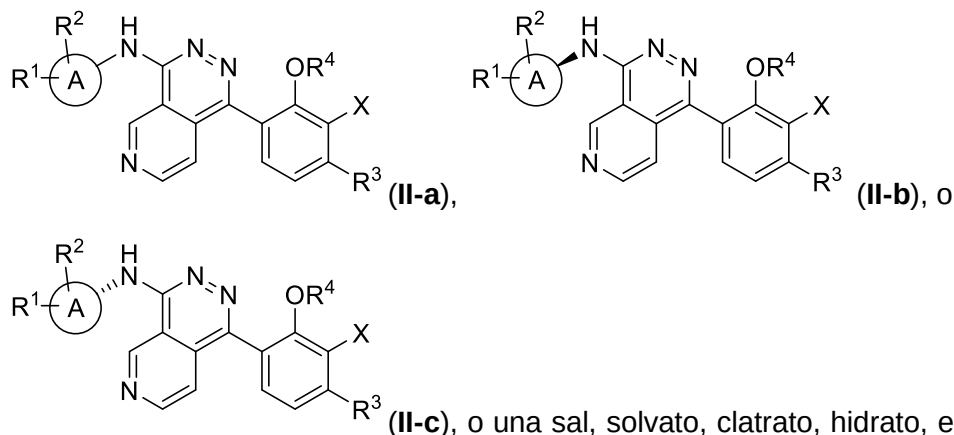
15

[0206] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (I-a) o (I-b):



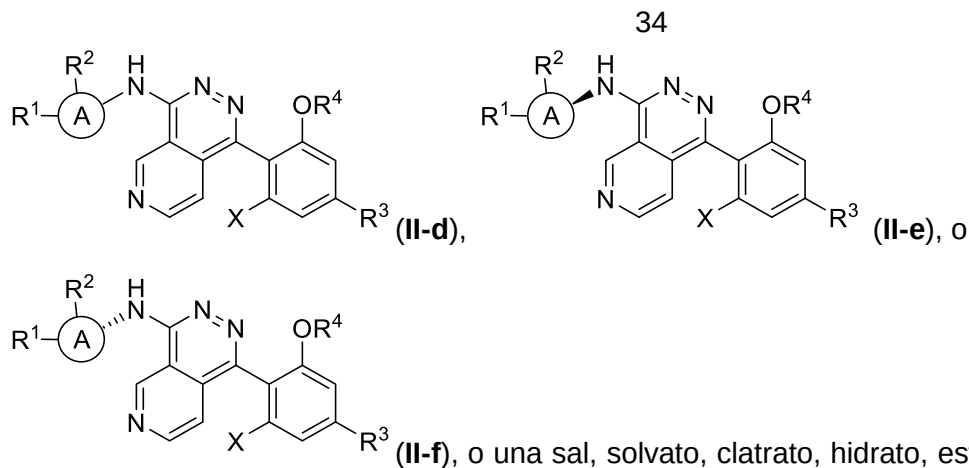
hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, el sistema de anillo amina con la fórmula (b) tiene la fórmula (b-1). En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

[0207] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II-a), (II-b), o (II-c):



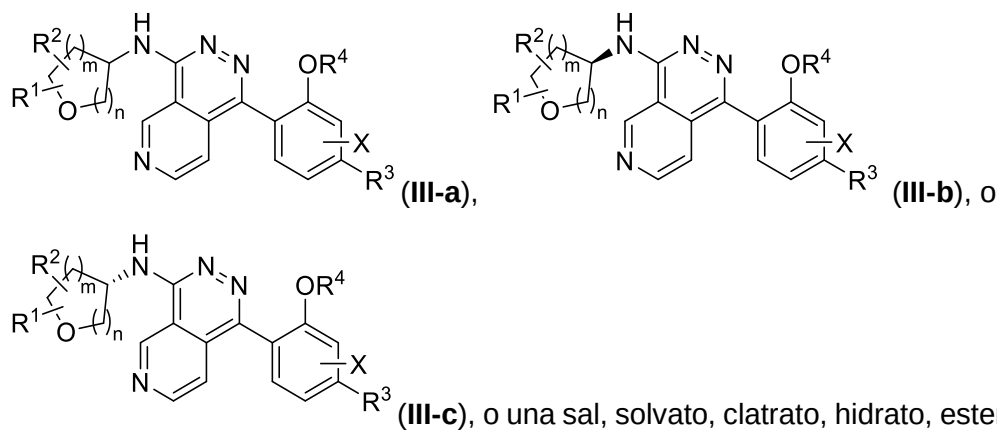
compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, X es halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, el sistema de anillo amina con la fórmula (b) tiene la fórmula (b-1). En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

[0208] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II-d), (II-e), o (II-f):



- compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, X es halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, el sistema de anillo amina con la fórmula (b) tiene la fórmula (b-1). En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

[0209] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (III-a), (III-b), o (III-c):



- compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es un número entero de 0 a 2 y n es un número entero de 1 a 2.

[0210] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), m es 0, 1, o 2.

[0211] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), m es 1 o 2.

- [0212]** En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2.

[0213] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), n es 0, 1, o 2.

[0214] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), n es 1 o 2.

[0215] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

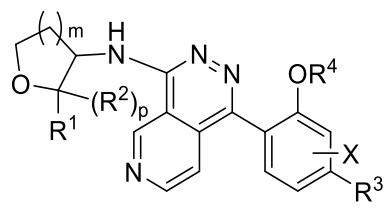
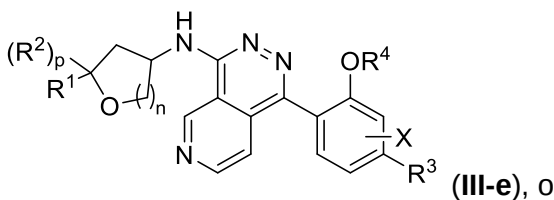
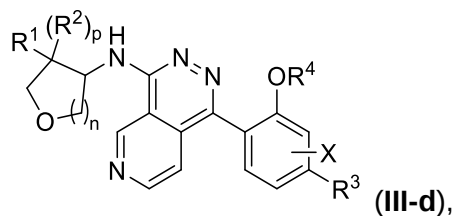
[0216] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), cuando uno de m y n es 0, el otro de m y n es 1 o 2.

[0217] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), cuando uno de m y n es 0, el otro de m y n es 1.

[0218] En algunas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), cuando uno de m y n es 0, el otro de m y n es 2.

[0219] En determinadas modalidades de las Fórmulas (III-a), (III-b), o (III-c), el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

[0220] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (III-d), (III-e), o (III-f):

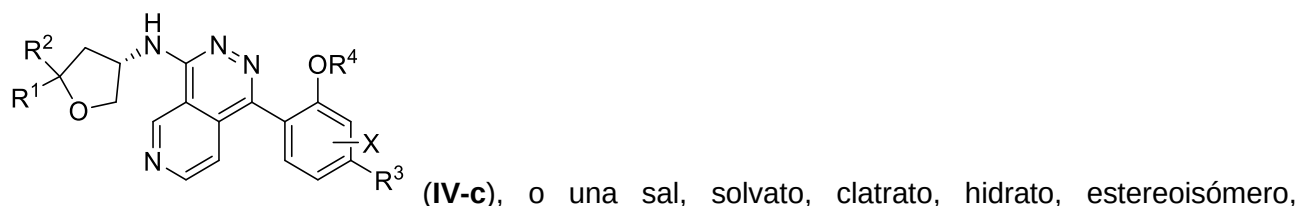
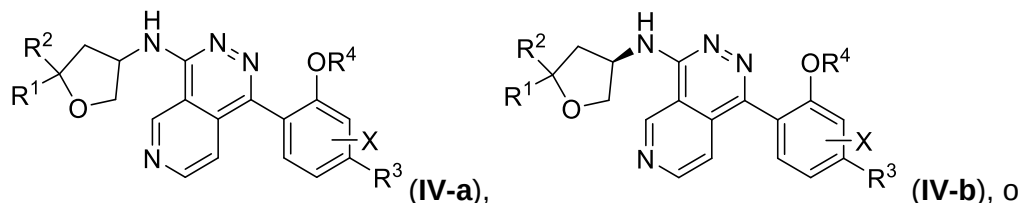


compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es un número entero de 0 a 2 y n es un número entero de 1 a 2.

[0221] En determinadas modalidades de las Fórmulas (III-d), (III-e), o (III-f), el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -

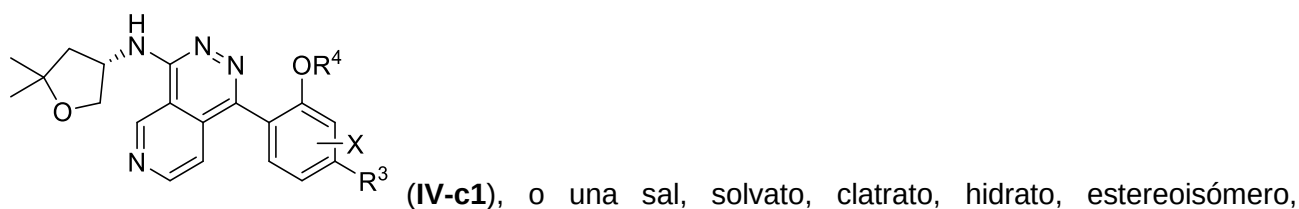
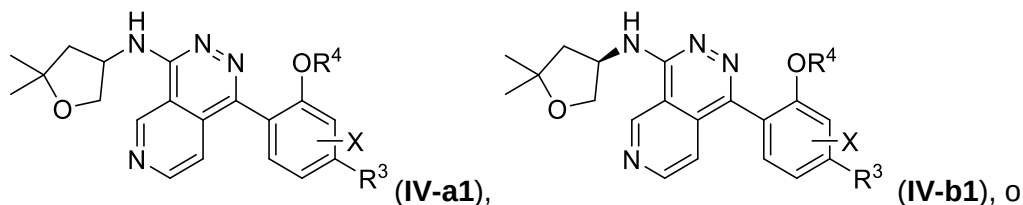
CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃ (cuando p = 1). En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² está ausente (cuando p = 0).

[0222] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IV-a), (IV-b), o (IV-c):



tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

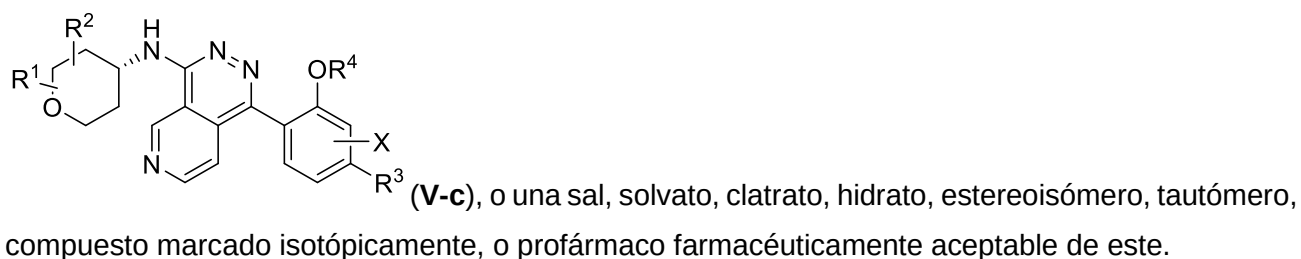
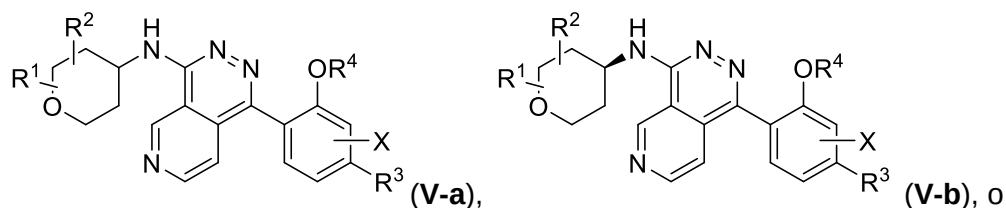
[0223] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IV-a1), (IV-b1), o (IV-c1):



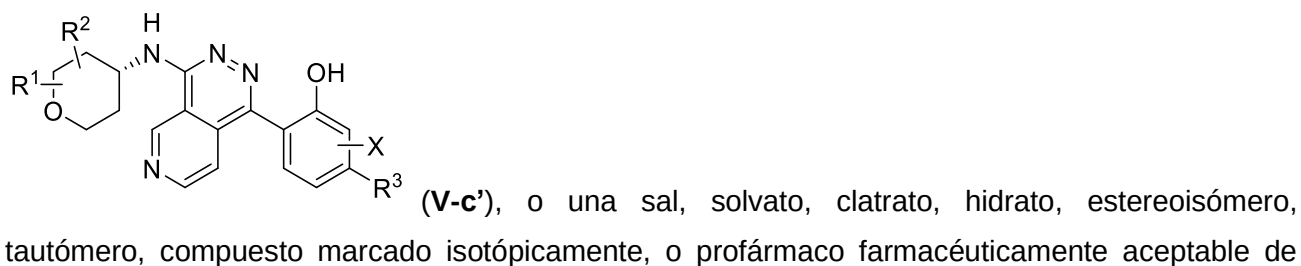
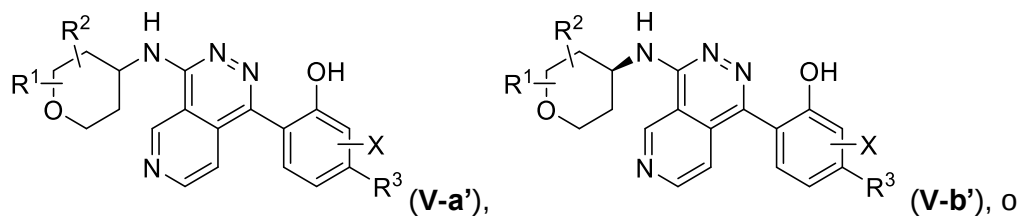
tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -

CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃.

- 5 **[0224]** En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (V-a), (V-b), o (V-c):



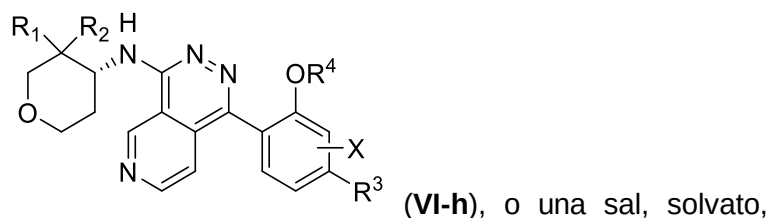
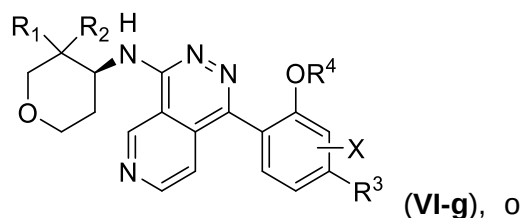
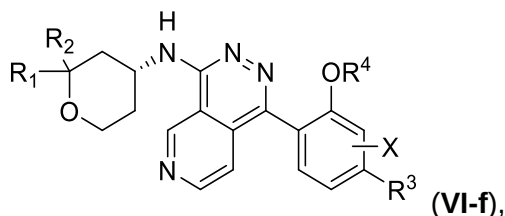
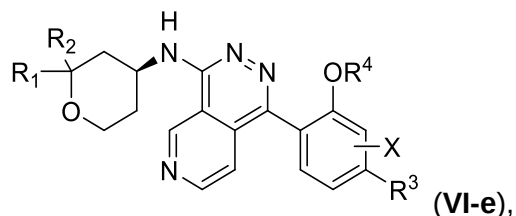
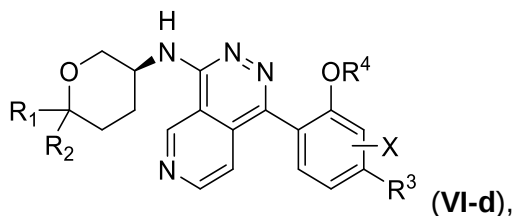
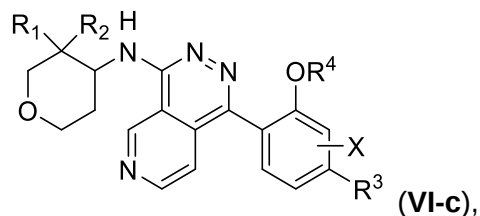
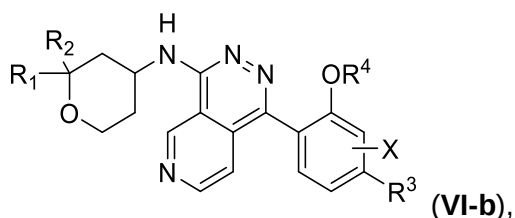
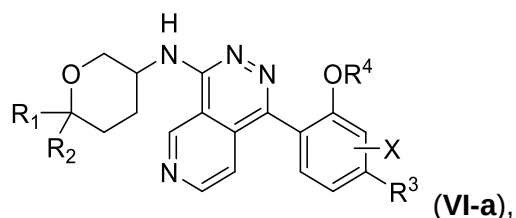
- 10 **[0225]** En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (V-a'), (V-b'), o (V-c'):



- 15 En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

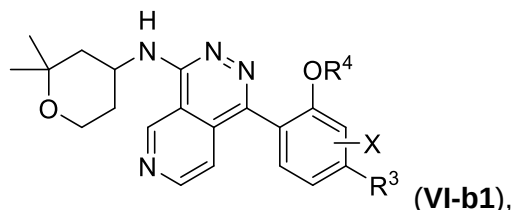
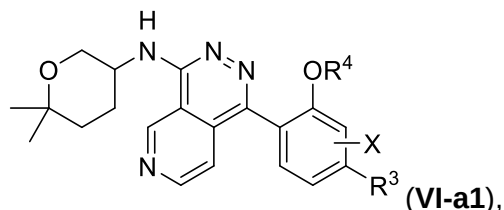
- 20 **[0226]** En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (VI-a), (VI-b), (VI-

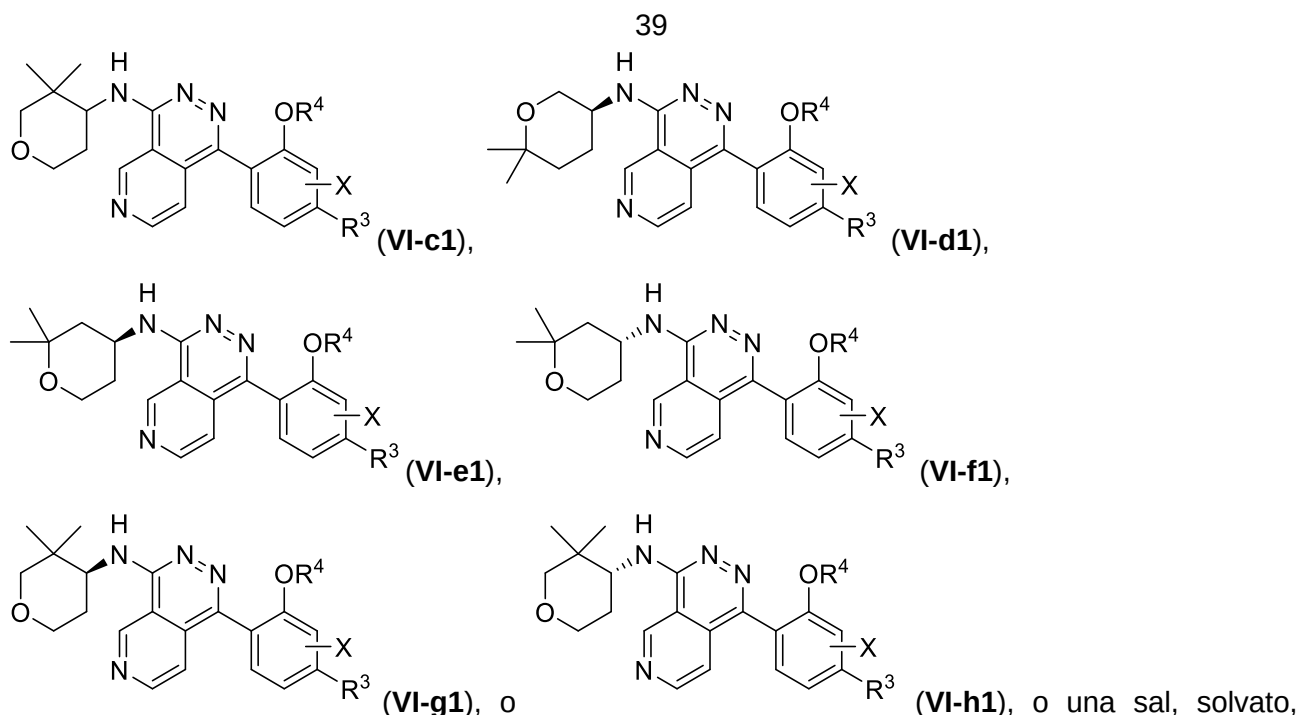
c), (VI-d), (VI-e), (VI-f), (VI-g), o (VI-h):



clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃. En determinadas modalidades, R¹ es -CH₃ y R² es -CH₃.

[0227] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) tiene la Fórmula (VI-a1), (VI-b1), (VI-c1), (VI-d1), (VI-e1), (VI-f1), (VI-g1), o (VI-h1):





clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco
 5 farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el sistema de anillo fenilo con la fórmula (a) tiene la fórmula (a-1), (a-2), o (a-3), en donde X es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -H, -F, -Cl, o -CH₃. En determinadas modalidades, R⁴ es hidrógeno. En determinadas modalidades, R³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo, -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, por ejemplo,
 10 -CHF₂, -CF₃, -CH₃, u -OCHF₂. En determinadas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, -CHF₂, -CF₃, o -CH₃.

[0228] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

15 **[0229]** En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0230] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o un solvato de este.

[0231] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla
 20 1, o un clatrato de este.

[0232] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o un hidrato de este.

[0233] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o un estereoisómero de este.

[0234] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o un tautómero de este.

[0235] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o un compuesto marcado isotópicamente de este.

5 **[0236]** En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1, o un profármaco de este.

[0237] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 1 La estereoquímica que se ha asignado de forma arbitraria se indica con un asterisco (*).

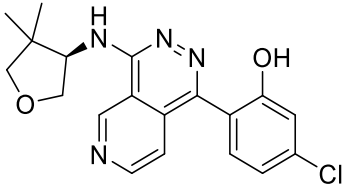
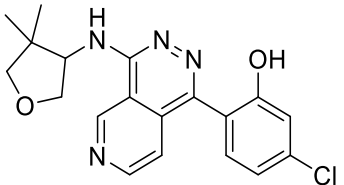
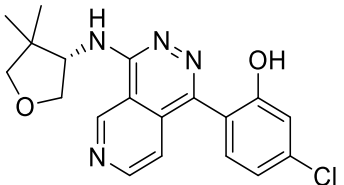
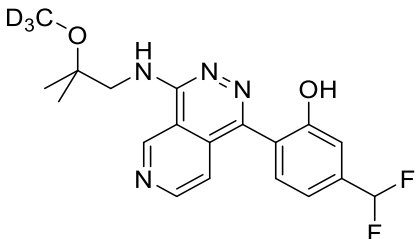
Tabla 1.	
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
1*	 (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
1A	 5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
1B*	 (S)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
2	 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-

Tabla 1.

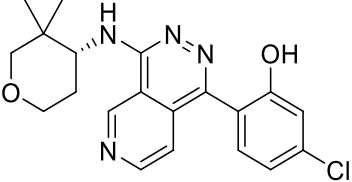
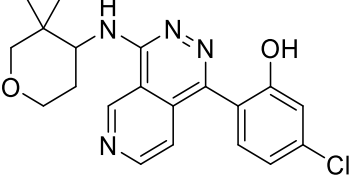
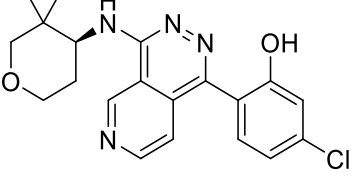
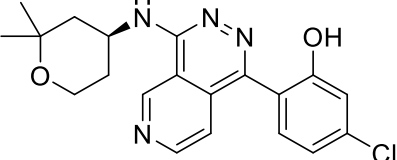
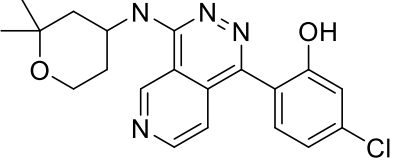
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
	metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
3B*	 (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
3A	 5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
3*	 (S)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
4*	 (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
4A	 5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

Tabla 1.

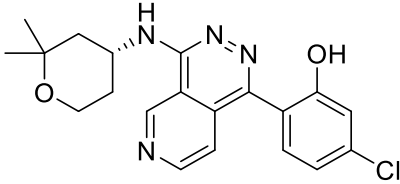
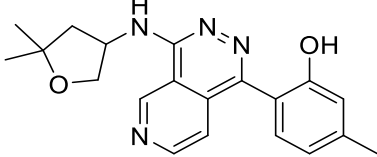
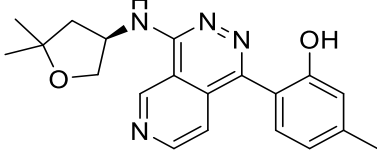
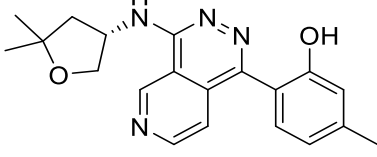
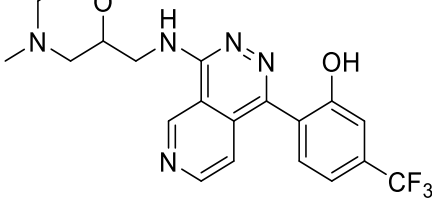
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
4B*	 (R)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
5A	 2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
5	 (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
5B	 (S)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
6A	 2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol

Tabla 1.

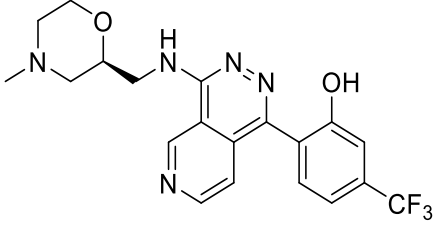
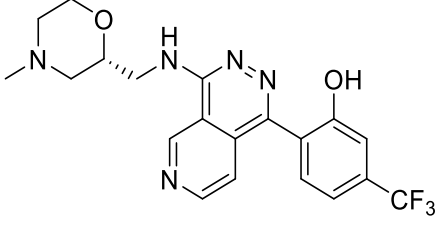
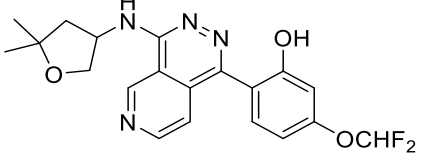
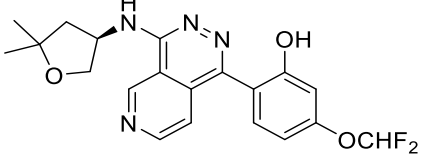
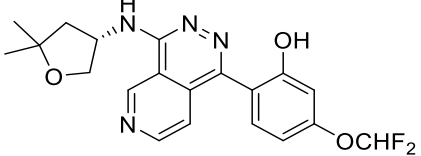
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
6*	 (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
6B*	 (R)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
9A	 5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
9B*	 (R)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
9*	 (S)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

Tabla 1.

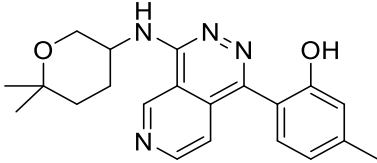
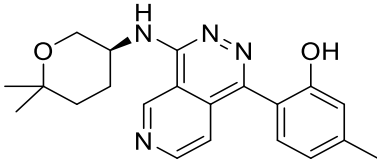
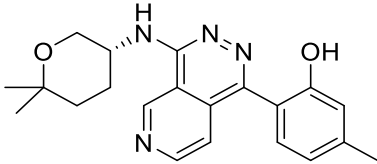
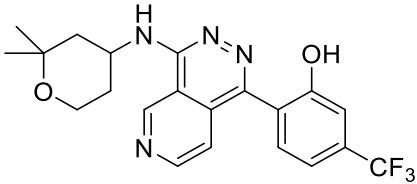
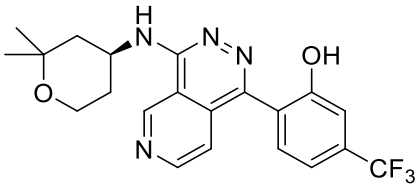
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
10A	 2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
10*	 (S)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
10B*	 (R)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
11A	 2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(triflurometil)fenol
11*	 (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol

Tabla 1.

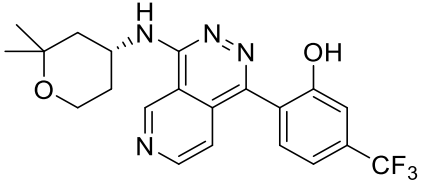
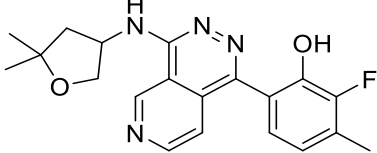
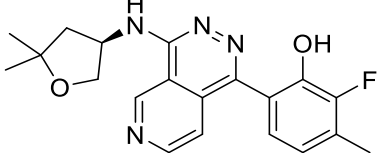
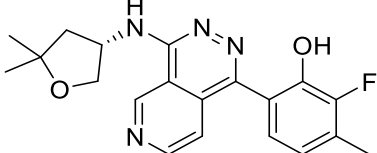
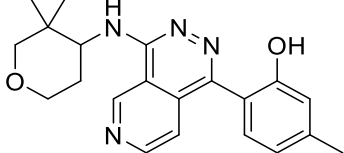
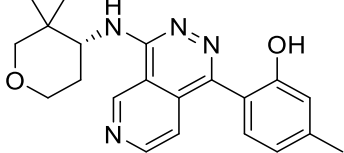
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
11B*	 (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
12A	 6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol
12*	 (R)-6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol
12B*	 (S)-6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol
13A	 2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
13B*	

Tabla 1.

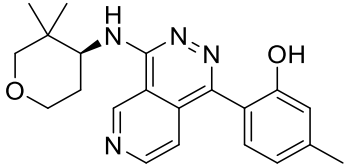
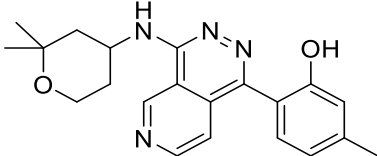
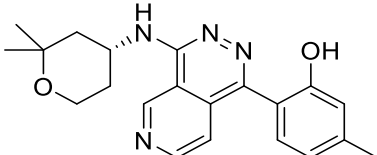
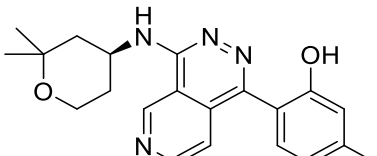
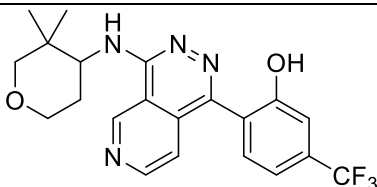
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
	(R)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
13*	 (S)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
14A	 2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
14B*	 (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
14*	 (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol
15A	 2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol

Tabla 1.

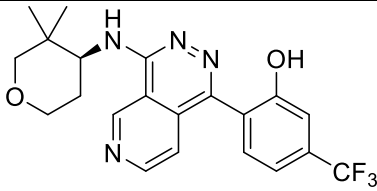
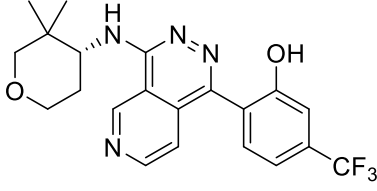
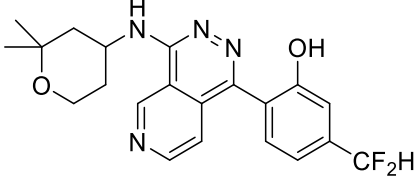
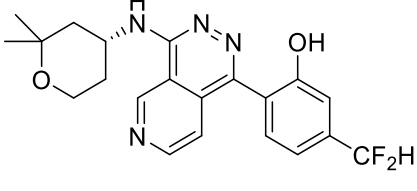
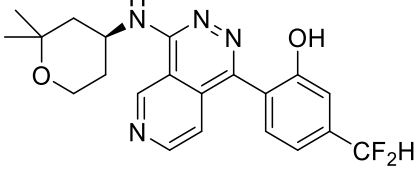
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
15*	 (S)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
15B*	 (R)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
16A	 5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
16B*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
16*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

Tabla 1.

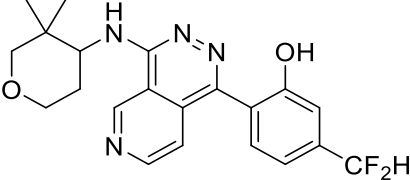
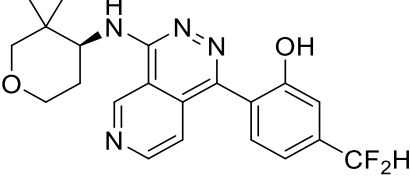
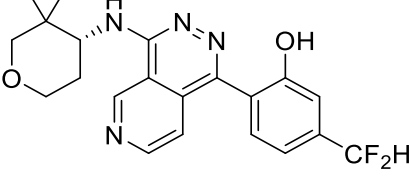
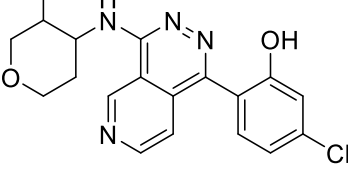
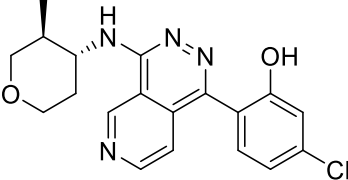
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
17A	 5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
17*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
17B*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
18B	 5-cloro-2-(4-((3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
18A*	 5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

Tabla 1.

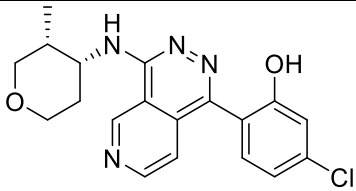
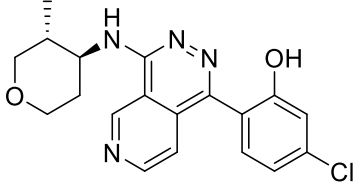
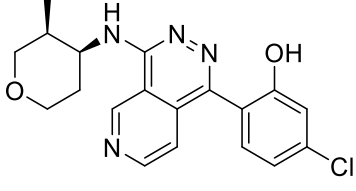
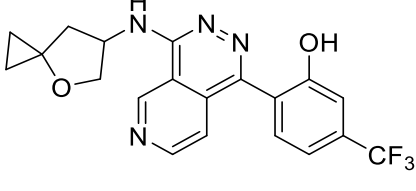
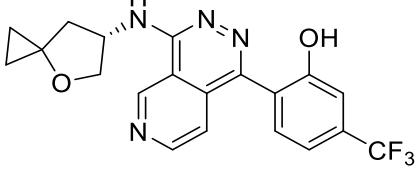
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
18*	 5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
18C*	 5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
18D*	 5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
19A	 2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
19B*	 (S)-2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol

Tabla 1.

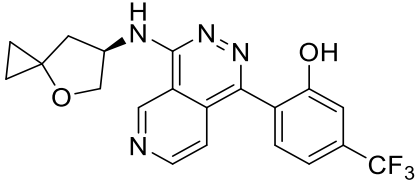
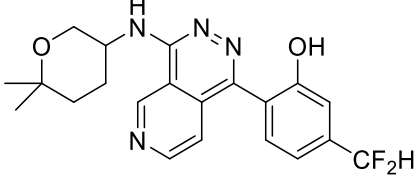
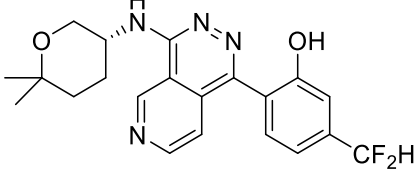
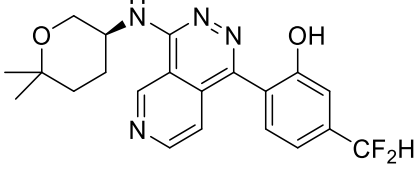
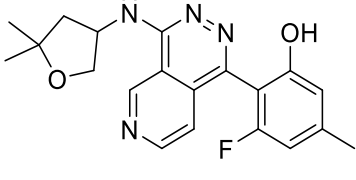
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
19*	 (R)-2-(4-((4-oxaheptan-6-yl)amino)pyrido[3,4-d]pyridazin-1-yl)-5-(trifluorometil)fenol
20A	 5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
20B*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
20*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
21A	 2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol

Tabla 1.

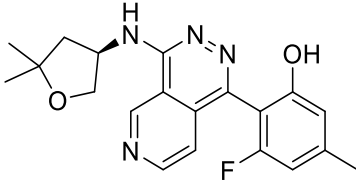
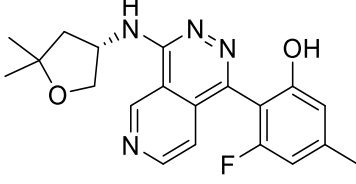
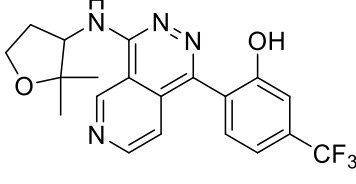
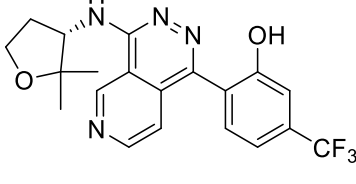
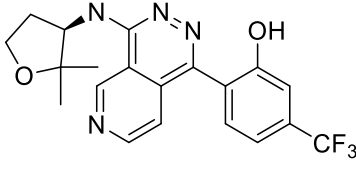
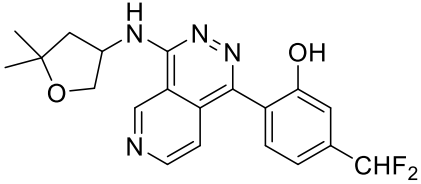
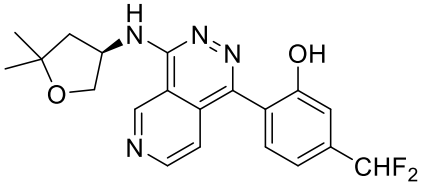
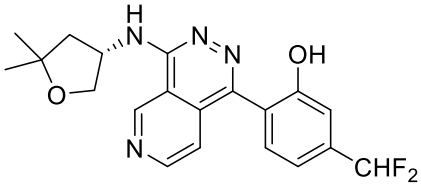
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
21*	 2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol
21B*	 2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol
22A	 2-(4-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
22B*	 (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol
22*	 (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol

Tabla 1.

Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
23A	 5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
23*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
23B*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

[0238] En algunas modalidades, el compuesto es una sale farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la Tabla 1.

[0239] En algunas modalidades, el compuesto es un profármaco de un compuesto descrito en la Tabla 1.

[0240] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0241] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0242] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un profármaco de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0243] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 1.

[0244] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0245] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0246] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un solvato de este.

[0247] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un clatrato de este.

[0248] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un hidrato de este.

[0249] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un estereoisómero de este.

[0250] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un tautómero de este.

[0251] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un compuesto marcado isotópicamente de este.

[0252] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2, o un profármaco de este.

[0253] En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto descrito en la Tabla 2

La estereoquímica que se ha asignado de forma arbitraria se indica con un asterisco (*).

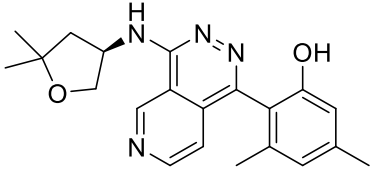
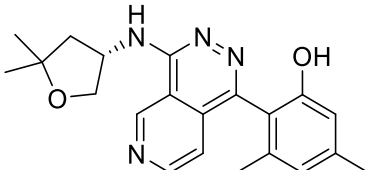
Tabla 2.	
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
24*	 2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-yl)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol
24B*	 2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-yl)amino)pirido[3,4-

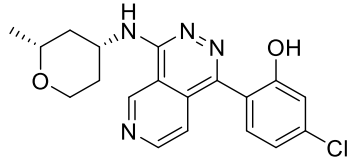
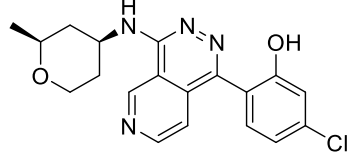
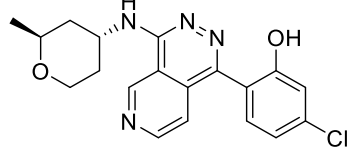
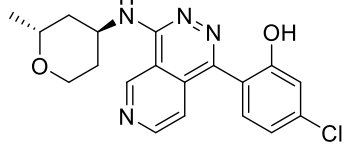
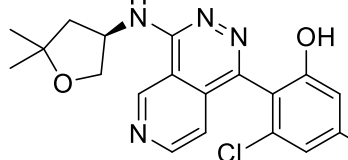
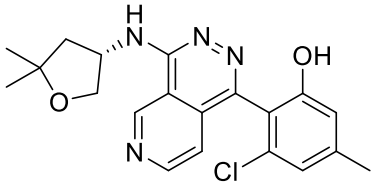
Tabla 2.	
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
	d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol
25A*	 5-cloro-2-(4-(((2R,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
25B*	 5-cloro-2-(4-(((2S,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
25C*	 5-cloro-2-(4-(((2S,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
25D*	 5-cloro-2-(4-(((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol
26*	 3-coro-2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol

Tabla 2.	
Comp. n.º	Nombre/Estructura del compuesto
26B*	 3-cloro-2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol

[0254] En algunas modalidades, el compuesto es una sale farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la Tabla 2.

[0255] En algunas modalidades, el compuesto es un profármaco de un compuesto descrito en la Tabla 2.

[0256] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0257] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0258] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un profármaco de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0259] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2.

[0260] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto que es un derivado isotópico (por ejemplo, un compuesto marcado isotópicamente) de cualquiera de los compuestos con las Fórmulas descritas en la presente.

[0261] En otro aspecto, la presente descripción proporciona, entre otros, compuestos seleccionados de

(R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol; y
 (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0262] En algunas modalidades, el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0263] En algunas modalidades, el compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0264] En algunas modalidades, el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

5 **[0265]** En algunas modalidades, el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0266] En algunas modalidades, el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol.

10 **[0267]** En algunas modalidades, el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0268] En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

15 **[0269]** En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto que es un derivado isotópico (también denominado en la presente compuesto marcado isotópicamente) de cualquiera de los compuestos con las Fórmulas descritas en la presente.

[0270] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la presente y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de este.

[0271] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de este.

20 **[0272]** En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los profármacos de los compuestos descritos en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de este.

[0273] En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

25 **[0274]** Se entiende que el derivado isotópico puede prepararse mediante el uso de cualquiera de una variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, el derivado isotópico generalmente puede prepararse al realizar los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se describen en la presente, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo no marcado isotópicamente.

30 **[0275]** En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio.

[0276] En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio de cualquiera de los compuestos con las Fórmulas descritas en la presente.

35 **[0277]** El término «derivado isotópico», tal como se usa en la presente, hace referencia a un derivado de un compuesto en el que uno o más átomos están isotópicamente enriquecidos o marcados. Por ejemplo, un derivado isotópico de un compuesto descrito en la presente está

isotópicamente enriquecido con respecto a, o marcado con, uno o más isótopos, en comparación con el compuesto descrito correspondiente. En algunas modalidades, el derivado isotópico está enriquecido con respecto a, o marcado con, uno o más átomos seleccionados de ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{29}Si , ^{31}P , y ^{34}S . En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio (es decir, enriquecido con ^2H con respecto a uno o más átomos de este). En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{18}F . En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{123}I , un compuesto marcado con ^{124}I , un compuesto marcado con ^{125}I , un compuesto marcado con ^{129}I , un compuesto marcado con ^{131}I , un compuesto marcado con ^{135}I , o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{33}S , un compuesto marcado con ^{34}S , un compuesto marcado con ^{35}S , un compuesto marcado con ^{36}S , o cualquier combinación de estos.

[0278] Se entiende que el compuesto marcado con ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S , puede prepararse mediante el uso de cualquiera de diversas técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto marcado con deuterio generalmente puede prepararse al realizar los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos descritos en la presente, al sustituir un ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S para un reactivo no marcado con isótopos.

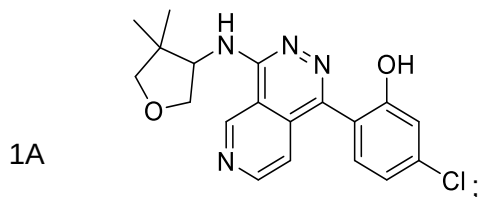
[0279] Un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que contiene uno o más de los átomos de ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y ^{36}S mencionados anteriormente se encuentra dentro del alcance de la invención. Además, la sustitución con isótopos (por ejemplo, ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S) puede producir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida in vivo o menores requisitos de dosificación.

[0280] Para evitar dudas, se entenderá que, cuando en esta memoria descriptiva se califica un grupo con «descrito en la presente», dicho grupo abarca la primera y más amplia definición, así como todas y cada una de las definiciones particulares de ese grupo.

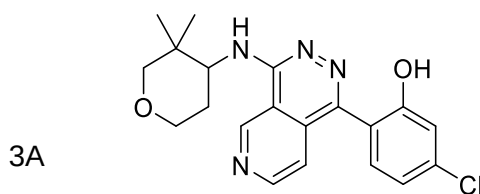
[0281] Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la descripción es, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la descripción que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácidos con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico, maleico o metanosulfonato. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la descripción que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tri-(2-hidroxietil)amina.

[0282] Se entenderá que los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente, y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprenden estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, polimorfos de todas las formas isoméricas de dichos compuestos.

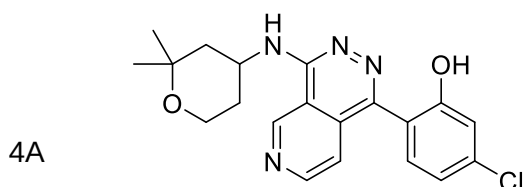
[0283] En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) no es:



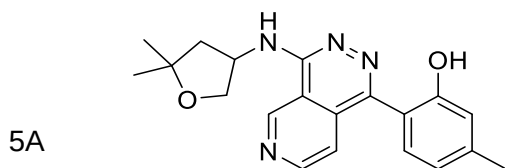
5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; o



2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol,

- 5 o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0284] Tal como se usa en la presente, el término «isomerismo» significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero difieren en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan «estereoisómeros». Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan «diastereoisómeros» y los estereoisómeros que no son

10

imágenes especulares que pueden superponerse se denominan «enantiómeros» o, a veces, «isómeros ópticos». Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina «mezcla racémica».

[0285] Tal como se usa en la presente, el término «centro quiral» hace referencia a un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos.

[0286] Tal como se usa en la presente, el término «isómero quiral» significa un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada «mezcla diastereomérica». Cuando un centro quiral está presente, un estereoisómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta (R o S) del centro quiral. La configuración absoluta hace referencia al arreglo en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral que se considera se clasifican de acuerdo con la Secuencia de reglas de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et ál., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et ál., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (Londres), 612; Cahn et ál., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

[0287] Tal como se usa en la presente, el término «isómero geométrico» significa los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de los enlaces dobles o un enlazador cicloalquilo (por ejemplo, 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o en el lado opuesto del enlace doble en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

[0288] Se entenderá que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como isómeros quirales o isómeros geométricos diferentes. También se entenderá que, cuando los compuestos tienen formas isoméricas quirales o isoméricas geométricas, se pretende que todas las formas isoméricas estén incluidas en el alcance de la presente descripción, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma isoméricas, por lo que se entiende que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad.

[0289] Se entenderá que las estructuras y otros compuestos descritos en esta descripción incluyen todos sus isómeros atropicos. También se entenderá que no todos los isómeros atropicos pueden tener el mismo nivel de actividad.

[0290] Tal como se usa en la presente, el término «tautómero» es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada de un cambio de enlaces dobles conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende

de varios factores, incluidos la temperatura, el solvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerización se denomina tautomerismo. De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, se observan comúnmente dos. En el tautomerismo de ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de

5 cadena en anillo surge como resultado de la reacción del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para brindarle una forma cíclica (en forma de anillo) como lo muestra la glucosa.

[0291] Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como tautómeros diferentes. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas

10 tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas se incluyan en el alcance de la presente descripción, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma de tautómero. Se entenderá que determinados tautómeros pueden tener un nivel de actividad más alto que otros.

[0292] Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio, se denominan

15 «isómeros». Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan «estereoisómeros». Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan «diastereómeros» y los que no son imágenes especulares que pueden superponerse se denominan «enantiómeros». Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse con la

20 configuración absoluta de su centro asimétrico, y se describe mediante las reglas de secuenciación de R y S de Cahn y Prelog, o mediante la manera en la que la molécula rota el plano de luz polarizada, y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina

25 «mezcla racémica».

[0293] Los compuestos de esta descripción pueden tener uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de estos. A menos que se indique de otro modo, se pretende que la descripción o nomenclatura de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya

30 enantiómeros individuales y mezclas racémicas o de otro tipo de estos. Los métodos para la determinación de la stereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen en la técnica (véase la discusión en el capítulo 4 de «Advanced Organic Chemistry», 4.^a edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo, mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante la resolución de una forma racémica. Algunos de los

35 compuestos de la descripción pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Se

entenderá que la presente descripción abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de estos que poseen actividad inhibidora de inflamomas.

[0294] Se entenderá que los compuestos con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus solvatos, si corresponde. Por ejemplo, puede formarse una sal entre un anión y un grupo con carga positiva (por ejemplo, amino) en un compuesto sustituido descrito en la presente. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato (por ejemplo, trifluoroacetato).

[0295] Tal como se usa en la presente, el término «anión farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Asimismo, también puede formarse una sal entre un catión y un grupo con carga negativa (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto sustituido descrito en la presente. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión amonio, tal como un ion de tetrametilamonio o ion de dietilamina. Los compuestos sustituidos descritos en la presente también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario.

[0296] También se entenderá que los compuestos de la presente descripción, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de solventes. Los ejemplos no taxativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no taxativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

[0297] Tal como se usa en la presente, el término «solvato» significa formas de adición de solventes que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a captar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, y formar de ese modo un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O.

[0298] Tal como se usa en la presente, el término «análogo» hace referencia a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro, pero difiere apenas en su composición (tal como en el reemplazo de un átomo con un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional con otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en su función y aspecto, pero no en su estructura ni origen, al compuesto de referencia.

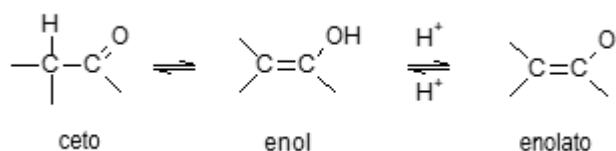
[0299] Tal como se usa en la presente, el término «derivado» hace referencia a compuestos que

tienen una estructura de núcleo común y se sustituyen con varios grupos, tal como se describe en la presente.

[0300] También se entenderá que determinados compuestos con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Un solvato farmacéuticamente aceptable adecuado es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato. Se entenderá que la descripción abarca todas aquellas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de inflamasomas.

[0301] También se entenderá que determinados compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente pueden presentar polimorfismo, y que la descripción abarca todas esas formas, o mezclas de estas, que poseen actividad inhibidora de inflamasomas. En general, se sabe que los materiales cristalinos pueden analizarse mediante el uso de técnicas convencionales tales como análisis de difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, análisis gravimétrico térmico, espectroscopía de transformada de Fourier infrarroja de reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), espectroscopía por resonancia magnética nuclear de estado sólido y/o solución. El contenido de agua de dichos materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis de Karl Fischer.

[0302] Los compuestos de cualquiera con las Fórmulas descritas en la presente pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y referencias para incluir todas esas formas. Para evitar la duda, cuando un compuesto puede existir en una de las diversas formas tautoméricas y solo se describe o se muestra una específicamente, también se abarcan todas las demás con la Fórmula (I). Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado abajo), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



[0303] Los compuestos con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente pueden administrarse en forma de profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la descripción. Puede usarse un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la descripción. Puede formarse un profármaco cuando el compuesto de la descripción contiene un grupo o sustituyente adecuado al que puede unirse un grupo que modifica las propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados que contienen sustituyentes alquilo o acilo escindibles in vivo en el grupo éster o amida

en cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente.

[0304] Por consiguiente, la presente descripción incluye aquellos compuestos de cualquiera con las Fórmulas descritas en la presente, tal como se definió anteriormente en la presente, cuando se vuelven disponibles mediante síntesis orgánica y cuando se vuelven disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco de estos. Por consiguiente, la presente descripción incluye aquellos compuestos de cualquiera con las Fórmulas descritas en la presente que se producen por medios sintéticos orgánicos y también los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

[0305] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente es uno que según el criterio médico razonable es adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas no deseadas y sin toxicidad indebida. Se han descrito varias formas de profármaco, por ejemplo, en los siguientes documentos: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et ál. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 «Design and Application of Pro-drugs», de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et ál., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et ál., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi y V. Stella, «Pro-Drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y h) E. Roche (editor), «Bioreversible Carriers in Drug Design», Pergamon Press, 1987.

[0306] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible in vivo de este. Un éster o éter escindible in vivo de un compuesto con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo original. Los grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (que incluyen ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos que forman ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos alcanoilo C_1 - C_{10} tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcoxicarbonilo C_1 - C_{10} tales como grupos etoxicarbonilo, N,N -(alquilo C_1 - C_6)₂carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N -alquilaminometilo, N,N -dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-

(alquilo C₁-C₄)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos que forman éteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloioximetilo.

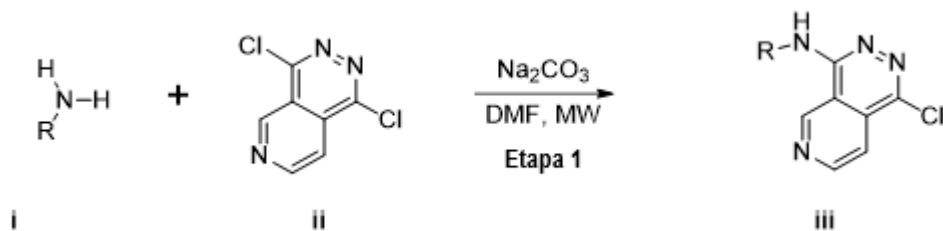
[0307] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* de este, por ejemplo, una amida formada con una amina tal como amoníaco, una alquilamina C₁₋₄ tal como metilamina, una (alquilo C₁-C₄)₂-amina tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una alcoxi C₁-C₄-alquilamina C₂-C₄ tal como 2-metoxietilamina, una fenil-alquilamina C₁-C₄ tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de esta.

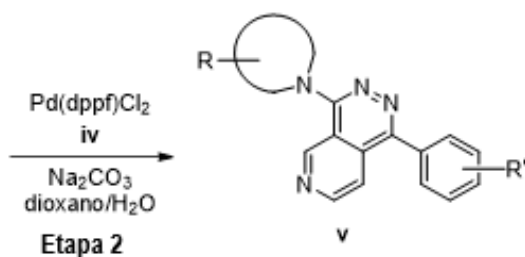
[0308] Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con gruposalcanoilo C₁-C₁₀ tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquilo C₁-C₄)piperazin-1-ilmetilo.

[0309] Los efectos *in vivo* de un compuesto con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente pueden ejercerse, en parte, mediante uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente. Tal como se indicó anteriormente en la presente, los efectos *in vivo* de un compuesto con cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente también pueden ejercerse mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

[0310] Una vía general adecuada para la preparación de un compuesto de la solicitud es mediante el uso del **Protocolo A**, y puede describirse en el **Esquema 1** en la presente.

Esquema 1



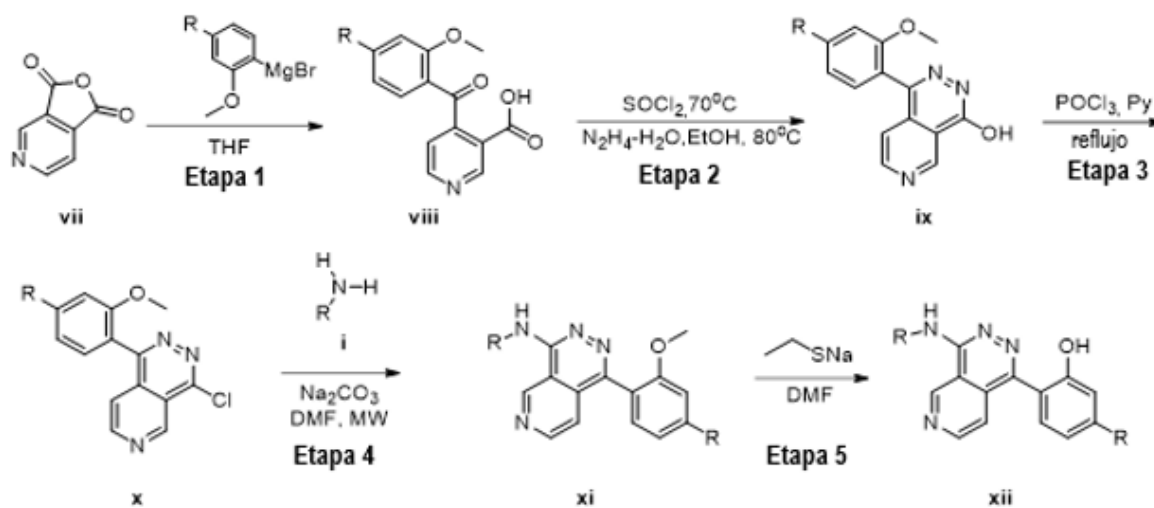


[0311] Los ejemplos que se presentan en la presente, a menos que se indique de otro modo, se sintetizan de acuerdo con el procedimiento general que se presenta en el **Esquema 1**.

[0312] La etapa uno implica una reacción de S_NAr entre una amina (i) y un dicloruro de arilo (ii), para proporcionar el intermedio de cloroarilo objetivo (iii). La etapa dos implica el acoplamiento cruzado entre el intermedio (iii) y los ácidos borónicos o boronatos deseados (iv), opcionalmente, seguido por desprotección de un éter de alquilo (por ejemplo, un éter metílico) en el anillo fenilo, para generar el compuesto deseado (v). La amina (i), el dicloruro de arilo (ii) y el ácido borónico o boronato (iv) están disponibles en el mercado o son conocidos en la bibliografía química, a menos que se indique de otro modo.

[0313] Otra vía general adecuada para la preparación de un compuesto de la presente descripción es mediante el uso del **Protocolo B** del Esquema 2 en la presente.

Esquema 2



[0314] La etapa uno implica abrir el anhídrido de ácido 3,4-piridindicarboxílico disponible en el mercado (vii) con un reactivo de Grignard para obtener ácido carboxílico (viii). La etapa dos presenta la cloración, luego, la condensación con hidrazina para proporcionar piridazinol (ix). Luego, la etapa tres implica otra cloración para proporcionar el intermedio clave (x) que, a su vez, puede participar en la etapa cuatro como una reacción de S_NAr con una amina (i) para formar azaftalazinas (xi). Luego, la etapa cinco presenta una desprotección con éter metílico y, luego, proporciona análogos

(xii).

Ensayos biológicos

[0315] Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los métodos descritos anteriormente y en la presente, una vez que se producen, pueden caracterizarse mediante el uso de diversos ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos presentan actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden caracterizarse mediante ensayos convencionales, que incluyen de modo no taxativo los ensayos que se describen a continuación, para determinar si tienen una actividad prevista, actividad de unión y/o especificidad de unión.

[0316] Además, puede usarse análisis de alto rendimiento para acelerar el análisis mediante el uso de dichos ensayos. Como resultado, es posible analizar rápidamente las moléculas descritas en la presente para determinar la actividad, mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. Las metodologías generales para realizar análisis de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y en la patente estadounidense n.º 5,763,263. Los ensayos de alto rendimiento pueden utilizar una o más técnicas de ensayo distintas que incluyen, de modo no taxativo, las que se describen a continuación.

[0317] Varios ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden ser adecuados para detectar el efecto de los compuestos de la presente descripción. Estos ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, de modo no taxativo, ensayos de actividad enzimática, ensayos de cambios de movilidad electroforética, ensayos de genes indicadores, ensayos de viabilidad celular *in vitro*, ensayos de unión, ensayos celulares (líneas celulares, células primarias y sangre entera), ensayos de viabilidad celular *in vitro*, así como ensayos para determinar la potencia de NLRP3, eliminación sin unión, solubilidad, permeabilidad estabilidad metabólica (por ejemplo, en hepatocitos), y ensayos de inhibición de CYP e inhibición dependiente del tiempo (TDI) (por ejemplo, para eliminar el riesgo de posibles interacciones adversas de fármaco-fármaco *in vivo*).

[0318] En algunas modalidades, el ensayo biológico se describe en la sección de Ejemplos, **Métodos de ensayo**. En algunas modalidades, la sección de **Métodos de ensayo** hace referencia al Ejemplo 12.

[0319] Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden evaluarse respecto a su actividad de inhibición de NLRP3 humana mediante el uso de procedimientos conocidos, tales como la metodología indicada en Coll et ál. *Nat Med.* (2015) **21**(3):248–255. Véase también la sección de Ejemplos, **Métodos de ensayo**. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden evaluarse respecto a su potencia de NLRP3 humana mediante el uso de procedimientos conocidos. Véase, por ejemplo, el ensayo de NLRP3 en sangre entera humana descrito en la sección de **Métodos de ensayo** de los Ejemplos.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden evaluarse adicionalmente respecto a penetración en cerebral. Véase, por ejemplo, el ensayo de kpy kpu,u NLRP3 descrito en la sección de **Métodos de ensayo** de los Ejemplos.

[0320] En otras modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden evaluarse respecto a la eliminación sin unión (Clu) de acuerdo con procedimientos conocidos, tal como se describe en Miller et ál., *J. Med. Chem.* (2020) 63:12156-12170. Por ejemplo, la eliminación sin unión (Clu) puede calcularse al dividir la eliminación total («CL» en mL/min/kg) según se mide en la sangre o el plasma entre la fracción sin unión en el plasma (fu).

[0321] En aun otras modalidades, la permeabilidad de los compuestos de la presente descripción puede determinarse de acuerdo con procedimientos conocidos, tal como se describe en Wang et ál. *J Mass Spectrom.* (2000) **35**:71-76. Por ejemplo, puede medirse la permeabilidad a través de las membranas celulares mediante el uso de líneas celulares Caco-2 o MDCK-MDR1 en placas Transwell, después de medir el compuesto en cámaras apicales y basolaterales, y se informa como una permeabilidad aparente Papp A-B en 10^{-6} cm/s.

[0322] En modalidades adicionales, la solubilidad de los compuestos de la presente descripción puede determinarse de acuerdo con procedimientos conocidos, tal como se describe en Alsenz y Kansy, *Advanced Drug Delivery Reviews* (2007) **59**:546-567, y Wang et ál. *J Mass Spectrom.* (2000) **35**:71-76. Por ejemplo, puede medirse la solubilidad cinética en medio fisiológicamente relevante, tal como solución amortiguada con fosfato (PBS, pH 7,4) o fluido gástrico simulado (SGF), mediante el uso de dilución en serie y un período de incubación de dos horas, seguido de filtración, y se informa en μ M mediante LC-MS/MS. Pueden medirse la solubilidad termodinámica en medio fisiológicamente relevante mediante LC-MS/MS, después de una incubación de veinticuatro horas, seguido de filtración, y se informa en mg/mL. La solubilidad optimizada puede ser beneficiosa para la fabricación y el procesamiento adicional del compuesto. Además, la solubilidad optimizada permite un análisis *in vitro* más eficiente del compuesto, que incluye recolección de datos sobre la seguridad, las interacciones fármaco-fármaco, la potencia, la selectividad, el metabolismo y la permeabilidad del compuesto.

Composiciones farmacéuticas

[0323] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción como un ingrediente activo. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cada una de las fórmulas descritas en la Tabla 1, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas

modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cada una de las fórmulas descritas en la Tabla 2, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cada una de las fórmulas descritas en la presente, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más portadores, rellenos, vehículos, excipientes, agentes potenciadores de la solubilidad, agentes quelantes, o una combinación de estos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la Tabla 1. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la Tabla 2. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente.

[0324] En algunas modalidades de la descripción, la composición farmacéutica comprende un compuesto descrito en la Tabla 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0325] En algunas modalidades de la descripción, la composición farmacéutica comprende un compuesto descrito en la Tabla 2, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0326] En algunas modalidades de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende un compuesto con la Fórmula I, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0327] En una modalidad de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0328] En otra modalidad de la descripción, la composición farmacéutica comprende 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0329] En otra modalidad de la descripción, la composición farmacéutica comprende (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0330] En otra modalidad de la descripción, la composición farmacéutica comprende (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0331] En una modalidad de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende (R)-

2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0332] En una modalidad de la presente descripción, la composición farmacéutica comprende (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol, tal como se describe en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0333] Los compuestos de la presente descripción pueden formularse para administración oral en formas tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de la presente descripción también pueden formularse para administración intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, tópica, subcutánea, intramuscular o transdérmica (por ejemplo, parche), todas mediante el uso de formas conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

[0334] La formulación de la presente descripción puede estar en forma de una solución acuosa que comprende un vehículo acuoso. El componente de vehículo acuoso puede comprender agua y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables adecuados incluyen los que se seleccionan del grupo que consiste en un agente potenciador de la solubilidad, agente quelante, conservante, agente de tonicidad, agente de viscosidad/suspensión, amortiguador y agente modificador del pH, y una mezcla de estos.

[0335] Puede usarse cualquier agente potenciador de la solubilidad adecuado. Los ejemplos de un agente potenciador de la solubilidad incluyen ciclodextrina, tales como las seleccionadas del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada al azar, β -ciclodextrina etilada, triacetil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina peracetilada, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada (S- β -CD), maltosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutil éter, β -ciclodextrina ramificada, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, γ -ciclodextrina metilada al azar y trimetil- γ -ciclodextrina, y mezclas de estas.

[0336] Puede usarse cualquier agente quelante adecuado. Los ejemplos de un agente quelante adecuado incluyen los seleccionados del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético y sales metálicas de este, edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico, y mezclas de estos.

[0337] Se puede utilizar cualquier conservante adecuado. Los ejemplos de un conservante incluyen los seleccionados del grupo que consiste en sales de amonio cuaternario tales como haluros de benzalconio (preferentemente, cloruro de benzalconio), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de bencilo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, neodecanoato de fenilmercurio, mertiolato, metilparabeno, propilparabeno, ácido

sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, p-hidroxibenzoato de etilo, biguanida de propilaminopropilo y p-hidroxibenzoato de butilo, y ácido sórbico, y mezclas de estos.

[0338] El vehículo acuoso también puede incluir un agente de tonicidad para ajustar la tonicidad (presión osmótica). El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en un glicol (tal como propilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol), glicerol, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio y cloruro de sodio, y una mezcla de estos.

[0339] El vehículo acuoso también puede contener un agente de viscosidad/suspensión. Los agentes de viscosidad/suspensión adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicoles (tales como polietilenglicol 300, polietilenglicol 400), carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros de ácido acrílico reticulados (carbómeros), tales como polímeros de ácido acrílico reticulados con polialquénil éteres o divinilglicol (Carbopoles, tales como Carbopol 934, Carbopol 934P, Carbopol 971, Carbopol 974 y Carbopol 974P), y una mezcla de estos.

[0340] Para ajustar la formulación a un pH aceptable (típicamente, un intervalo de pH de alrededor de 5,0 a alrededor de 9,0, más preferentemente, de alrededor de 5,5 a alrededor de 8,5, particularmente, de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,5, de alrededor de 7,0 a alrededor de 8,5, de alrededor de 7,2 a alrededor de 7,7, de alrededor de 7,1 a alrededor de 7,9, o de alrededor de 7,5 a alrededor de 8,0), la formulación puede contener un agente modificador del pH. El agente modificador del pH es típicamente un ácido mineral o una base de hidróxido metálico, seleccionados del grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y mezclas de estos, y preferentemente, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Estos agentes modificadores de pH ácidos y/o básicos se agregan para ajustar la formulación al intervalo de pH aceptable objetivo. Por lo tanto, es posible que no sea necesario usar tanto el ácido como la base; dependiendo de la formulación, la adición de uno del ácido o la base puede ser suficiente para llevar la mezcla al intervalo de pH deseado.

[0341] El vehículo acuoso también puede contener un agente amortiguador para estabilizar el pH. Cuando se usa, el amortiguador se selecciona del grupo que consiste en un amortiguador de fosfato (tal como dihidrógeno fosfato de sodio e hidrógeno fosfato de disodio), un amortiguador de borato (tal como ácido bórico o sales de este, incluido el tetraborato de disodio), un amortiguador de citrato (tal como ácido cítrico o sales de este, incluido el citrato de sodio), y ácido ϵ -aminocaproico, y mezclas de estos.

[0342] La formulación puede comprender, además, un agente humectante. Las clases adecuadas de agentes humectantes incluyen los seleccionados del grupo que consiste en copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros), éteres polietoxilados de aceites de ricino, ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos), polímeros de octilfenol oxietilado (tiloxapol),

estearato de polioxilo 40, ésteres de glicol de ácidos grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres grasos de sacarosa y ésteres grasos de polioxietileno, y mezclas de estos.

[0343] En general, las composiciones orales incluyen un diluyente inerte o un portador comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o en comprimidos.

- 5 A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador fluido para utilizar como enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador fluido se aplica oralmente y se utiliza como enjuague y se expectora o se traga. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o
- 10 materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, las pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como
- 15 un dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

- [0344]** De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, tal como se definió anteriormente en la presente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con un
- 20 diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- [0345]** Las composiciones de la descripción pueden tener una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, tal como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, tal como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para
- 25 administración por inhalación (por ejemplo, tal como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, tal como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, tal como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

- 30 **[0346]** Las composiciones de la descripción pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales mediante el uso de excipientes farmacéuticos convencionales, conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

- [0347]** Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción para su uso en terapia es
- 35 una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección relacionada con inflamomas a la que

se hace referencia en la presente, ralentizar su avance y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

[0348] Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción para su uso en terapia es una cantidad suficiente para tratar una afección relacionada con inflamasomas a la que se hace referencia en la presente, ralentizar su avance y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

[0349] El tamaño de la dosis de un compuesto descrito en la presente para fines terapéuticos o profilácticos variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente, y la vía de administración, de acuerdo con principios conocidos de la medicina.

Métodos de uso

[0350] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la modulación de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0351] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la modulación de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0352] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0353] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para la inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0354] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno inhibido por NLRP3, tal como se describe en la presente, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0355] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en la presente en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0356] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno inhibido por NLRP3, tal como se describe en la presente, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0357] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en la presente en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción. En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno que involucra la actividad de NLRP3.

[0358] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0359] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0360] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular,

una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0361] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0362] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente descripción o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la presente descripción.

[0363] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal, un solvato, un clatrato, un hidrato, un estereoisómero, un tautómero, un compuesto marcado isotópicamente, o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la modulación de la actividad de NLRP3 (ppor ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0364] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente

descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0365] la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en la inhibición de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0366] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso como un antagonista para NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0367] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0368] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0369] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0370] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la modulación de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0371] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0372] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para la inhibición de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0373] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0374] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0375] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la modulación de la

actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0376] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la inhibición de la actividad de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

5 **[0377]** la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la modulación de NLRP3 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0378] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la inhibición de NLRP3
10 (por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*).

[0379] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0380] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento de una
15 enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

[0381] La eficacia de los compuestos de la descripción puede determinarse mediante ensayos/modelos de enfermedades aceptados por la industria de acuerdo con las prácticas estándar para dilucidarlos, que se describen en la técnica y se encuentran en el conocimiento general actual.

20 **[0382]** En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno se asocia con la actividad involucrada de NLRP3.

[0383] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una
25 enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

30 **[0384]** En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es inflamación.

[0385] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad autoinmunitaria.

[0386] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es un cáncer.

[0387] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una infección.

[0388] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno del
35 sistema nervioso central.

- [0389] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad metabólica.
- [0390] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad cardiovascular.
- [0391] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad respiratoria.
- [0392] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad renal.
- 5 [0393] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad hepática.
- [0394] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad ocular.
- [0395] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad de la piel.
- [0396] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad linfática.
- [0397] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad reumática.
- 10 [0398] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad psicológica.
- [0399] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es la enfermedad de injerto versus huésped.
- [0400] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es alodinia.
- [0401] En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad relacionada con
- 15 NLRP3.
- [0402] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.
- [0403] En algunas modalidades, la enfermedad respiratoria es asma resistente a los esteroides.
- 20 [0404] En algunas modalidades, la enfermedad respiratoria es asma grave resistente a los esteroides.
- [0405] En algunas modalidades, la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.
- [0406] En algunas modalidades, la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS)
- 25 o dermatitis atópica.
- [0407] En algunas modalidades, la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.
- [0408] En algunas modalidades, la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 es el
- 30 síndrome autoinflamatorio asociado con criopirina.
- [0409] En algunas modalidades, el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.
- [0410] En algunas modalidades, el compuesto tiene penetración cerebral, por ejemplo, con un $K_{pu,u}$
- 35 de $> 0,3$.

[0411] Los compuestos con un Kpu,u inferior o igual a 0,3 no tienen penetración cerebral. En algunas modalidades, el compuesto no tiene penetración celular.

[0412] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 10.

[0413] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 9. En

5 algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 8. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 7. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 6. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 5. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 4. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor
10 que 0,3 a alrededor de 3. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 2. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 1.

[0414] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 0,3. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 0,4. En algunas modalidades, el
15 compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 0,5.

[0415] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 1. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 1,5.

[0416] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 2. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 2,5.

20 **[0417]** En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 3. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 3,5.

[0418] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 4. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 4,5.

25 **[0419]** En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 5. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 5,5.

[0420] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 6. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 6,5.

[0421] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 7. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 7,5.

30 **[0422]** En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 8. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 8,5.

[0423] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 9. En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 9,5.

[0424] En algunas modalidades, el compuesto tiene un Kpu,u de alrededor de 10.

35 **[0425]** En determinadas modalidades, el compuesto es metabólicamente estable, por ejemplo, tiene

una semivida en hepatocitos o microsomas hepáticos humanos o de ratón mayor que 20 minutos, mayor que 30 minutos, mayor que 40 minutos, mayor que 50 minutos, mayor que 60 minutos, o entre alrededor de 30 minutos a alrededor de 120 minutos.

5 Vías de administración

[0426] Los compuestos de la presente descripción, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse solo como una terapia única o puede administrarse junto con una o más otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[0427] Por ejemplo, la eficacia terapéutica puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico general para el individuo). De manera alternativa, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un individuo puede aumentar mediante la administración de un compuesto de la presente descripción con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico.

[0428] En los casos en que el compuesto de la presente descripción se administre en combinación con otros agentes terapéuticos, el compuesto de la descripción no necesita administrarse por la misma vía que otros agentes terapéuticos y puede, debido a las diferentes características físicas y químicas, administrarse por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto de la descripción puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de este, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica y, en función de los efectos observados, el médico experto puede modificar la dosificación, los modos de administración y los momentos de administración.

[0429] La elección particular de otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio sobre el estado del individuo y el protocolo de tratamiento adecuado. De acuerdo con este aspecto de la descripción, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que está involucrada la actividad de inflamomas, que comprende un compuesto de la descripción, tal como se definió anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente adecuado.

[0430] De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, o una sal, farmacéuticamente

aceptable de este, combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado.

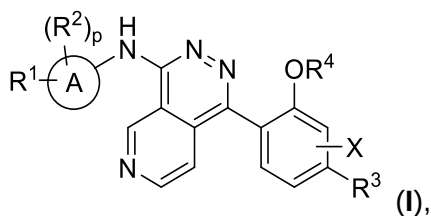
[0431] También se aplican cualquiera de las modalidades alternativas de los compuestos de la presente descripción a cualquiera de los elementos de fabricación, composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos y medicamentos de la presente descripción, que se mencionaron anteriormente.

[0432] Los compuestos de la descripción o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea por vía sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseada).

[0433] Las vías de administración incluyen, de modo no taxativo, oral (por ejemplo, mediante ingesta); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); transmucosa (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluidas subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbitaria, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Modalidades ilustrativas

[0434] Modalidad ilustrativa 1. Un compuesto con la Fórmula (I):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en donde el heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de O en el anillo;

R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

R² es halógeno o alquilo C₁-C₆;

o R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 4 miembros;

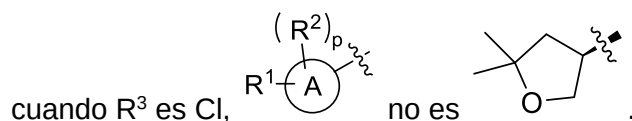
R^3 es -OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ;

X es H, -OH, halógeno, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o alquilo C_1-C_6 ; y

R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , o $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$; y

p es 0 o 1,

- 5 en donde cada caso de alquilo, alk-, o carbocíclico se sustituye independientemente con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno, y



- [0435] Modalidad ilustrativa 2.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros que comprende un átomo de O en el anillo.

- [0436] Modalidad ilustrativa 3.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1 o la Modalidad ilustrativa 2, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros que comprende un átomo de O en el anillo.

[0437] Modalidad ilustrativa 4. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-3, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde p es 1.

- [0438] Modalidad ilustrativa 5.** El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-4, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde p es 1; R^1 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ; y R^2 es alquilo C_1-C_6 .

- [0439] Modalidad ilustrativa 6.** El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-5, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 no es halógeno.

[0440] Modalidad ilustrativa 7. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-6, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

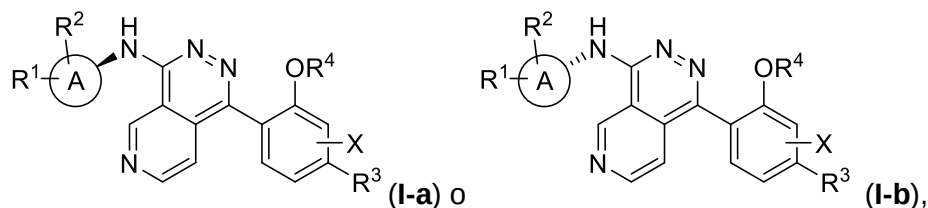
- [0441] Modalidad ilustrativa 8.** El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-5, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es Cl, metilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-OCHF_2$.

[0442] Modalidad ilustrativa 9. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-8, o

una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es H.

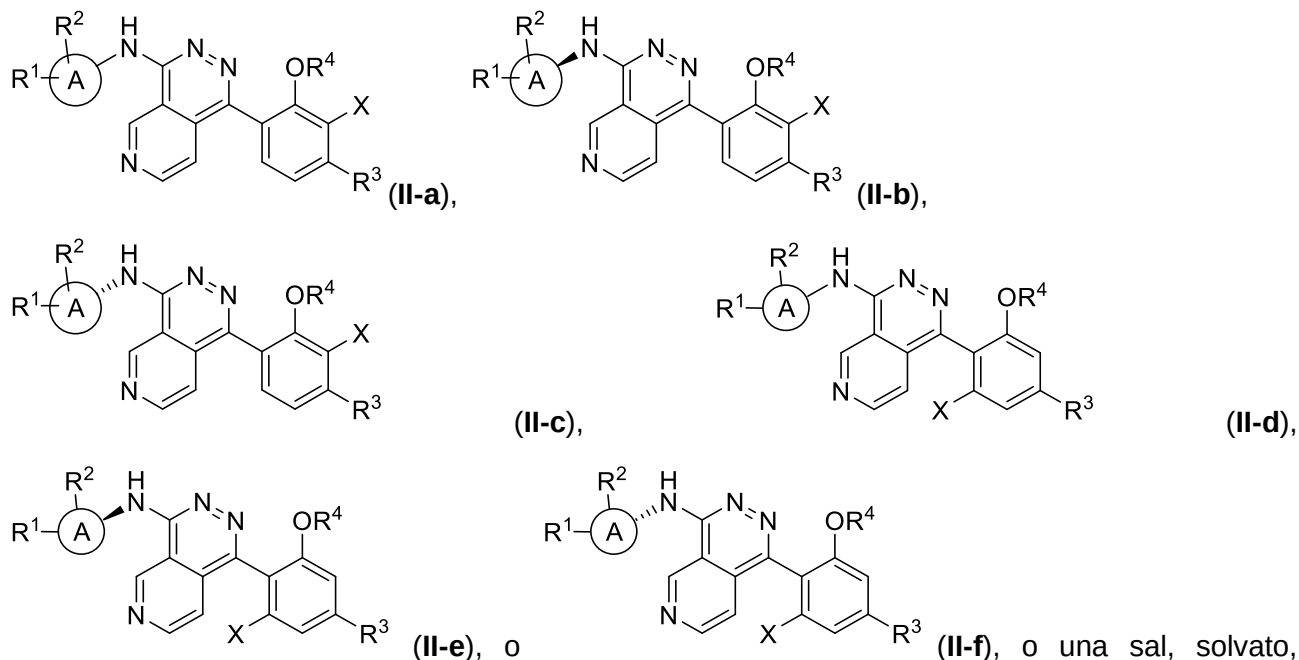
[0443] Modalidad ilustrativa 10. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-9, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es H o F.

[0444] Modalidad ilustrativa 11. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto tiene la Fórmula (I-a) o (I-b):

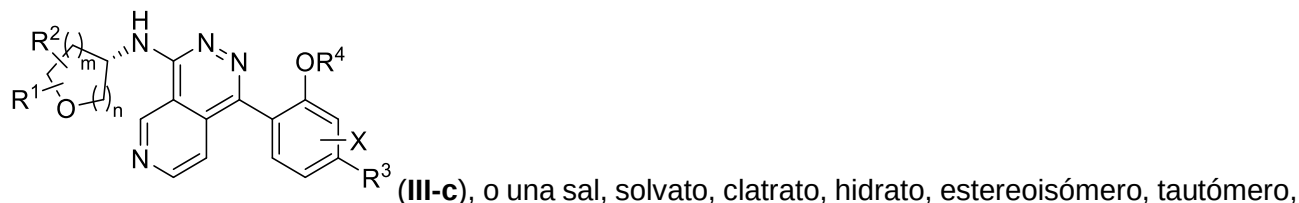
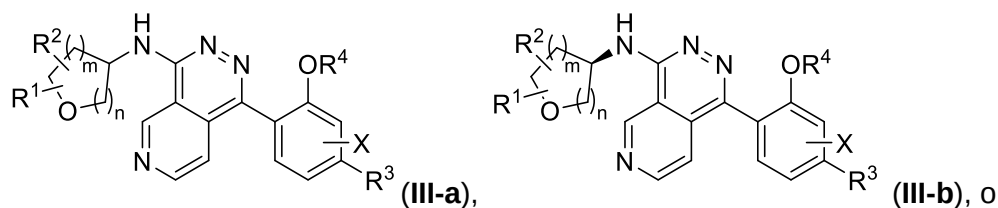


o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0445] Modalidad ilustrativa 12. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto tiene la Fórmula (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), o (II-f):

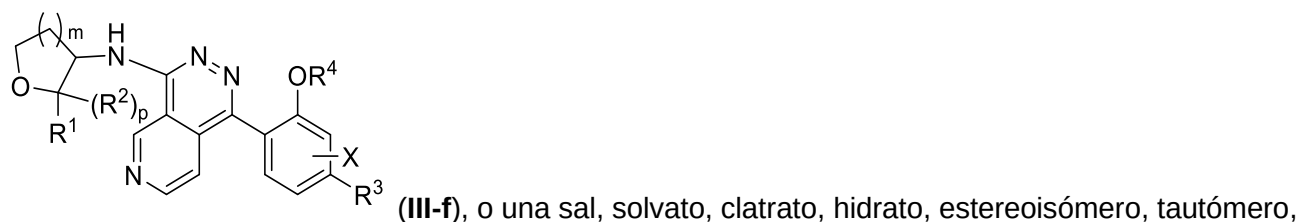
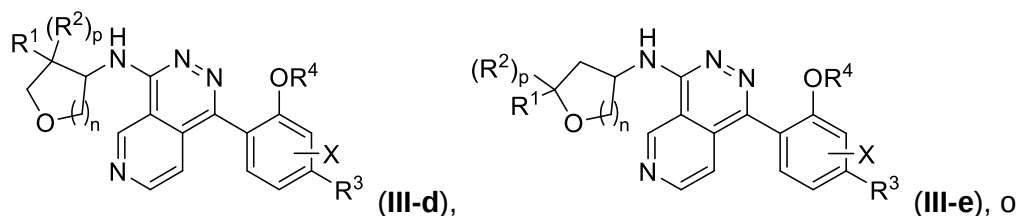


[0446] Modalidad ilustrativa 13. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto tiene la Fórmula (III-a), (III-b), o (III-c):



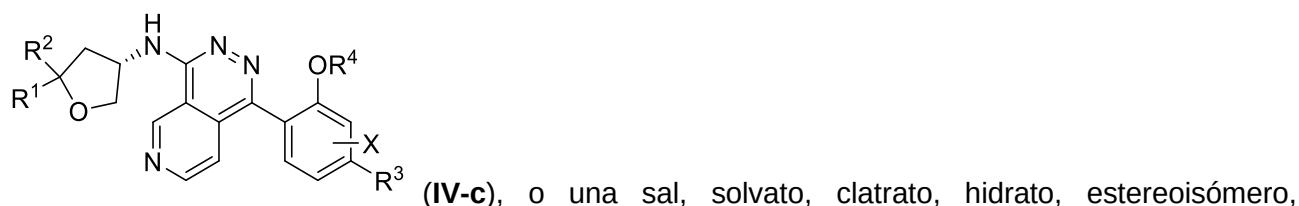
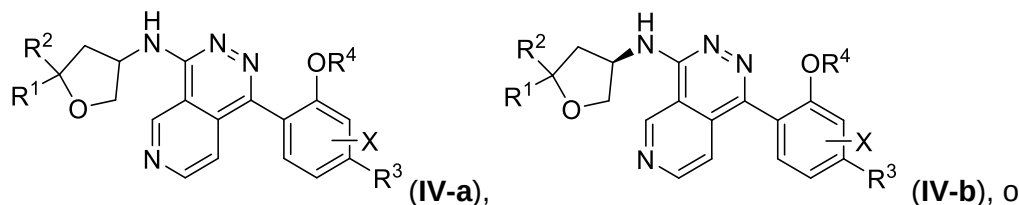
compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde m es un número entero de 0 a 2 y n es un número entero de 1 a 2.

- 5 **[0447] Modalidad ilustrativa 14.** El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto tiene la Fórmula (III-d), (III-e), o (III-f):



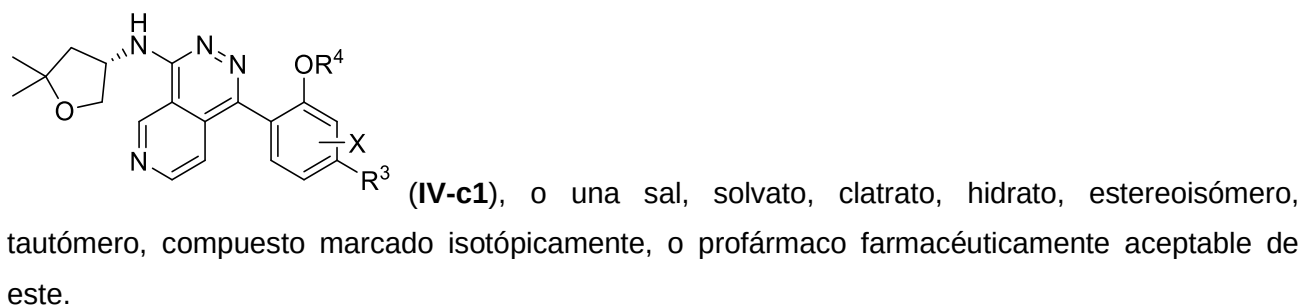
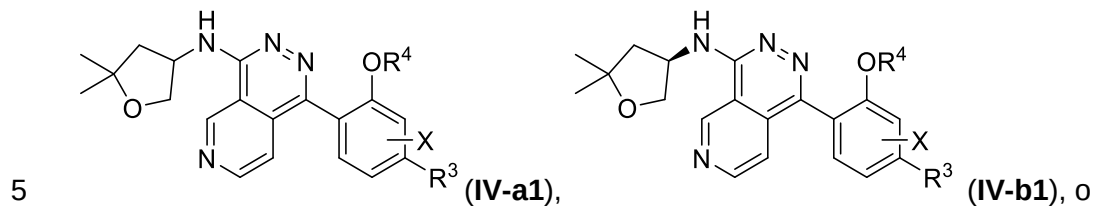
- 10 m es un número entero de 0 a 2 y n es un número entero de 1 a 2.

[0448] Modalidad ilustrativa 15. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IV-a), (IV-b), o (IV-c):

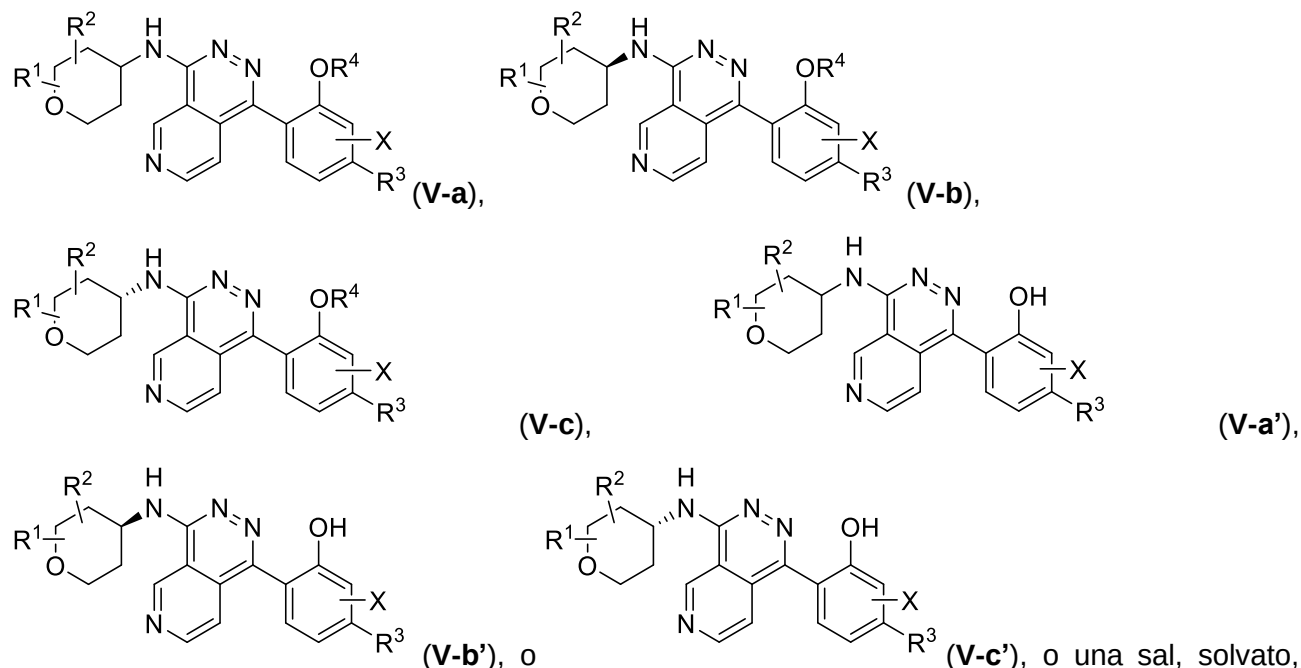


tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

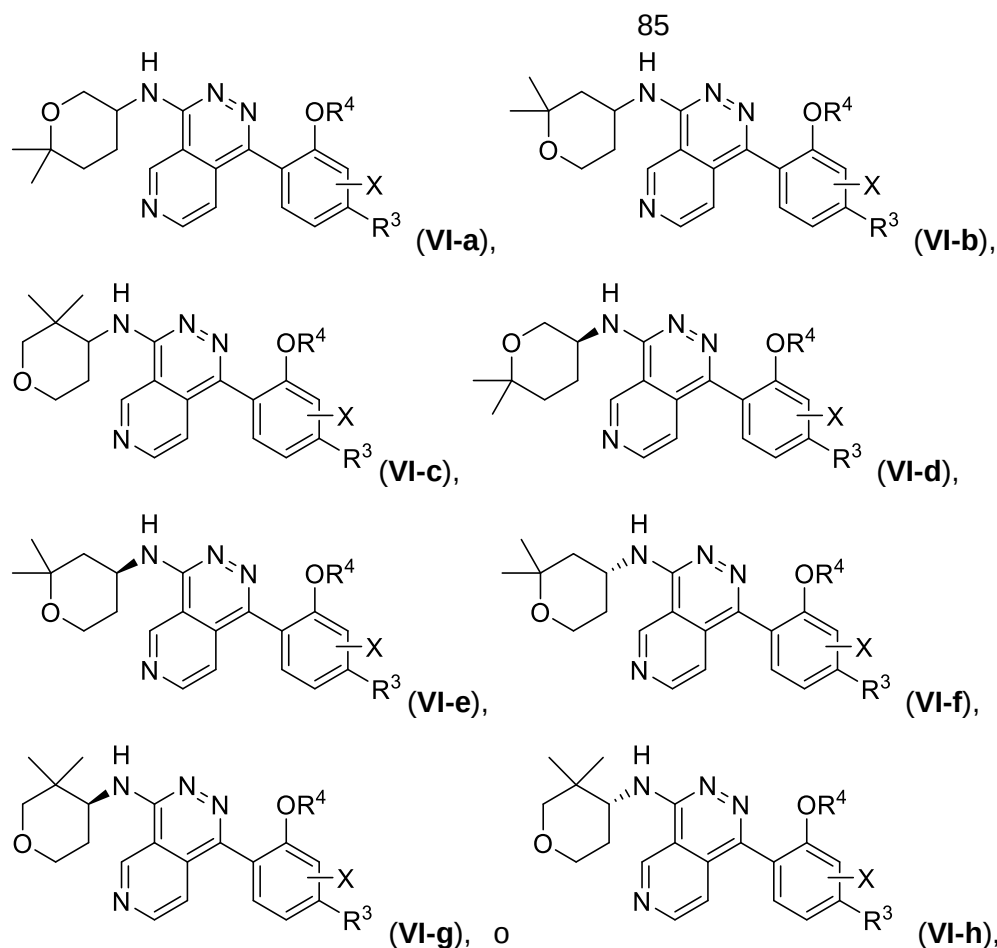
[0449] Modalidad ilustrativa 16. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas anteriores, en donde el compuesto tiene la Fórmula (IV-a1), (IV-b1), o (IV-c1):



[0450] Modalidad ilustrativa 17. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-13, en donde el compuesto tiene la Fórmula (V-a), (V-b), (V-c), (V-a'), (V-b'), o (V-c'):

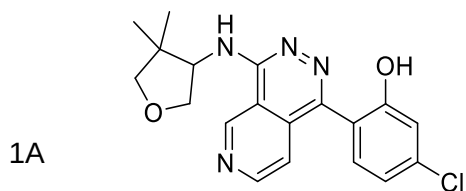


[0451] Modalidad ilustrativa 18. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-13, en donde el compuesto tiene la Fórmula (VI-a), (VI-b), (VI-c), (VI-d), (VI-e), (VI-f), (VI-g), o (VI-h):

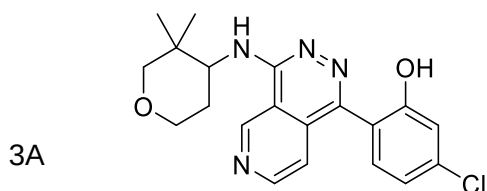


5 clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0452] Modalidad ilustrativa 19. El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1 con la fórmula:

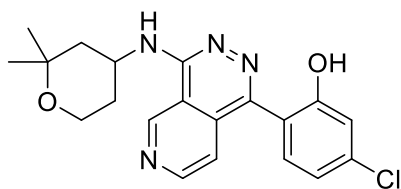


5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



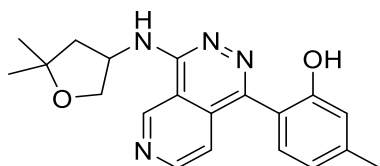
5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

4A



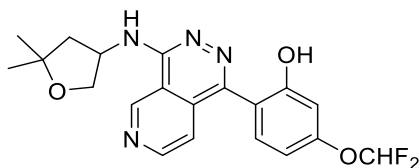
5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

5A



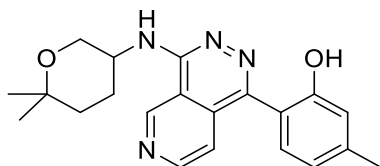
2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;

9A



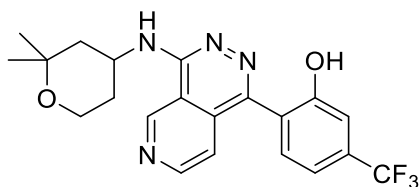
5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

10A



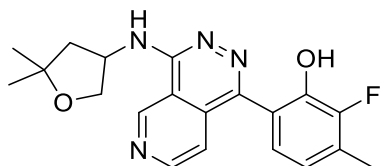
2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;

11A



2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

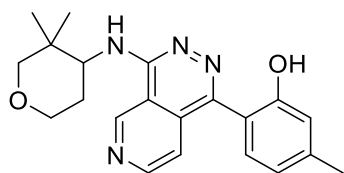
12A



6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-

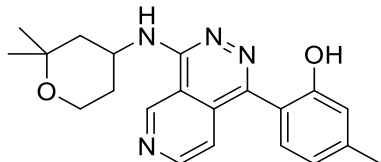
3-metilfenol;

13A



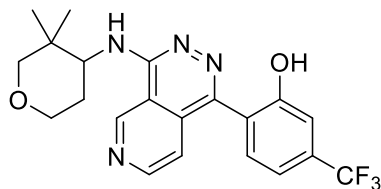
2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;

14A



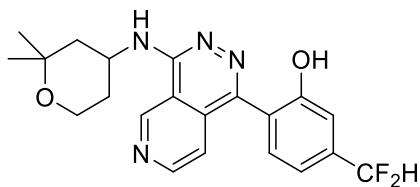
2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;

15A



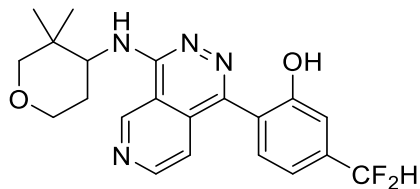
2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

16A



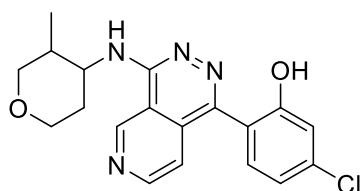
5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

17A

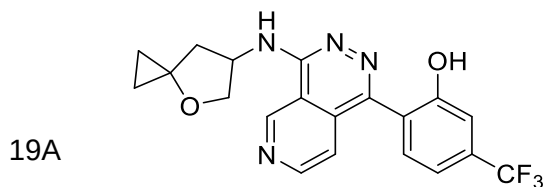


5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

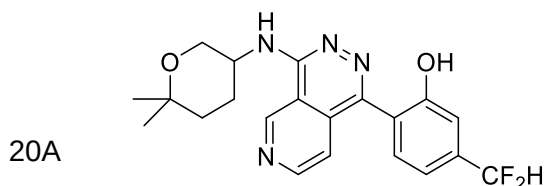
18B



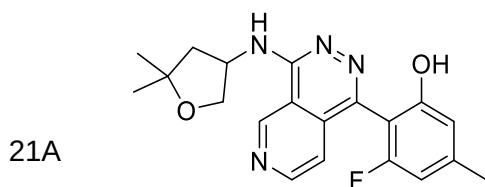
5-cloro-2-(4-((3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



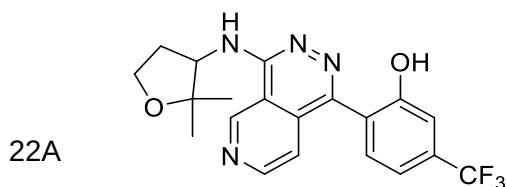
2-(4-((4-oxaespиро[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;



5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



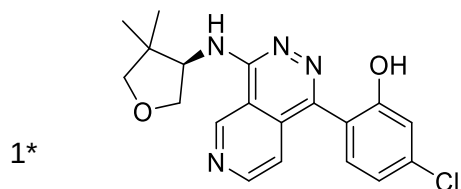
2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol;



2-(4-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

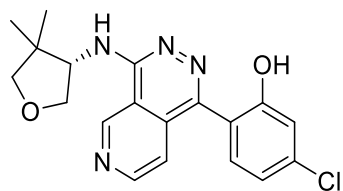
o una sal o compuesto marcado isotópicamente farmacéuticamente aceptable de este.

[0453] Modalidad ilustrativa 20. El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1 con la fórmula:



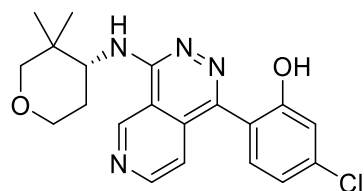
(R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

1B*



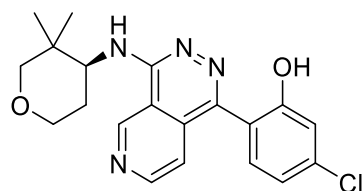
(S)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

3B*



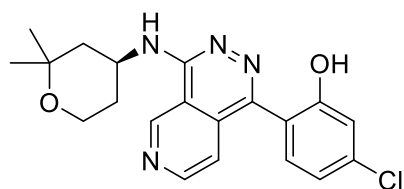
(R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

3*



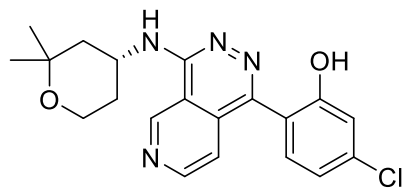
(S)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

4*



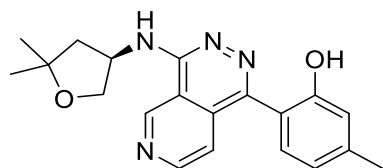
(S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

4B*

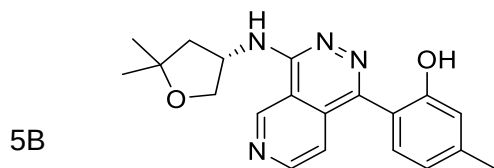


(R)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

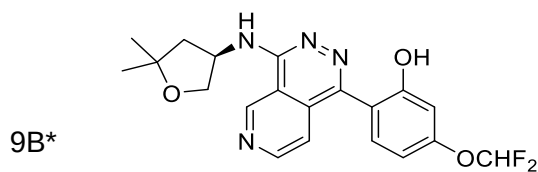
5



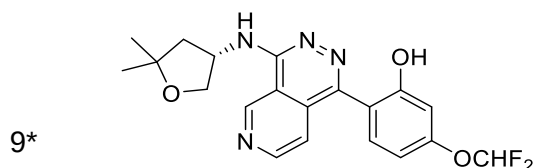
(R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



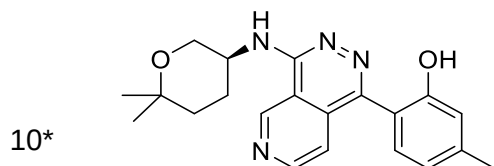
(S)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



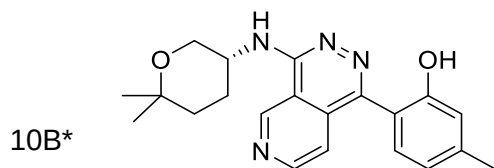
(R)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



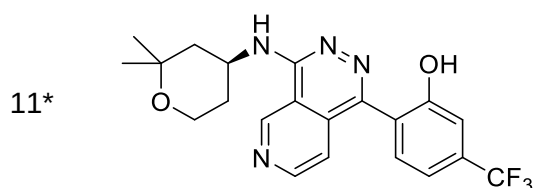
(S)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



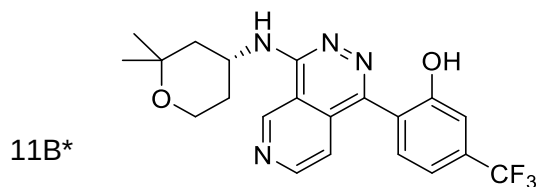
(S)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



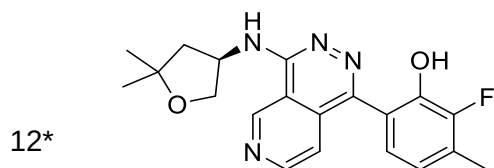
(R)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



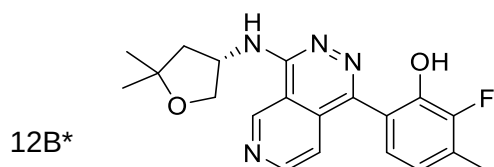
(S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;



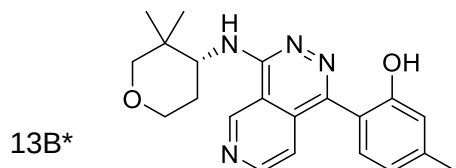
(R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;



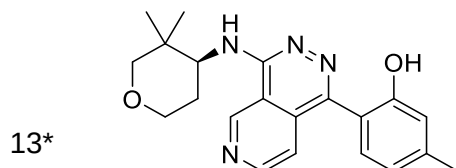
(R)-6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol;



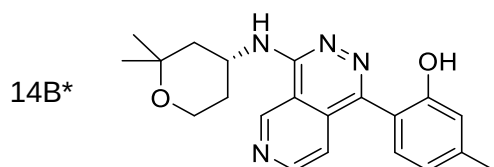
(S)-6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol;



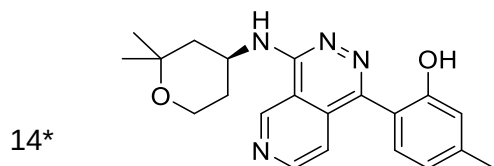
(R)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



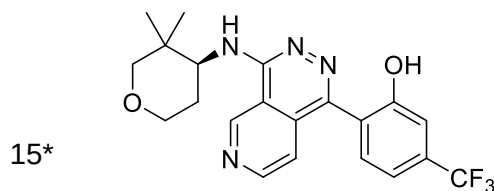
(S)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



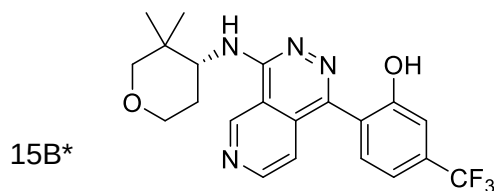
(R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



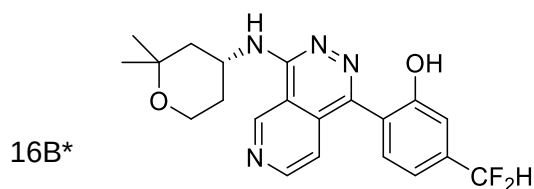
(S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;



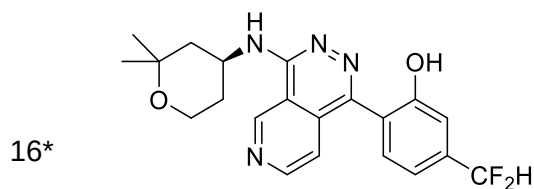
(S)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;



(R)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

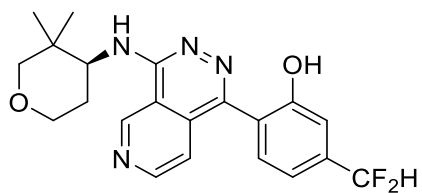


(R)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



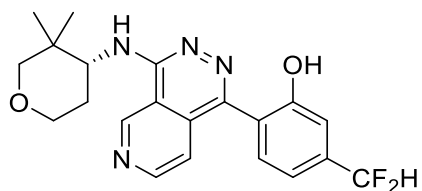
(S)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

17*



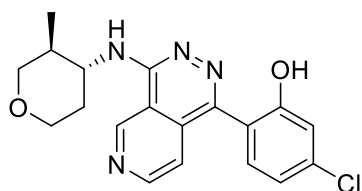
(S)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

17B*



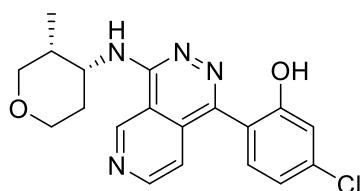
(R)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

18A*



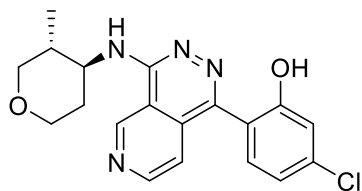
5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

18*



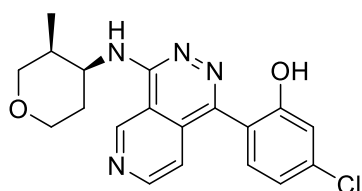
5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

18C*

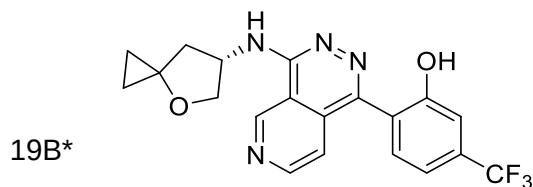


5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

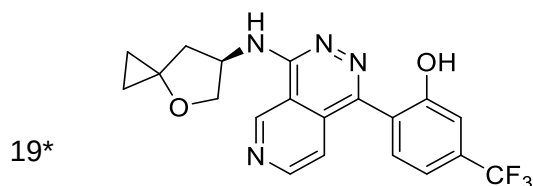
18D*



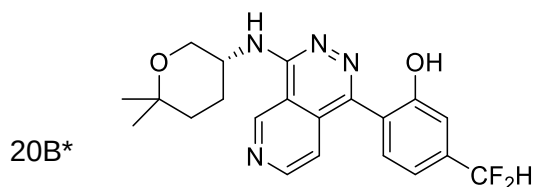
5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



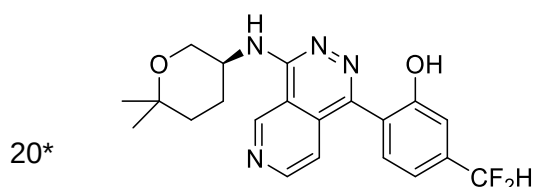
(S)-2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;



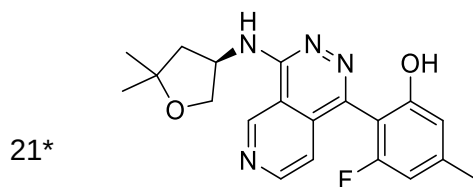
(R)-2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;



(R)-5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

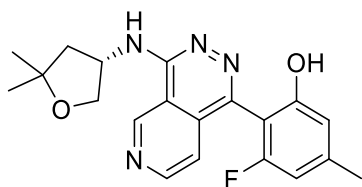


(S)-5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



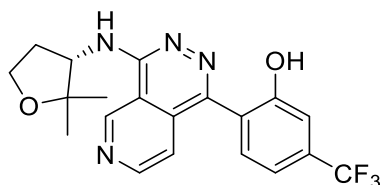
2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol;

21B*



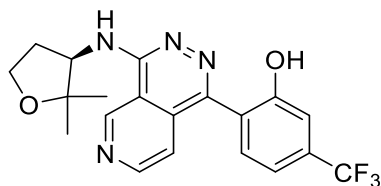
2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol;

22B*



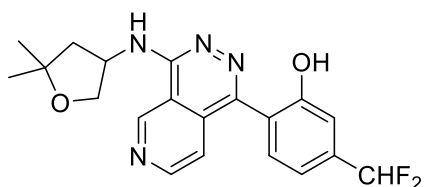
(S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

22*



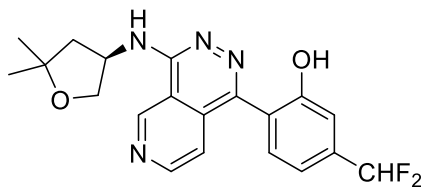
(R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

23A



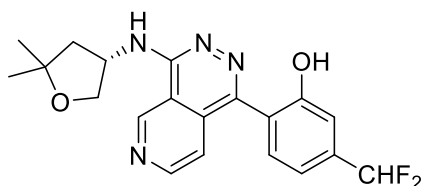
5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

23*



(R)-5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

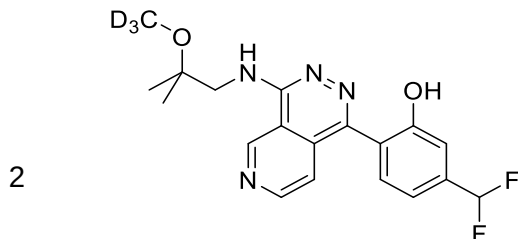
23B*



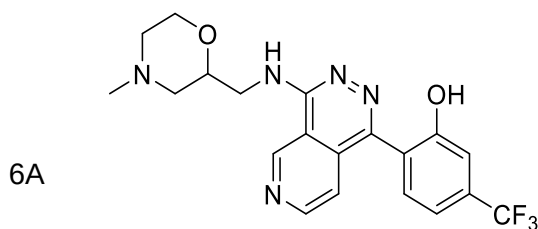
(S)-5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

o una sal o compuesto marcado isotópicamente farmacéuticamente aceptable de este.

[0454] Modalidad ilustrativa 21. Un compuesto con la fórmula:



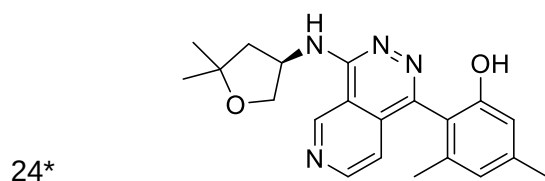
5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;



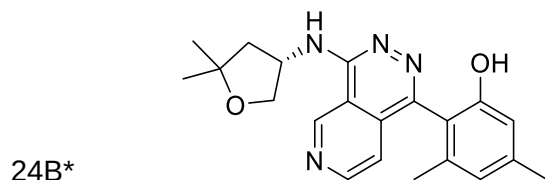
2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;

o una sal o compuesto marcado isotópicamente farmacéuticamente aceptable de este.

[0455] Modalidad ilustrativa 22. El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1 con la fórmula:

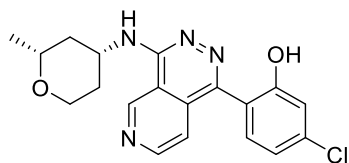


2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol;



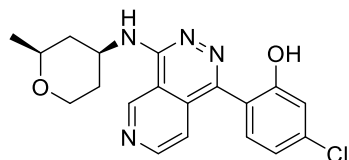
2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol;

25A*



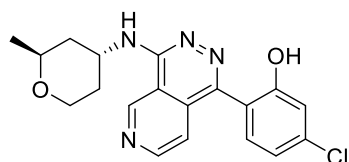
5-cloro-2-(4-(((2R,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

25B*



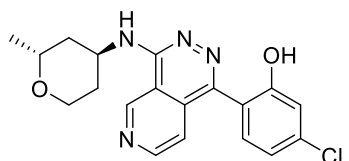
5-cloro-2-(4-(((2S,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

25C*



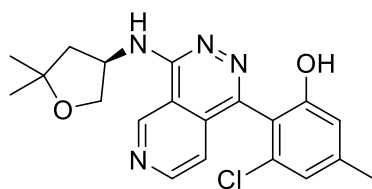
5-cloro-2-(4-(((2S,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

25D*



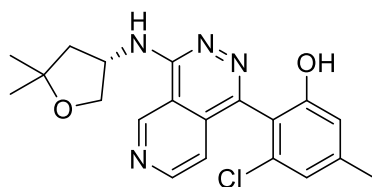
5-cloro-2-(4-(((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

26*



3-cloro-2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;

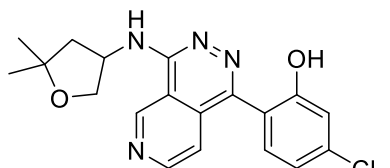
26B*



3-cloro-2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol;

o una sal o compuesto marcado isotópicamente farmacéuticamente aceptable de este.

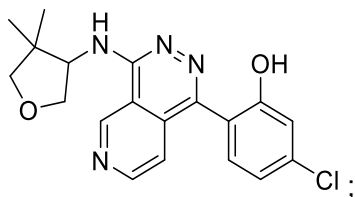
[0456] Modalidad ilustrativa 23. El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1, en donde el compuesto



no es Clc1ccc(cc1)-c2nc3ccncc3c2N[C@@H]4COC(C)(C)C4, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

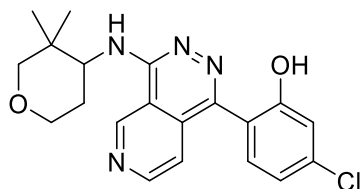
5 **[0457] Modalidad ilustrativa 24.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 1, en donde el compuesto no es:

1A



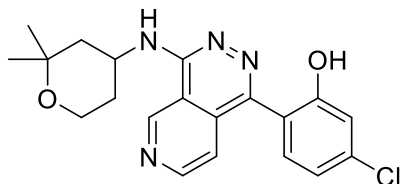
5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

3A



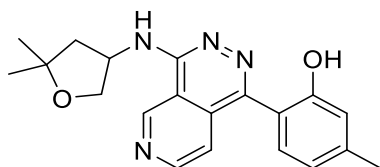
5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

4A



5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol; o

5A



2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol,

o una sal o compuesto marcado isotópicamente farmacéuticamente aceptable de este.

[0458] Modalidad ilustrativa 25. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-21, 23 y 24, en donde el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3.

[0459] Modalidad ilustrativa 26. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-21, 23 y 24, en donde el compuesto tiene un Kpu,u mayor que 0,3 a alrededor de 10.

[0460] Modalidad ilustrativa 27. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-26, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

[0461] Modalidad ilustrativa 28. Un método para la modulación de NLRP3, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-26, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa 27.

[0462] Modalidad ilustrativa 29. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-26, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa 27.

[0463] Modalidad ilustrativa 30. El compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-26, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa 27, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno.

[0464] Modalidad ilustrativa 31. Uso del compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 1-26, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno.

[0465] Modalidad ilustrativa 32. Uso del compuesto de cualquiera de las Modalidades ilustrativas

1-26, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno.

[0466] Modalidad ilustrativa 33. El método, el compuesto o el uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 29-32, en donde la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3.

[0467] Modalidad ilustrativa 34. El método, el compuesto o el uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 28-33, en donde el sujeto es un ser humano.

[0468] Modalidad ilustrativa 35. El método, el compuesto o el uso de cualquiera de las Modalidades ilustrativas 28-34, en donde la enfermedad o trastorno es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3.

[0469] Modalidad ilustrativa 36. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 35, en donde la enfermedad o el trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

[0470] Modalidad ilustrativa 37. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 35, en donde la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

[0471] Modalidad ilustrativa 38. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 35, en donde la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS), o dermatitis atópica.

[0472] Modalidad ilustrativa 39. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 35, en donde la enfermedad reumática es dermatomiositis, enfermedad de Still o artritis idiopática juvenil.

[0473] Modalidad ilustrativa 40. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 35, en donde la enfermedad relacionada con NLRP3 se produce en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0474] Modalidad ilustrativa 41. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 40, en donde la enfermedad relacionada con NLRP3 se produce en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado con criopirina.

[0475] Modalidad ilustrativa 42. El método, el compuesto o el uso de la Modalidad ilustrativa 35,

en donde el síndrome autoinflamatorio asociado con la criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.

[0476] Modalidad ilustrativa 43. Un compuesto seleccionado de:

- 5 (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
(R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
(S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
(R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol; y
10 (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol;
y una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, o profármaco farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

- [0477] Modalidad ilustrativa 44.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol,
15 o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- [0478] Modalidad ilustrativa 45.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, en donde el compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado
20 isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- [0479] Modalidad ilustrativa 46.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- 25 **[0480] Modalidad ilustrativa 47.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, en donde el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- [0481] Modalidad ilustrativa 48.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, en donde el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol,
30 o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- [0482] Modalidad ilustrativa 49.** El compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, en donde el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto
35

marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0483] Modalidad ilustrativa 50. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0484] Modalidad ilustrativa 51. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 44, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0485] Modalidad ilustrativa 52. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 45, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0486] Modalidad ilustrativa 53. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 46, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0487] Modalidad ilustrativa 54. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 47, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0488] Modalidad ilustrativa 55. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 48, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0489] Modalidad ilustrativa 56. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa 49, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0490] Modalidad ilustrativa 57. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, que comprende administrar al sujeto al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0491] Modalidad ilustrativa 58. El método de la Modalidad ilustrativa 57, en donde la enfermedad

o el trastorno relacionado con NLRP3 es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0492] Modalidad ilustrativa 59. El método de la Modalidad ilustrativa 58, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0493] Modalidad ilustrativa 60. El método de la Modalidad ilustrativa 58, en donde el compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0494] Modalidad ilustrativa 61. El método de la Modalidad ilustrativa 58, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0495] Modalidad ilustrativa 62. El método de la Modalidad ilustrativa 58, en donde el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0496] Modalidad ilustrativa 63. El método de la Modalidad ilustrativa 58, en donde el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0497] Modalidad ilustrativa 64. El método de la Modalidad ilustrativa 58, en donde el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0498] Modalidad ilustrativa 65. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, que se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, accidente cerebrovascular, ALS, dolor de cabeza/dolor, y lesión cerebral traumática, dicho método comprende administrar al sujeto al menos

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Modalidad ilustrativa 43, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero compuesto marcado isotópicamente, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0499] Modalidad ilustrativa 66. El método de la Modalidad ilustrativa 65, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0500] Modalidad ilustrativa 67. El método de la Modalidad ilustrativa 65, en donde el compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0501] Modalidad ilustrativa 68. El método de la Modalidad ilustrativa 65, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0502] Modalidad ilustrativa 69. El método de la Modalidad ilustrativa 65, en donde el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0503] Modalidad ilustrativa 70. El método de la Modalidad ilustrativa 65, en donde el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0504] Modalidad ilustrativa 71. El método de la Modalidad ilustrativa 65, en donde el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, compuesto marcado isotópicamente o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0505] Modalidad ilustrativa 72. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, que se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, accidente cerebrovascular, ALS, dolor de cabeza/dolor, y lesión cerebral traumática, dicho método comprende administrar al sujeto al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa 50.

[0506] Modalidad ilustrativa A1. Un compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;

5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol;
 (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol; y
 5 (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0507] Modalidad ilustrativa A2. El compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0508] Modalidad ilustrativa A3. El compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, en donde el compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0509] Modalidad ilustrativa A4. El compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0510] Modalidad ilustrativa A5. El compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, en donde el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0511] Modalidad ilustrativa A6. El compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, en donde el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol.

[0512] Modalidad ilustrativa A7. El compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, en donde el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0513] Modalidad ilustrativa A8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0514] Modalidad ilustrativa A9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A2, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0515] Modalidad ilustrativa A10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A3, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0516] Modalidad ilustrativa A11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A4, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0517] Modalidad ilustrativa A12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A5, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0518] Modalidad ilustrativa A13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A6, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0519] Modalidad ilustrativa A14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad ilustrativa A7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0520] Modalidad ilustrativa A15. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, que comprende administrar al sujeto al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Modalidad ilustrativa A1.

[0521] Modalidad ilustrativa A16. El método de la Modalidad ilustrativa A1, en donde la enfermedad o el trastorno relacionado con NLRP3 es inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, alodinia o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación no silenciosa somática o de la línea germinal en NLRP3.

[0522] Modalidad ilustrativa A17. El método de la Modalidad ilustrativa A16, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0523] Modalidad ilustrativa A18. El método de la Modalidad ilustrativa A16, en donde el compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0524] Modalidad ilustrativa A19. El método de la Modalidad ilustrativa A16, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0525] Modalidad ilustrativa A20. El método de la Modalidad ilustrativa A16, en donde el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0526] Modalidad ilustrativa A21. El método de la Modalidad ilustrativa A16, en donde el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol.

[0527] Modalidad ilustrativa A22. El método de la Modalidad ilustrativa A16, en donde el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0528] Modalidad ilustrativa A23. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, que se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, accidente cerebrovascular, ALS, dolor de cabeza/dolor, y lesión cerebral traumática, dicho método comprende administrar al sujeto al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Modalidad ilustrativa A1.

[0529] Modalidad ilustrativa A24. El método de la Modalidad ilustrativa A23, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0530] Modalidad ilustrativa A25. El método de la Modalidad ilustrativa A23, en donde el

compuesto es 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0531] Modalidad ilustrativa A26. El método de la Modalidad ilustrativa A23, en donde el compuesto es (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0532] Modalidad ilustrativa A27. El método de la Modalidad ilustrativa A23, en donde el compuesto es (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

[0533] Modalidad ilustrativa A28. El método de la Modalidad ilustrativa A23, en donde el compuesto es (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol.

[0534] Modalidad ilustrativa A29. El método de la Modalidad ilustrativa A23, en donde el compuesto es (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol.

[0535] Modalidad ilustrativa A30. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionado con NLRP3, que se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, accidente cerebrovascular, ALS, dolor de cabeza/dolor, y lesión cerebral traumática, dicho método comprende administrar al sujeto al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la Modalidad ilustrativa A8.

EJEMPLOS

[0536] A modo de ejemplo, los compuestos neutros (base libre) descritos en la presente se sintetizan y se evalúan en los ejemplos. Se entiende que los compuestos neutros descritos en la presente pueden convertirse en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de los compuestos mediante el uso de técnicas de rutina en la técnica (por ejemplo, mediante saponificación de un éster en la sal de ácido carboxílico, o mediante hidrólisis de una amida para formar un ácido carboxílico correspondiente y, luego, convertir el ácido carboxílico en una sal de ácido carboxílico).

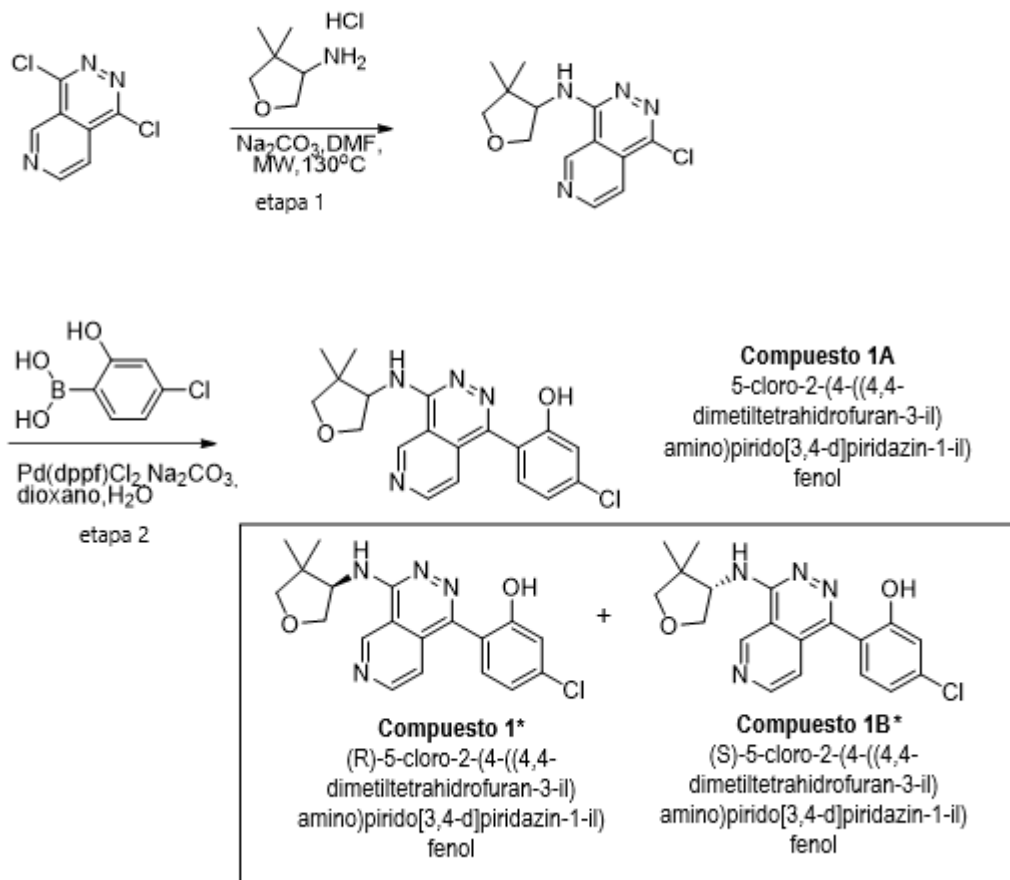
[0537] Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron a 400 MHz, tal como se indica, y a 300,3 K, a menos que se indique de otro modo; los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón. Los espectros se registraron mediante el uso de un instrumento Bruker Avance 400 con 8, 16 o 32 escaneos.

[0538] Los cromatogramas y espectros de LC-MS se registraron mediante el uso de un Shimadzu LCMS-2020. Los volúmenes de inyección fueron de 0,7 – 8,0 μ l y las velocidades de flujo fueron típicamente de 0,8 o 1,2 ml/min. Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD) o dispersión de luz evaporativa (ELSD), así como ionización por electropulverización de iones

positivos. El intervalo de MS fue 100 - 1000 Da. Los solventes fueron gradientes de agua y acetonitrilo, ambos con un modificador (normalmente del 0,01 – 0,04 %) tal como ácido trifluoroacético o carbonato de amonio.

[0539] Abreviaturas:

5	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	ESI	ionización por electropulverización
10	EtOAc o EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
	h	hora/s
	Hex	hexanos
15	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IPA	isopropanol
	LCMS	Cromatografía de líquidos - Espectrometría de masas
	MeCN o ACN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
20	min	minuto/s
	mw	microondas
	m/z	masa/carga
	PE	éter de petróleo
	HPLC preparativa	cromatografía líquida de alta resolución preparativa
25	ta	temperatura ambiente
	RT	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano
	Y	rendimiento
30	Ejemplo 1. 5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 1A), (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 1*) y (S)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 1B*)	



[0540] El Ejemplo 1 sigue el Protocolo A.

[0541] *Etapa 1: Síntesis de 1-cloro-N-(4,4-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y 4-cloro-N-(4,4-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina.* En un tubo de microondas de 5 mL, se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (250 mg, 1,25 mmol, 1 equiv), DMF (3 mL) y Na_2CO_3 (423,91 mg, 4 mmol, 3,2 equiv) a 130°C . La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 40 min a 130°C . Después de que se completó la reacción, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto produjo 1-cloro-N-(4,4-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y 4-cloro-N-(4,4-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina (150 mg, mezcla de dos isómeros) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): $\text{RT}=0,735$ min, $\text{m/z}=279[\text{M}+1]^+$.

[0542] *Etapa 2: 5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 1A), (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 1*) y (S)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 1B*).* En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se agregó una

mezcla de 1-cloro-N-(4,4-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina y 4-cloro-N-(4,4-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-amina (150 mg, 0,53 mmol, 1 equiv), ácido 4-cloro-2-hidroxifenilbónico (120,59 mg, 0,69 mmol, 1,3 equiv), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (Pd(dppf)Cl₂) (78,75 mg, 0,10 mmol, 0,2 equiv), Na₂CO₃ (171,11 mg, 1,61 mmol, 3 equiv), dioxano (6 mL) y H₂O (1,2 mL) a 80 °C. La mezcla de reacción final se mantuvo durante 2 h a 80 °C. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm). Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01): Columna, Columna XBridge Prep Fenilo OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L) y acetonitrilo (MeCN) (MeCN al 25 % hasta 45 % en 12 min); Detector, UV 254). Esto produjo 5-cloro-2-(1-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenol (3,2 mg, 1,5 % de rendimiento) como un sólido bruto amarillo claro y 5-cloro-2-(4-{-4,4-dimetiloxolan-3-il}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 1A**) (32 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido bruto amarillo claro. Luego, 20 mg de 5-cloro-2-(4-{-4,4-dimetiloxolan-3-il}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 1A**) se separó de forma quiral mediante el uso de las siguientes condiciones (Columna, Chiral ART Celulosa-SA, 4,6*50 mm, 3 µm; fase móvil, metil terc-butyl éter (MtBE) (ácido fórmico al 0,2 % (FA)) e isopropilo:diclorometano (IPA:DCM) = 1:1 (se mantuvo en 50 % IPA:DCM=1:1 en 4 min); Detector, UV 254) para proporcionar 5-cloro-2-(4-{-((3R)-4,4-dimetuloxolan-3-il}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente (R)-5-cloro-2-(4-{-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 1***) (RT = 1,12 min, 5,4 mg, 2,69 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro y 5-cloro-2-(4-{-((3S)-4,4-dimetiloxolan-3-il}amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente (S)-5-cloro-2-(4-{-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 1B***) (RT = 2,12 min, 6,0 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0543] (R)-5-cloro-2-(4-{-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

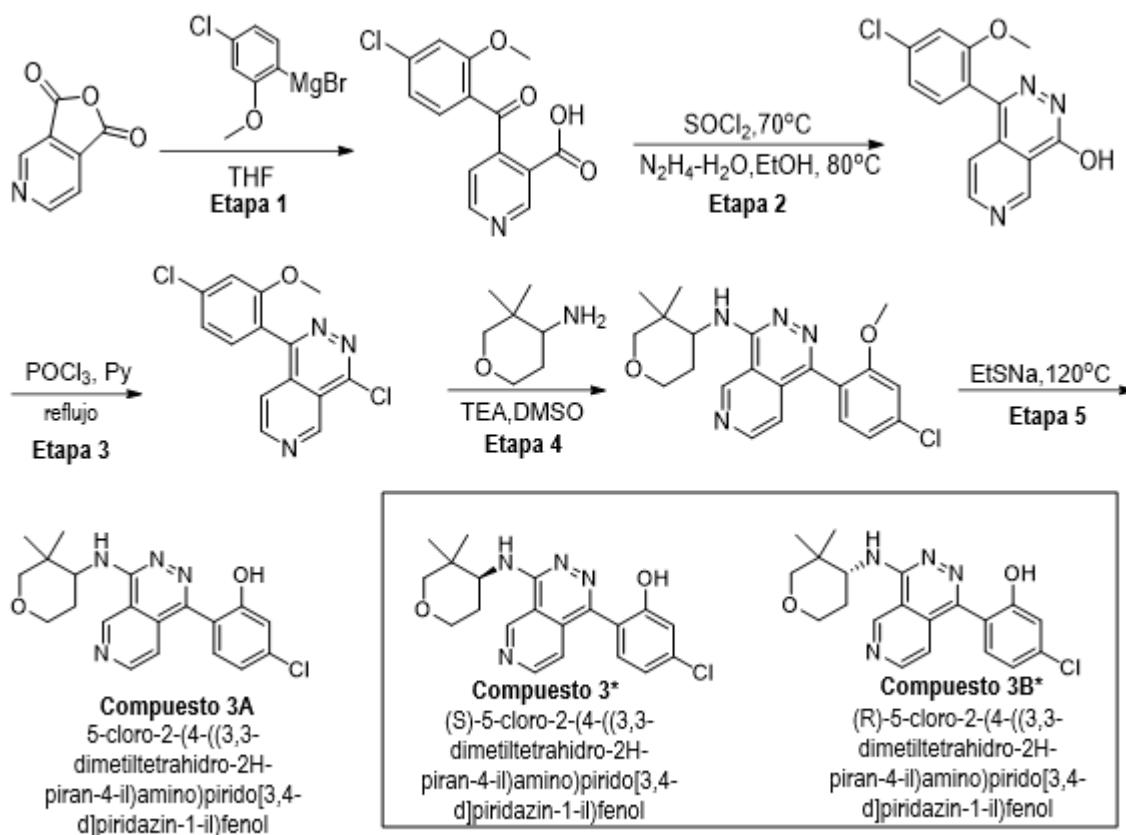
(Compuesto 1*) LCMS: (ES, m/z): RT=0,605 min, m/z=371,1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,10 – 4,98 (m, 1H), 4,47 – 4,30 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

[0544] (S)-5-cloro-2-(4-{-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.

(Compuesto 1B*) LCMS: (ES, m/z): RT=0,605 min, m/z=371,1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,81 – 9,74 (m, 1H), 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06

(d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,13 – 4,98 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 1H), 2,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Ejemplo 2. 5-cloro-2-(4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 3A), (S)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 3*), y (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 3B*)



[0545] El Ejemplo 2 sigue el Protocolo B.

[0546] *Etapa 1: Síntesis de (1S,2S)-2-((1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)amino)ciclopentan-1-ol.* A una solución agitada de furo[3,4-c]piridina-1,3-diona (30,0 g, 201,20 mmol, 1 equiv) y tetrahidrofurano (300 mL) se le agregó bromo(4-cloro-2-metoxifenil)magnesio (0,5 M en tetrahidrofurano (THF)) (241 mL, 120 mmol, 0,6 equiv) por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25°C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 mL) a 0°C . Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x50mL). Esto produjo ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoyl)piridina-3-carboxílico (20 g,

34,1 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LCMS (ES, m/z): RT=0,662 min, m/z=292,0[M+1]⁺.

[0547] Etapa 2: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol. En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridina-3-carboxílico (5 g, 17,1 mmol, 1 equiv) y SOCl₂ (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC). Después de que se completó la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) (50 mL) y se agregó a la solución de NH₂NH₂.H₂O (3,43 g, 68,6 mmol, 4 equiv), metanol (MeOH) (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. El producto bruto (4 g, 90 % de pureza) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L) y acetonitrilo (MeCN) (mantenimiento en MeCN al 39 % en 17 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto produjo 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (2,0 g, 40,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,723 min, m/z=288,0 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

[0548] Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina. En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (2,5 g, 8,69 mmol, 1 equiv) y POCl₃ (40 mL), y piridina (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con 500 mL de bicarbonato de sodio (ac.) y 500 mL de EtOAc a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto produjo 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (1,5 g, 56,4 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ES, m/z): RT=0,845 min, m/z=306,0[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 – 9,68 (m, 1H), 9,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

[0549] Etapa 4: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina. En un vial de 40 mL se agregó 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (200 mg, 0,65 mmol, 1 equiv) y 3,3-dimetiloxan-4-amina (101,28 mg, 7,84 mmol, 1,2 equiv), trietilamina (TEA) (198,32 mg, 1,96 mmol, 3 equiv), y dimetilsulfóxido (DMSO) (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se usó en

la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS:(ES, m/z):RT=0,684 min, m/z=399[M+1]⁺.

[0550] *Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-2-(4-(((1S,2S)-2-hidrox ciclopentil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol* (Compuesto 3A), (S)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 3*), y (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 3B*).

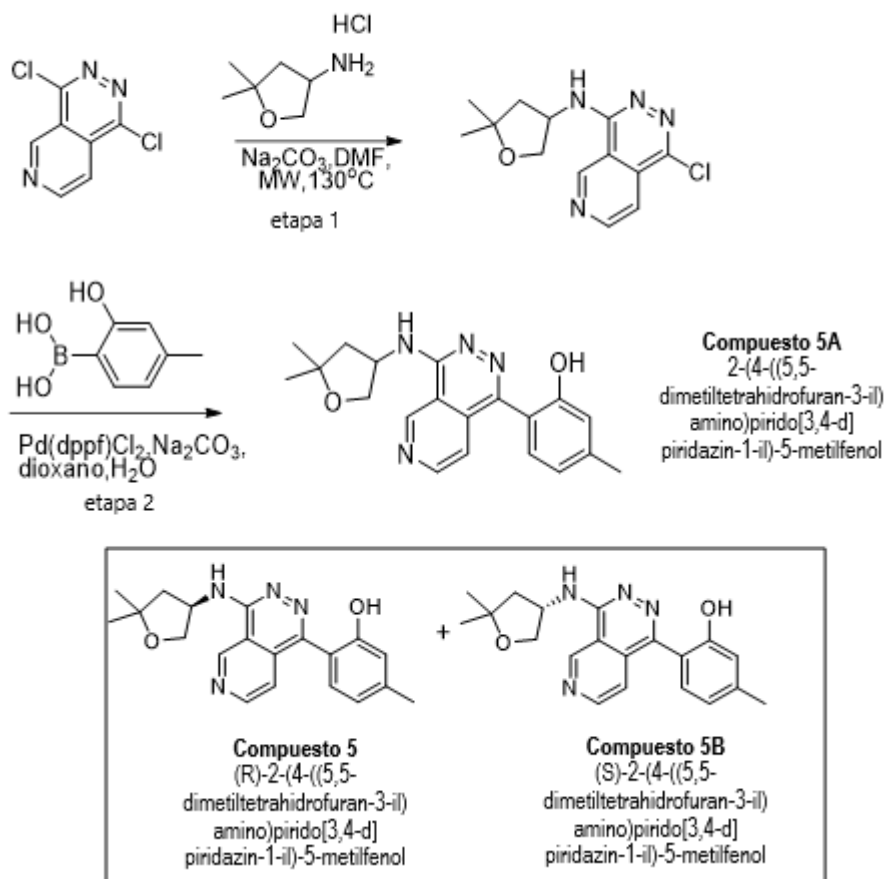
En un vial de 20 se agregó la mezcla de reacción de la etapa 4, (etilsulfanil)sodio (1054,30 mg, 12,53 mmol, 25 equiv), y DMSO (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeCN (3x5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones (columna, C18 gel; fase móvil, MeCN en agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm), lo que produjo un el producto como un sólido blancuzco. El producto (90 mg, 98,2 % de pureza) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (HPLC preparativa-064: Columna, CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 um; fase móvil, Hex y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 50 %:DCM=1:1- en 23 min); Detector, UV 254nm) para producir 5-cloro-2-(4-(((4R)-3,3-dimetiloxan-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente como (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (**Compuesto 3B***) (RT = 1,50 min, 27,8 mg, 14,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco y 5-cloro-2-(4-(((4S)-3,3-dimetiloxan-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente (S)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (**Compuesto 3***) (RT = 3,28 min, 24,4 mg, 12,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0551] 5-cloro-2-(4-(((4R)-3,3-dimetiloxan-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 3B***). LCMS:(ES, m/z): RT=0,553 min, m/z=385,2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,25 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

[0552] 5-cloro-2-(4-(((4S)-3,3-dimetiloxan-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 3***) LCMS:(ES, m/z): RT=0,671 min, m/z=385,2 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 3H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,01 – 1,92 (m, J = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 1,73 – 7,65 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 3. 2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (**Compuesto 5A**), (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-

metilfenol (Compuesto 5), y (S)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 5B)



- 5 **[0553]** El Ejemplo 3 sigue el Protocolo A.
- [0554]** En un tubo sellado de 8 mL se agregó 1-cloro-N-(5,5-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (120 mg, 0,430 mmol, 1 equiv), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (201 mg, 0,860 mmol, 2 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (94,5 mg, 0,130 mmol, 0,300 equiv), dioxano (2 mL) y H₂O (0,4 mL) a 80 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. La reacción se monitoreó
- 10 mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyó con éter de petróleo/ acetato de etilo (1:1) para proporcionar un producto bruto (140 mg), que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150mm 5 m, n; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L; Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 34 % B a 34 % B en 11 min, 34 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 10,2) para proporcionar una mezcla de los Compuestos 5A y
- 15 5B (65 mg), que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (Columna: CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 m; Fase móvil A: Hexanos (Hex) HPLC, Fase móvil B: MeOH: DCM=1:1, HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20 % B a 20 % B en 15 min; Longitud de onda:

220/254 nm) para producir (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (**Compuesto 5**) (28,4 mg, 18,8 % de rendimiento) (RT(min): 9,63) y (S)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (**Compuesto 5B**) (23,7 mg, 15,7 % de rendimiento) (RT(min): 13,52). La estereoquímica absoluta se determinó mediante

[0555] (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol

(Compuesto 5). LCMS (ES, m/z): RT=1,23 min, m/z=351,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,70 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (m, *J* = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 5,05 – 4,97 (m, 1H), 4,41 (m, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 3,92 (m, *J* = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 2,45 (m, *J* = 12,8, 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 (m, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

[0556] (S)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol

(Compuesto 5B) LCMS (ES, m/z): RT=1,23 min, m/z=351,1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,70 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (m, *J* = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 5,07 – 4,97 (m, 1H), 4,41 (m, *J* = 9,1, 6,6 Hz, 1H), 3,92 (m, *J* = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 2,45 (m, *J* = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 (m, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

[0557] La Tabla A muestra el protocolo mediante el cual se prepararon los compuestos de la presente descripción, y la Tabla B proporciona los datos de NMR.

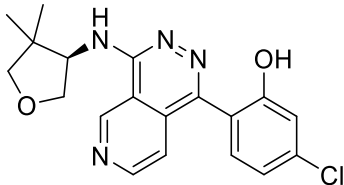
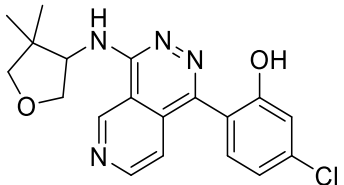
Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
1*	 (R)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	371,1	Protocolo A (Ejemplo 1)
1A*	 5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	371,1	Protocolo A (Ejemplo 1)

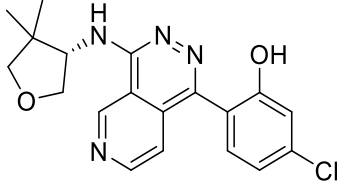
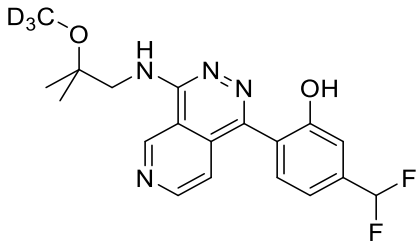
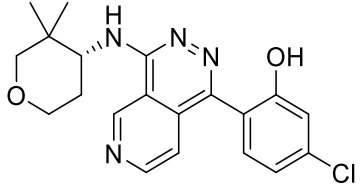
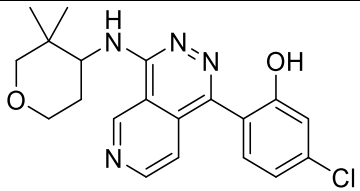
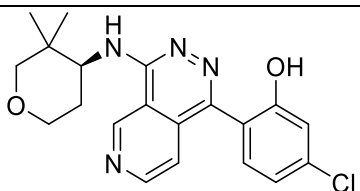
Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
1B*	 (S)-5-cloro-2-(4-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	371,1	Protocolo A (Ejemplo 1)
2	 5-(difluorometil)-2-(4-((2-(metoxi-d3)-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	378,2	Protocolo A
3B*	 (R)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,2	Protocolo B (Ejemplo 2)
3A	 5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,2	Protocolo B (Ejemplo 2)
3*	 (S)-5-cloro-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,2	Protocolo B (Ejemplo 2)

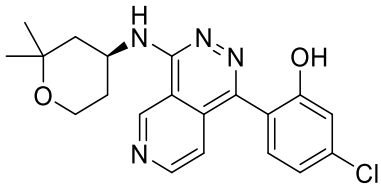
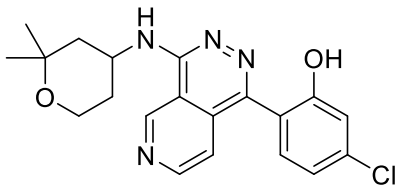
Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
4*	 (S)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,1	Protocolo B Compuesto 4*: Columna, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; fase móvil: Hexanos y MeOH:DCM=1:1 (mantenimiento en MeOH al 25 %:DCM=1:1 en 17 min); Detector, UV 254. RT = 2,45 min
4A	 5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,1	Protocolo B Los compuestos 4*, 4A, y 4B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo B y el Ejemplo 2 mediante el uso de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 4.

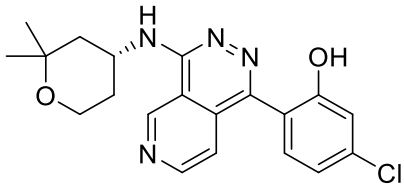
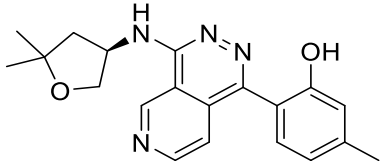
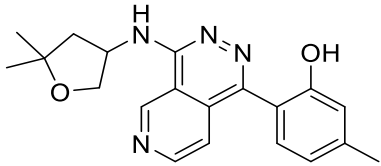
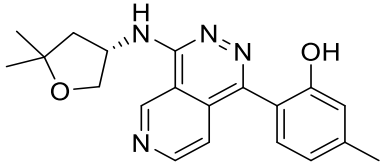
Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
4B*	 (R)-5-cloro-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	385,1	Protocolo B Compuesto 4B*: Columna, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 um; fase móvil, Hex- y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 25 %:DCM=1:1- en 17 min); Detector, UV 254. RT = 3,12 min
5	 (R)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	351,1	Protocolo A (Ejemplo 3)
5A	 2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	351,1	Protocolo A (Ejemplo 3)
5B	 (S)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	351,1	Protocolo A (Ejemplo 3)

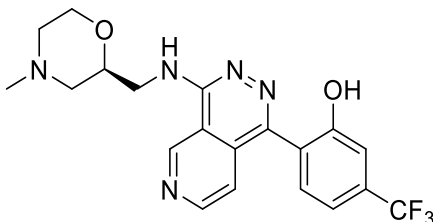
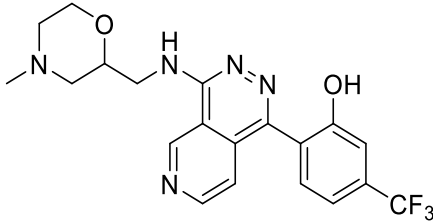
Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
6*	 (S)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	420,2	Protocolo A Compuesto 6*: Columna: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (Hex) (NH₃ al 0,5 % 2 M-MeOH), Fase móvil B: EtOH: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 8 min; Longitud de onda: 220/254 nm RT (min): 5,27
6A	 2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	420,2	Protocolo A Los Compuestos 6*, 6A, y 6B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y el Ejemplo 1 mediante el uso de (4-metilmorfolin-2-il)metanamina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.

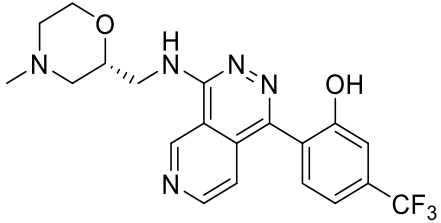
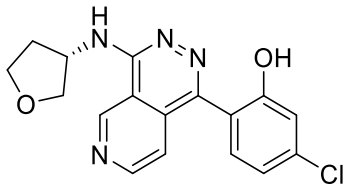
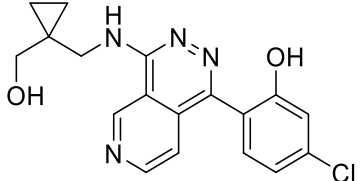
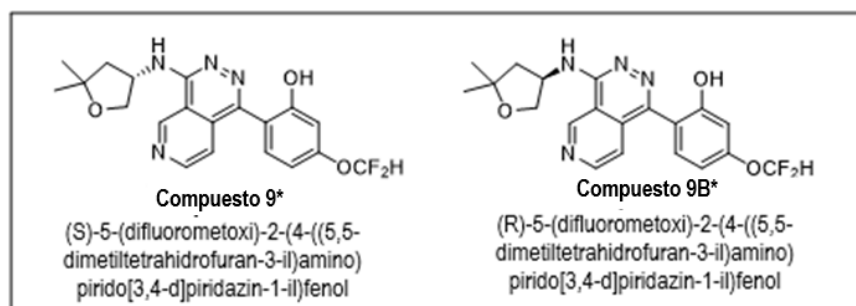
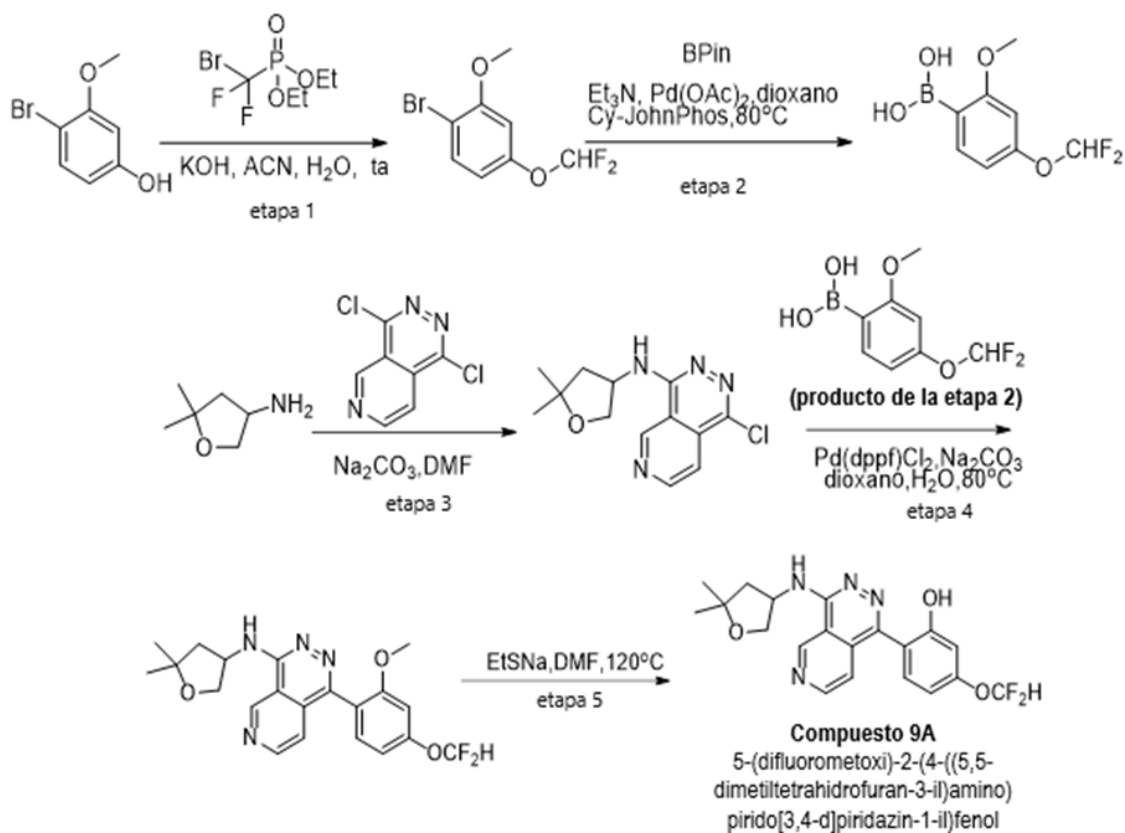
Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
6B*	 (R)-2-(4-(((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	420,2	Protocolo A Compuesto 6B*: Columna: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (NH₃ al 0,5 % 2 M-MeOH), Fase móvil B: EtOH: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 8 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 7,30
7*	 (S)-5-cloro-2-(4-((tetrahidrofurano-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol Ejemplo comparativo 1 USSN 17/528,928	343,1	Protocolo A
8		357,0	Protocolo A

Table A.			
Comp. n.º	Estructura	MS (ESI; m/z; M+H)	Protocolo
	5-cloro-2-(4-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol Ejemplo comparativo 2 USSN 17/528,928		

Tabla B. Tabla de ^1H NMR	
Comp. n.º	^1H NMR
1*	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,10 – 4,98 (m, 1H), 4,47 – 4,30 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).
1B*	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,81 – 9,74 (m, 1H), 8,87 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,13 – 4,98 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 1H), 2,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).
2*	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,26 – 6,90 (m, 3H), 3,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,25 (s, 6H).
3B*	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,25 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).
3*	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,01 – 1,92 (m, $J = 12,2$, 4,8 Hz, 1H), 1,73 – 7,65 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).
4*	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,70 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 3,95

Tabla B. Tabla de ^1H NMR	
Comp. n.º	^1H NMR
	– 3,80 (m, 2H), 2,23 – 2,10 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
4B*	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 3,97 – 3,80 (m, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
5	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (m, J = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 5,05 – 4,97 (m, 1H), 4,41 (m, J = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 3,92 (m, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 2,45 (m, J = 12,8, 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 (m, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).
5B	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (m, J = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 5,07 – 4,97 (m, 1H), 4,41 (m, J = 9,1, 6,6 Hz, 1H), 3,92 (m, J = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 2,45 (m, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 (m, J = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).
6*	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,66 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,03 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 13,8, 4,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 2H), 3,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (td, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 2,04 (t, J = 10,9 Hz, 1H).
6B*	^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,66 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 2H), 3,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (td, J = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 2,05 (t, J = 10,8 Hz, 1H).
7* Ej. comp. 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,11 – 3,91 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 1H).
8 Ej. comp. 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 – 7,02 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,86 – 0,63 (m, 4H).

Ejemplo 4. 5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 9A), (S)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 9*), y (R)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 9B*)



5

[0558] El Ejemplo 4 sigue el Protocolo A.

[0559] *Etapa 1. Síntesis de 1-bromo-4-(difluorometoxi)-2-metoxibenceno.* En un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó 4-bromo-3-metoxifenol (5 g, 24,62 mmol, 1 equiv), acetonitrilo (MeCN) (10 mL), bromodifluorometilfosfonato de dietilo (13,15 g, 49,25 mmol, 2 equiv) y KOH (2,76 g, 49,25 mmol, 2 equiv), H₂O (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante cromatografía de gas/espectrometría de

10

masa (GCMS). La reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (PE/EA) (4:1) para producir el compuesto del título (3,9 g, 61,3 % de rendimiento). LCMS, ESI: RT= 1,35 min, m/z =253[M+H]⁺.

[0560] *Etapa 2. Síntesis de ácido (4-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)borónico.* A una solución agitada de 1-bromo-4-(difluorometoxi)-2-metoxibenceno (2200 mg, 8,69 mmol, 1 equiv) en dioxano (25 mL) se le agregó trietilamina (2639,37 mg, 26,08 mmol, 3 equiv) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5563,40 mg, 43,47 mmol, 5 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le agregó Pd(OAc)₂ (195,19 mg, 0,86 mmol, 0,1 equiv) y 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, (2-bifenil)díciclohexilfosfina (Cy-JohnPhos) (609,44 mg, 1,73 mmol, 0,2 equiv) en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS, ESI: RT= 0,75 min, m/z =219[M+H]⁺.

[0561] *Etapa 3. Síntesis de 1-cloro-N-(5,5-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d] piridazin-4-amina.* En un tubo sellado de 20 mL se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (800 mg, 3,99 mmol, 1 equiv), 5,5-dimetiloxolan-3-amina (552,79 mg, 4,79 mmol, 1,2 equiv), Na₂CO₃ (1270,94 mg, 11,99 mmol, 3 equiv) y dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 30 min a 130 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se repitió 5 veces. La mezcla resultante combinada se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3x20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (2#SHIMADZU (HPLC-01): Columna, Columna XBridge Prep Fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 50 mmol/L) y acetonitrilo (MeCN) (MeCN al 12 % hasta 22 % en 10 min, mantenimiento a 22 % en 2 min); Detector, UV254nm) para proporcionar 1-cloro-N-(5,5-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (2 g, 32,3 % de rendimiento). LCMS, ESI: RT= 0,73 min, m/z = 279,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,78-3,74(m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

[0562] *Etapa 4. Síntesis de 1-(4-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)-N-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina.* A una solución agitada de 1-cloro-N-(5,5-dimetiloxolan-3-

il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (1400 mg, 5,02 mmol, 1 equiv) y ácido 4-(difluorometoxi)-2-metoxifenilborónico (3284,18 mg, 15,06 mmol, 3 equiv) en dioxano (12 mL) y agua (2,4 mL) se le agregó Na₂CO₃ (1596,36 mg, 15,06 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (735,02 mg, 1 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno.

5 La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente al 40 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 57 % de rendimiento). LCMS, ESI: RT= 0,66 min, m/z = 417,1 [M+H]⁺.

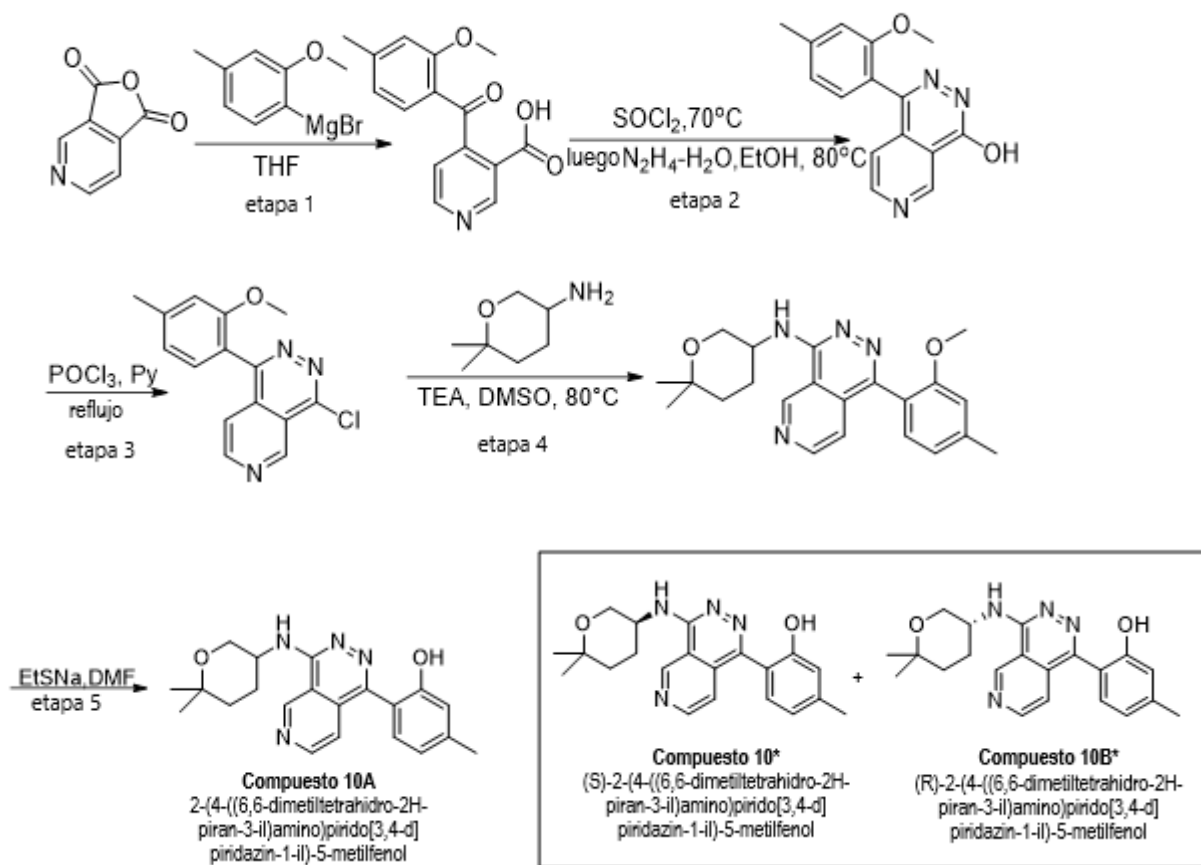
10 **[0563]** *Etapa 5. Síntesis de 5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol.* A una solución agitada de 1-(4-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)-N-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (1100 mg, 2,64 mmol, 1 equiv) en dimetilformamida (10 mL) se le agregó (etilsulfanil)sodio (666,53 mg, 7,92 mmol, 3 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 120 °C. La reacción se monitoreó
15 mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con MeOH (3x5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05 %); Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 18 % B a 28 % B en 10 min, 28 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT (min): 8,4) para proporcionar el
20 compuesto del título (**Compuesto 9A**) (751,6 mg, 55,1 % de rendimiento). LCMS, ESI: RT= 0,67 min, m/z = 403,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 10,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 5,6, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 – 6,73 (m, 3H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). Luego, el **Compuesto 9*** y el **Compuesto 9B*** se aislaron mediante HPLC quiral, y la estereoquímica se asignó en función de extrapolación de las asignaciones estereoquímicas del
25 **Compuesto 5** y el **Compuesto 5B**.

[0564] *Aislamiento de (S)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 9***).* HPLC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 %); Fase móvil B: EtOH: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 60 % B a 60 % B en 11 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 6,39; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 – 6,76 (m, 3H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 4,09 – 4,06 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 2,17 – 2,13 (m, 6,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS: 403,5 [M+H]⁺.

35 **[0565]** *Aislamiento de (R)-5-(difluorometoxi)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-*

d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 9B***). HPLC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (TFA al 0,1 %); Fase móvil B: EtOH: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 60 % B a 60 % B en 11 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 9,83; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 10,03 – 9,98 (m, 1H), 9,14 – 9,13 (m, 1H), 7,72 – 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 – 6,79 (m, 3H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 4,10 – 4,06 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 2,18 – 2,13 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS: 403,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 5. 2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)-5-metilfenol (**Compuesto 10A**), (*S*)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)-5-metilfenol (**Compuesto 10***), y (*R*)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-*d*]piridazin-1-il)-5-metilfenol (**Compuesto 10B***)



15 **[0566]** El Ejemplo 5 sigue el Protocolo B.

[0567] *Etapa 1. Síntesis de ácido 4-(2-metoxi-4-metilbenzoil)piridina-3-carboxílico.* En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL se agregó furo[3,4-*c*]piridina-1,3-diona (10 g, 67,06 mmol, 1 equiv), THF (100 mL) y se agregó bromo(2-metoxi-4-metilfenil)magnesio (9 g, 40,24 mmol, 0,6 equiv) por goteo a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera

de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de hielo/agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6 g, 33 % de rendimiento). LCMS:(ES, m/z): RT= 0,570 min, m/z=272 [M+1]⁺.

[0568] *Etapa 2. Síntesis de 1-(2-metoxi-4-metilfenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol.* En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó ácido 4-(2-metoxi-4-metilbenzoil)piridina-3-carboxílico (2 g, 7,37 mmol, 1 equiv), y SOCl₂ (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C, y la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de que se completó la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), y se agregó a la solución de hidrato de hidrazina (1,70 g, 33,99 mmol, 4,61 equiv) y EtOH (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. El producto bruto (2,0 g, 80 % de pureza) se purificó mediante HPLC preparativa ((HPLC preparativa-059): Columna, CHIRAL ART Celulosa-SC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, Hex (NH₃-MeOH al 0,5 % 2 M) y MeOH:DCM=1:1(mantenimiento en MeOH al 60 %:DCM=1:1- en 10 min); Detector, UV 254) para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 66 % de rendimiento). LCMS:(ES, m/z):RT= 0,880 min, m/z=268[M+1]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1H), 9,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

[0569] *Etapa 3. Síntesis de ácido 4-(2-metoxi-4-metilbenzoil)piridina-3-carboxílico.* En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 1-(2-metoxi-4-metilfenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (800 mg, 2,99 mmol, 1 equiv), POCl₃ (10 mL), y piridina (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 110 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición en una solución acuosa de NaHCO₃ (500 mL) y acetato de etilo (EtOAc) (500mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (1x500 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 35,1 % de rendimiento). LCMS:(ES, m/z): RT= 0,837 min, m/z=286[M+1]⁺. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,08 – 6,95 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

[0570] *Etapa 4. Síntesis de N-(6,6-dimetiloxan-3-il)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina.* A una solución agitada de 4-cloro-1-(2-metoxi-4-metilfenil)pirido[3,4-d]piridazina (149,6 mg, 0,525 mmol, 1 equiv) en DMSO (4,5 mL) se le agregó 6,6-dimetiloxan-3-amina (81,39 mg, 0,630

mmol, 1,2 equiv) y tietilamina (TEA) (159,4 mg, 1,58 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (FA al 0,1 %), gradiente al 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 77,5 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT= 0,663min, m/z = 378[M+H]⁺.

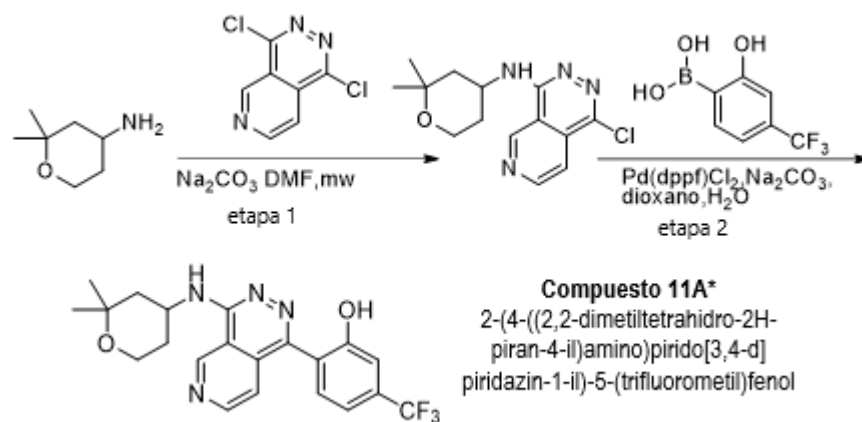
[0571] *Etapa 5. Síntesis de 2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 10A), (S)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 10*), y (R)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 10B*.)* A una solución agitada de N-(6,6-dimetiloxan-3-il)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (50 mg, 0,026 mmol, 1 equiv) en DMF (1,5 mL) se le agregó (etilsulfanil)sodio (166,3 mg, 1,98 mmol, 15 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 120 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2x10 mL), y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 33 % B a 43 % B en 10 min, 43 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 9,5) para proporcionar el compuesto del título (**Compuesto 10A**). Luego, el **Compuesto 10*** y el **Compuesto 10B*** se aislaron mediante HPLC quiral. La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0572] *Aislamiento de (S)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 10*).* Columna: Lux 5µm Celulosa-3, 2,12*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (ácido fórmico (FA) al 0,2 %); Fase móvil B: MeOH: EtOH=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 15 % B a 15 % B en 12,5 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 2,81; (13,3 mg, 27,6 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT= 1,372 min, m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (q, J = 7,7, 6,7 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

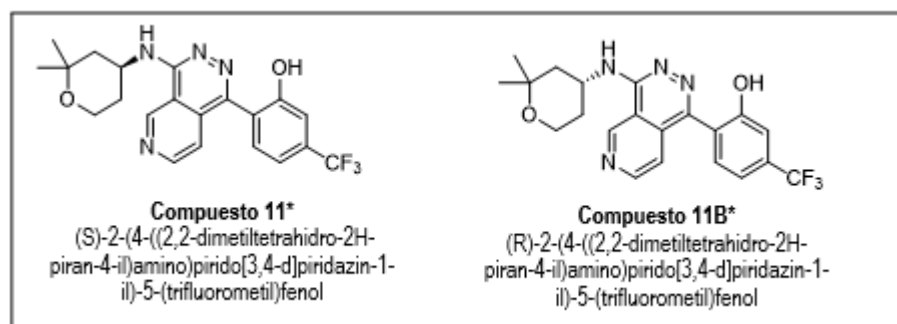
[0573] *(R)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 10B*).* Columna: Lux 5µm Celulosa-3, 2,12*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (FA al 0,2 %); Fase móvil B: MeOH: EtOH=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 15 % B a 15 % B en 12,5 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 3,82; (5,4 mg, 11,2 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT= 1,36 min, m/z = 365 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J =

7,6 Hz, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

- 5 **Ejemplo 6. 2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 11A), (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 11*) y (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 11B*)**



10



[0574] El Ejemplo 6 sigue el Protocolo A.

- [0575]** *Etapa 1. Síntesis de 1-cloro-N-(2,2-dimetiloxan-4-il)pirido[3,4-d] piridazin-4-amina.* En un tubo sellado de 100 mL se agregó 2,2-dimetiloxan-4-amina (2 g, 15,5 mmol, 1 equiv), Na_2CO_3 (4921 mg, 46,44 mmol, 3 equiv), y DMF (20 mL). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 1 h a 130 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con DMF (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente al 10 % a 60 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (1,80 g, 39,3 % de rendimiento).
- LCMS: (ES, m/z): RT=0,93 min, m/z =293,0[M+H]⁺.

[0576] *Etapa 2. Síntesis de 2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 11A), (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 11*) y (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (Compuesto 11B*).* En un vial de 20 mL se agregó 1-cloro-N-(2,2-dimetiloxan-4-il) pirido[3,4-d] piridazin-4-amina (250 mg, 0,85 mmol, 1 equiv), Na₂CO₃ (271,51 mg, 2,56 mmol, 3 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (187,44 mg, 0,25 mmol, 0,3 equiv), dioxano (2,5 mL), y H₂O (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente al 30 % a 60 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el producto bruto, **Compuesto 11A** (200 mg, 80 % de pureza), que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna, YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L) y MeCN (MeCN al 35 % hasta 45 % en 10 min); Detector, UV 254 nm) para proporcionar el **Compuesto 11A** purificado (120 mg, 98 % de pureza), que se purificó mediante HPLC preparativa quiral (Columna, CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, hexanos (ácido fórmico al 0,2 %) y etanol (EtOH) (mantenimiento en EtOH al 10 %- en 20 min); Detector, UV 254nm) para proporcionar (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (26,5 mg, 7,25 % de rendimiento) (**Compuesto 11***) con un RT de 1,66 min; y (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol (24,3 mg, 5,33 % de rendimiento) (**Compuesto 11B***) con un RT de 2,37 min. La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

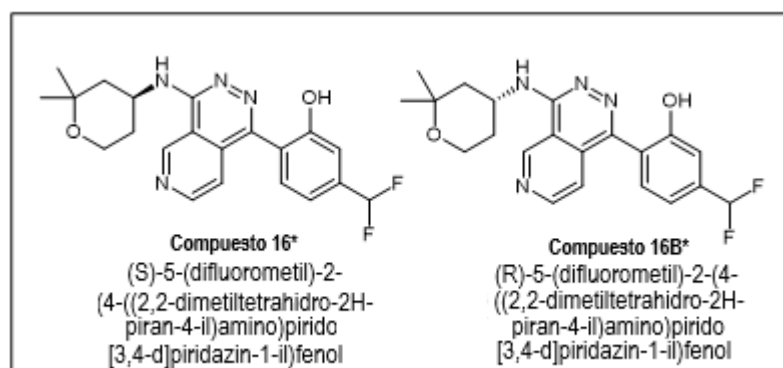
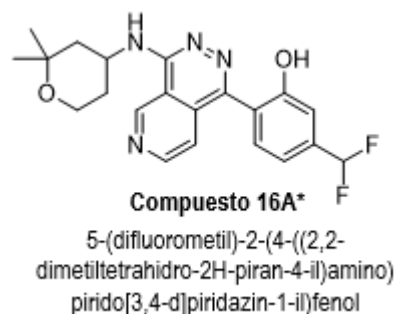
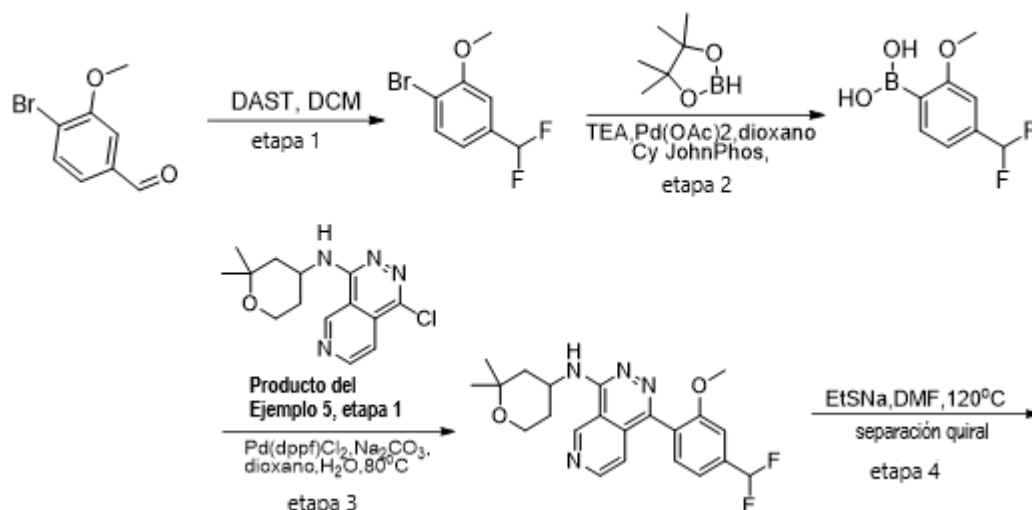
[0577] (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-

(trifluorometil)fenol (**Compuesto 11***): LCMS: (ES, m/z): RT=1,21 min, m/z=419,0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

[0578] (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-

(trifluorometil)fenol (**Compuesto 11B***): LCMS: (ES, m/z): RT=1,21 min, m/z=419,0[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,71 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo 7. 5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 16A), (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 16*), y (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 16B*)



[0579] El Ejemplo 7 sigue el Protocolo A.

[0580] *Etapas 1. Síntesis de 1-bromo-4-(difluorometil)-2-metoxibenceno.* A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxibenzaldehído (1 g, 4,65 mmol, 1 equiv) en DCM (10 mL) se le agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (3,75 g, 23,25 mmol, 5 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2

h a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La reacción se inactivó con agua helada (20 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyó con diclorometano/éter de petróleo (DCM/ PE) (1:1) para producir el compuesto del título (1,03 g, 93 % de rendimiento).

[0581] *Etapa 2. Síntesis de ácido (4-(difluorometil)-2-metoxifenil)borónico.* Una solución de 1-bromo-4-(difluorometil)-2-metoxibenceno (400 mg, 1,68 mmol, 1 equiv) en dioxano (10 mL) se trató con trietilamina (512,27 mg, 5,04 mmol, 3 equiv) durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, seguido por la adición de Pd(OAc)₂ (37,88 mg, 0,17 mmol, 0,1 equiv) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, se agregó (2-Bifenil)diciclohexilfosfina (Cy-JohnPhos) (118,29 mg, 0,33 mmol, 0,2 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua helada (10 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1 g en bruto), que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. GCMS: m/z = 202,06.

[0582] *Etapa 3. Síntesis de 1-[4-(difluorometil)-2-metoxifenil]-N-(2,2-dimetiloxan-4-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina.* A una solución agitada de 2-[4-(difluorometil)-2-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (135,86 mg, 0,47 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (9 mL) y H₂O (1,8 mL) se le agregó Na₂CO₃ (152,05 mg, 1,43 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (104,97 mg, 0,14 mmol, 0,3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (20 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, gradiente al 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (176 mg, 88,8 % de rendimiento). LCMS:(ES,m/z): RT= 0,65 min, m/z = 415,40[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,90 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,44 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 5,50 Hz, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,91 (d, J = 12,90 Hz, 4H), 1,27 – 1,14 (m, 6H).

[0583] *Etapa 4. Síntesis de 5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 16A), (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 16*), y (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 16B*).* A una solución agitada de 1-[4-(difluorometil)-2-metoxifenil]-N-(2,2-dimetiloxan-4-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (150 mg, 0,36 mmol, 1 equiv) en DMF (1,5 mL) se le agregó etanotiolato de sodio (EtSNa) (457 mg, 5,43 mmol, 15 equiv). La mezcla de reacción final se agitó

durante 2 h a 120 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con EtOAc (3x5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), gradiente de 25 % a 45 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el **Compuesto 16A** (43 mg, 96 % de pureza, 88,8 % de rendimiento), que se purificó adicionalmente mediante preparativa quiral HPLC (Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (FA al 0,2 %); Fase móvil B: IPA: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30 % B a 30 % B en 15 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (min): 10,29) para producir (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 16B***) con un RT de 14,32 min (16,5 mg, 11,4 % de rendimiento) y (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 16***) con un RT de 10,29 min (18,5 mg, 12,3 % de rendimiento). La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0584] (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol. (**Compuesto 16B***): LCMS: (ES, m/z): RT=1,12 min, m/z = 401,20[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 – 6,91 (m, 3H), 4,85 – 4,59 (m, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

[0585] (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 16***): LCMS: (ES, m/z): RT=1,12 min, m/z = 401,20[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 – 6,91 (m, 3H), 4,85 – 4,59 (m, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 8. 5-cloro-2-(4-((3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 18B***), 5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 18C***), 5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 18A***), 5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 18***), 5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (**Compuesto 18D***)

[0587] *Etapa 1: Síntesis de ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridina-3-carboxílico.* A una solución

agitada de furo[3,4-c]piridina-1,3-diona (30,0 g, 201,20 mmol, 1 equiv) y tetrahidrofurano (300 mL) se le agregó bromo(4-cloro-2-metoxifenil)magnesio (0,5 M en THF) (241 mL, 120 mmol, 0,60 equiv) por goteo a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 mL) a 0 °C. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x50mL). Esto produjo el compuesto del título (20 g, 34,1 % de rendimiento). LCMS (ES, m/z): RT=0,662 min, m/z=292,0[M+1]⁺.

[0588] *Etapa 2: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol.* En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridina-3-carboxílico (5 g, 17,1 mmol, 1 equiv) y SOCl₂ (50 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La reacción se monitoreó mediante TLC. Después de que se completó la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), y se agregó a la solución de NH₂NH₂·H₂O (3,43 g, 68,6 mmol, 4 equiv), MeOH (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. El producto bruto (4 g, 90 % de pureza) se purificó mediante HPLC preparativa (2#SHIMADZU (HPLC-01): Columna, Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L) y MeCN (mantenimiento en MeCN al 39 % en 17 min); Detector, UV 254/220 nm) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 40,6 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT=0,723 min, m/z=288,0 [M +H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

[0589] *Etapa 3: Síntesis de 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina.* En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (2,5 g, 8,69 mmol, 1 equiv) y POCl₃ (40 mL), y piridina (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con 500 mL de bicarbonato de sodio (ac.) y 500 mL de EtOAc a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 56,4 % de rendimiento). LCMS (ES, m/z): RT=0,845 min, m/z=306,0[M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 – 9,68 (m, 1H), 9,12 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

[0590] *Etapa 4: Síntesis de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina.* En un vial de 20 mL se agregó clorhidrato de 3-metiloxan-4-amina (200 mg, 1,31 mmol, 3 equiv), DMSO (3 mL), 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (134,60 mg, 0,44 mmol, 1 equiv) y DIEA (170,48 mg, 1,31 mmol, 3 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se agitó durante la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel; fase móvil, MeCN en agua, gradiente al 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros cis y trans (150 mg, 88,7 % de rendimiento). LCMS:(ES, m/z):RT= 0,688 min, m/z=385[M+1]⁺.

[0591] *Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-2-(4-(((3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18B*)*. En un vial de 20 mL se agregó la mezcla cis/trans de (1-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (90 mg, 0,24 mmol, 1 equiv), DMSO (3 mL) y (etilsulfanil)sodio (204,14 mg, 2,43 mmol, 10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 120 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna, C18 de gel; fase móvil, MeCN en agua, gradiente al 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar una mezcla de estereoisómeros en bruto (70 mg, 90 % de pureza).

[0592] *Etapa 6: Aislamiento de diastereómeros cis: 5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18*), 5-cloro-2-(4-{3-metiloxan-4-il}amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18'*) y 5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18D*)*. La mezcla en bruto se purificó mediante el uso de HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna, Chiral ART Celulosa-SA, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, Hex (FA al 0,2 %)- y EtOH:DCM=1:1 (mantenimiento en EtOH al 30 %:DCM=1:1- en 15,5 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo 5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiloxan-4-il}amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente 5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (**Compuesto 18***) (9,30 mg, 10,3 % de rendimiento, RT=1,47 en una columna de 4,6*50 mm) como un sólido amarillo claro y 5-cloro-2-(4-{3-metiloxan-4-il}amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado 5-cloro-2-(4-{3-metiloxan-4-il}amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (**Compuesto 18'***) como una mezcla supuesta de isómeros trans (30 mg, 34,6 % de rendimiento, RT=2,39 en una columna de 4,6*50 mm) como un sólido amarillo claro y 5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiloxan-4-il}amino}pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente 5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (**Compuesto 18D***) (7,50 mg, 8,3 % de rendimiento, RT=3,11 en una columna de 4,6*50 mm) como un sólido amarillo claro (isómeros cis y trans y estereoquímica asignada de forma arbitraria).

[0593] *5-cloro-2-(4-(((3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18*)*: LCMS:(ES, m/z):RT= 0,631min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄)

δ 9,72 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 2H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,85 – 1,61 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

[0594] 5-cloro-2-(4-(((3S,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol

5 **(Compuesto 18D*)**: LCMS:(ES, m/z):RT= 1,202 min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,72 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 2H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,31 – 3,16 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 1,94 (m, 1H), 1,80 – 1,60 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). *Etapas 7:*

[0595] Aislamiento de diastereómeros *trans*: 5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18C*) y 5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18A*). La supuesta mezcla *trans* (30 mg, 98 % de pureza) se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna, Chiral ART Celulosa-SA, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil, Hex (FA al 0,2 %)- y EtOH:DCM=1:1- (mantenimiento en EtOH al 30 %:DCM=1:1- en 18,2 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo 5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado en la presente 5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (Compuesto 18C*) (13,9 mg, 39,6 % de rendimiento, RT=4,880 en una columna de 4,6*50 mm) y 5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (también denominado 5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol) (Compuesto 18A*) (14,0 mg, 40,0 % de rendimiento, RT=3,50 en una columna 4,6*50 mm). La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0596] 5-cloro-2-(4-(((3R,4S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18C*): LCMS:(ES, m/z):RT= 1,032min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,86 – 3,72 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0597] 5-cloro-2-(4-(((3S,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 18A*): LCMS:(ES, m/z):RT= 1,032 min, m/z=371[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 4,79 – 4,52 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,86 – 3,71 (m, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,13 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0598] Los compuestos adicionales proporcionados en la Tabla C, a continuación, siguen los Protocolos y Ejemplos descritos en la presente.

Tabla C.

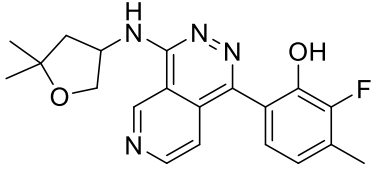
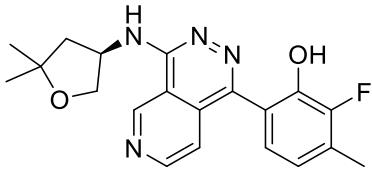
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
12A	 6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol	369,15		Protocolo A Los Compuestos 12*, 12A, y 12B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.
12*	 (R)-6-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-2-fluoro-3-metilfenol	369,15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,04 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 3,81 – 3,77 (m,	Protocolo A Columna: Chiral ART Celulosa-SA, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexanos (ácido fórmico (FA) al 0,2 %); Fase móvil B: MeOH: DCM=1:1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 % B a 25 % B en 20

Tabla C.

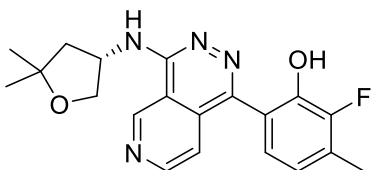
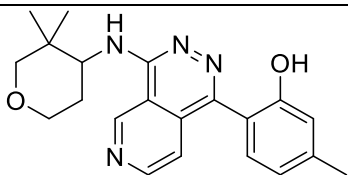
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
			1H), 2,36 – 2,26 (m, 4H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).	min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 12,07
12B*	 (S)-6-(4-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-yl)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-yl)-2-fluoro-3-metilfenol	369,15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,04 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 3,80 – 3,77 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 4H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).	Protocolo A Columna: Chiral ART Celulosa-SA, 2*25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (FA al 0,2 %); Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 % B a 25 % B en 20 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 17,03
13A	 2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-pyridin-2-yl)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-yl)-2-fluoro-3-metilfenol	365,10		Protocolo B Los compuestos 13*, 13A, y 13B*

Tabla C.

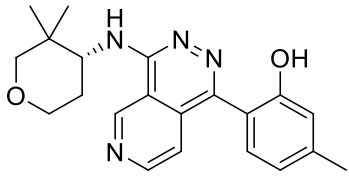
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
	piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol			se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo B y el Ejemplo 2 mediante el uso de 3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 4.
13B*	 (R)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	365,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,10 (m, 3H), 6,85 – 6,75 (m, 2H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,25 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,14 (s,	Protocolo B Columna, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil, Hex (FA al 0,2 %)- y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 50 %:DCM=1:1- en 12 min); Detector, UV 254 nm; RT (min): 1,59

Tabla C.

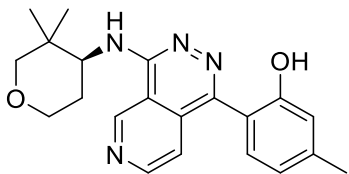
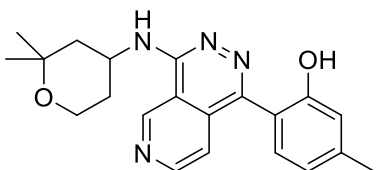
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
			3H), 0,87 (s, 3H).	
13*	 (S)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	365,10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,25 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).	Protocolo B Columna, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, Hex (FA al 0,2 %)- y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 50 %:DCM=1:1- en 12 min); Detector, UV 254 nm; RT (min): 1,85
14A	 2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	365,20		Protocolo B Los compuestos 14*, 14A, y 14B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo B y los Ejemplos 2 y 5

Tabla C.

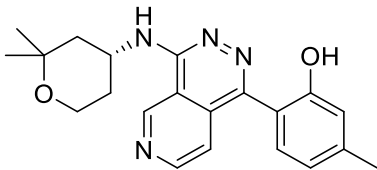
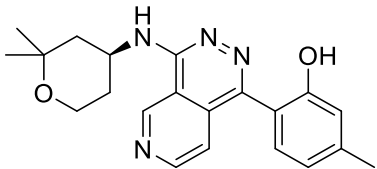
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
				mediante el uso de 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 4.
14B*	 (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol	365,20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,04 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 3,81 – 3,77 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 4H), 2,01 – 1,96 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).	Protocolo B Columna, CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil, Hex (NH ₃ -MeOH al 0,5 % 2 M)- y EtOH:DCM=1:1- (mantenimiento al 30 % EtOH:DCM=1:1- en 23 min); Detector, UV 254; RT (min): 2,75
14*		365,20	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,67 (d, <i>J</i> =	Protocolo B Columna,

Tabla C.

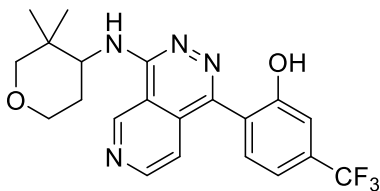
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
	(S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol		1,0 Hz, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 11,9, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,16 (d, <i>J</i> = 22,5 Hz, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).	CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, Hex (NH ₃ -MeOH al 0,5 % 2 M)- y EtOH:DCM=1:1- (mantenimiento al 30 % EtOH:DCM=1:1- en 23 min); Detector, UV 254; RT (min): 4,16
15A	 2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	419,10		Protocolo A Los Compuestos 15*, 15A, y 15B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina como el reactivo de amina (i) de la

Tabla C.

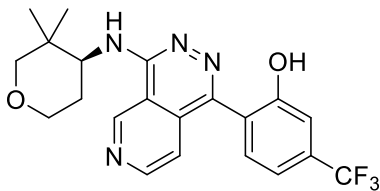
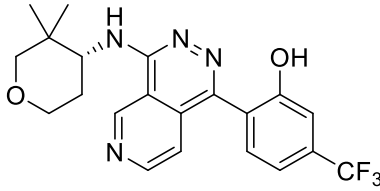
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
				etapa 1.
15*	 (S)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	419,10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,78 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,79 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,68 – 3,56 (m, 2H), 3,38 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).	Protocolo A Columna: CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (FA al 0,2 %); Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 % B a 25 % B en 19 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 2,27
15B*	 (R)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	419,10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,78 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 1H),	Protocolo A Columna: CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex (FA al 0,2 %); Fase móvil B:

Tabla C.

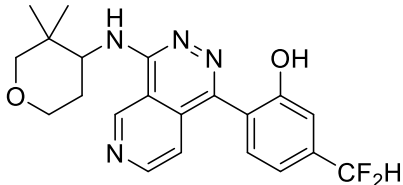
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
			7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 3,38 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,82 – 1,67 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).	EtOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 % B a 25 % B en 19 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 3,37
17A	 5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	401,15		Protocolo A Los Compuestos 17*, 17A, y 17B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 3,3-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.

Tabla C.

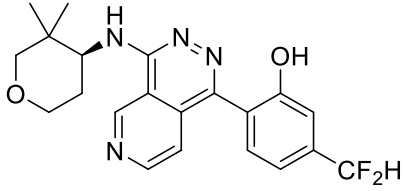
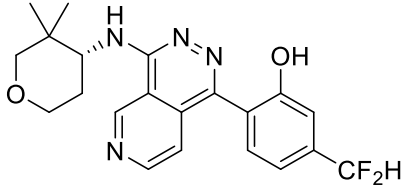
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
17*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	401,15	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 10,04 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 6,84 (t, <i>J</i> = 56,1 Hz, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,76 – 3,57 (m, 2H), 3,39 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,22 (m, 1H), 1,86 – 1,80 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).	Protocolo A Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 µm ; fase móvil, Hex (TFA al 0,1 %)- y EtOH:DCM=1:1 (mantenimiento en EtOH al 30 %:DCM=1:1 en 15 min); RT(min): 2,25
17B*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	401,15	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 10,15 – 9,94 (m, 1H), 9,25 – 8,99 (m, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H),	Protocolo A Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 µm ; fase móvil, Hex (TFA al 0,1 %)- y EtOH:DCM=1:1

Tabla C.

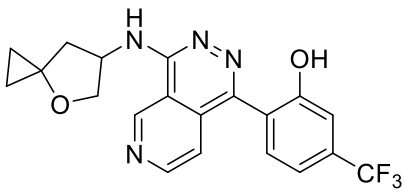
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
			1H), 7,37 – 7,21 (m, 2H), 6,84 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,39 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 2,06 – 1,78 (m, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,02 (s, 2H).	(mantenimiento en EtOH al 30 %:DCM=1:1 en 15 min); RT(min): 2,97
19A	 2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	403,10		Protocolo A Los Compuestos 19*, 19A, y 19B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 4-oxaspiro[2.4]heptan-6-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.

Tabla C.

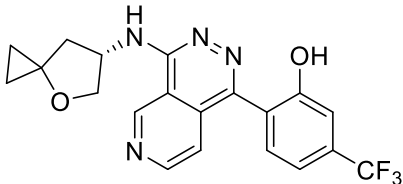
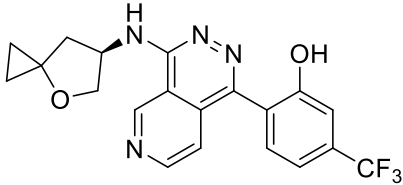
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
19B*	 (S)-2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	403,10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,77 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,12 – 5,09 (m, 1H), 4,34 – 4,31 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,35 – 2,33 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 1H), 0,87 – 0,84 (m, 1H), 0,74 – 0,71 (m, 1H), 0,65 – 0,58 (m, 1H).	Protocolo A Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 um; fase móvil, Hex (NH ₃ -MeOH al 0,5 % 2 M)- y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 25 %:DCM=1:1- en 11,5 min); Detector, UV 254. RT (min): 1,64
19*	 (R)-2-(4-((4-oxaspiro[2.4]heptan-6-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	403,10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,77 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =	Protocolo A Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 2*25 cm, 5 um; fase móvil, Hex

Tabla C.

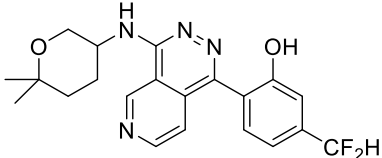
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
	5-(trifluorometil)fenol		7,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,17 – 5,07 (m, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 1H), 0,87 – 0,84 (m, 1H), 0,76 – 0,71 (m, 1H), 0,64 – 0,56 (m, 1H).	(NH ₃ -MeOH al 0,5 % 2 M)- y MeOH:DCM =1:1 (mantenimiento en MeOH al 25 %:DCM = 1:1 en 11,5 min); Detector, UV 254. RT (min): 1,25
20A	 5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	401,15		Protocolo A Los Compuestos 20*, 20A, y 20B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-amina

Tabla C.

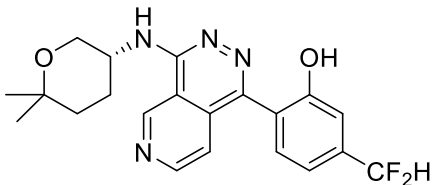
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
				como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.
20B*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	401,15	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 6,96-6,67(m, 1H), 4,49 (tt, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 11,3, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,82 (dt, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).	Protocolo A Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm; 3 um; Fase móvil A: Hex (DEA al 0,2 %): (EtOH: DCM=1:1)=60: 40; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0 % B a 0 % B; Volumen de inyección: 5 ul mL) RT (min): 4,10

Tabla C.

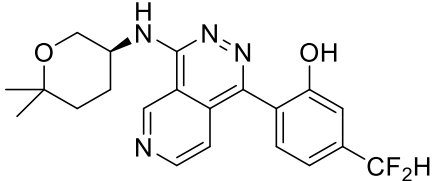
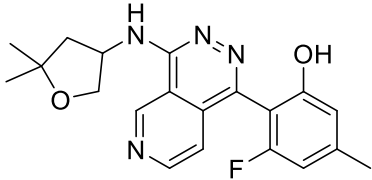
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
20*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	401,15	¹ H NMR (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,95-6,67(m, 1H), 4,50 (tt, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 11,4, 4,5, 1,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 2,11–1,96 (m, 1H), 1,82 (dt, J = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).	Protocolo A Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm; 3 um; Fase móvil A: Hex (DEA al 0,2 %): (EtOH: DCM=1: 1) =60:40; Velocidad de flujo: 1 mL/min; Gradiente: 0 % B a 0 % B; Volumen de inyección: 5 ul mL) RT (min): 2,87
21A		369,10		Protocolo A Los Compuestos 21*, 21A, y 21B*

Tabla C.

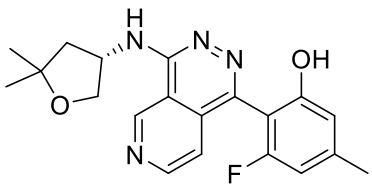
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
	2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol			se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.
21B*	 2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,72 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,69 – 6,61 (m, 2H), 5,08 – 5,00 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).	Protocolo A Columna: CHIRALPAK IG, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: Hex (DEA al 0,2 %); Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 1 mL/min; (mantenimiento en MeOH al 35 %:DCM=1:1- en 4 min); Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 2,54

Tabla C.

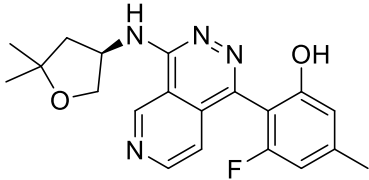
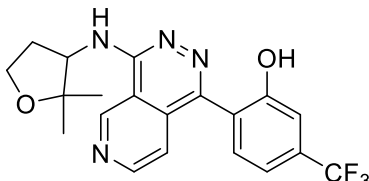
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
21*	 2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3-fluoro-5-metilfenol	369,10	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,72 (s, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 6,68 – 6,60 (m, 2H), 5,08 – 4,99 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,10 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).	Protocolo A Columna: CHIRALPAK IG, 4,6*50 mm, 3 μm; Fase móvil A: Hex (DEA al 0,2 %); Fase móvil B: MeOH: DCM=1: 1; Velocidad de flujo: 1 mL/min; (mantenimiento en MeOH al 35 %:DCM=1:1- en 4 min); Longitud de onda: 220/254 nm; RT (min): 1,70
22A	 2-(4-((2,2-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenol	405,15		Protocolo A Los Compuestos 22*, 22A, y 22B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 2,2-dimetiltetrahidrofur

Tabla C.

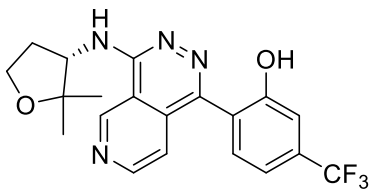
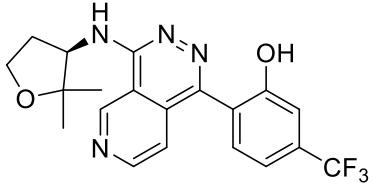
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
				an-3-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.
22B*	 (S)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydrofuran-3-yl)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-yl)-5-(trifluorometil)fenol	405,15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 4,94 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 2,43 (d, <i>J</i> = 12,6, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).	Protocolo A Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 4,6*50 mm, 3 µm; fase móvil, Hex (DEA al 0,2 %)- y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 40 %:DCM=1:1- en 4 min); Detector, UV 254nm; RT(min): 3,14
22*	 (R)-2-(4-((2,2-dimetiltetrahydrofuran-3-yl)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-yl)-5-(trifluorometil)fenol	405,15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d,	Protocolo A Columna, CHIRAL ART Amilosa-SA, 4,6*50 mm, 3 µm; fase móvil, Hex

Tabla C.

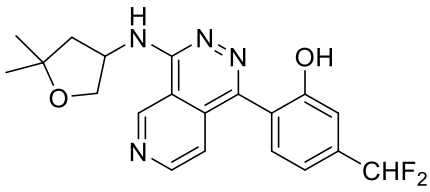
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
	il)-5-(trifluorometil)fenol		J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 4,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).	(DEA al 0,2 %)- y MeOH:DCM=1:1- (mantenimiento en MeOH al 40 %:DCM=1:1- en 4 min); Detector, UV 254nm; RT(min): 0,98
23A	 5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	387,15		Protocolo A Los Compuestos 23*, 23A, y 23B* se sintetizaron de acuerdo con el Protocolo A y los Ejemplos 1, 3, 4, 6, y 7 mediante el uso de 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-amina como el reactivo de amina (i) de la etapa 1.

Tabla C.

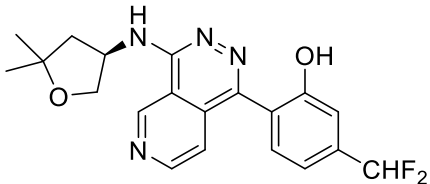
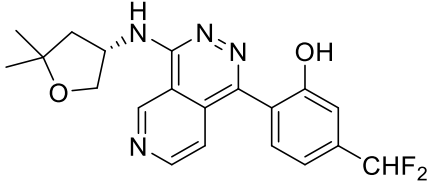
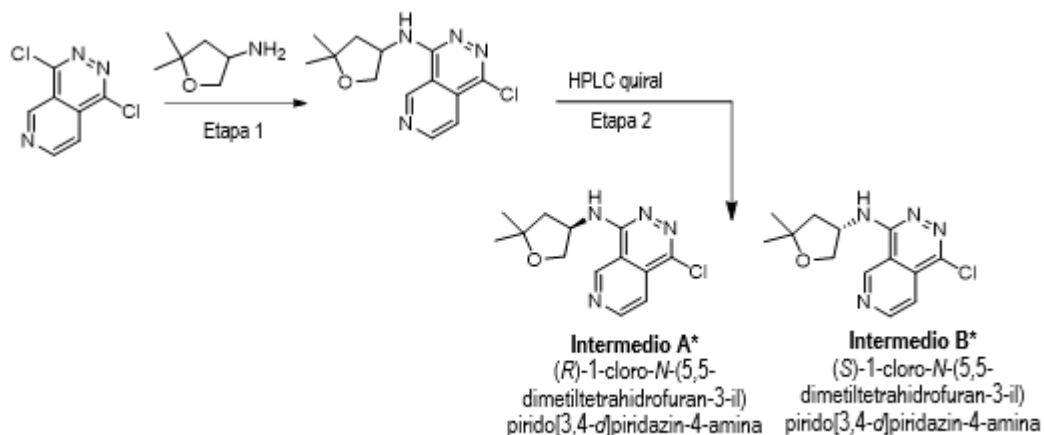
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
23*	 (R)-5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	387,15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,15 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,24 – 6,90 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).	Protocolo A Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 mm; 3 μ m; Fase móvil, Hex: (MeOH: DCM=1:1)=70: 30 en 4 min; RT (min): 2,00
23B*	 (S)-5-(difluorometil)-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol	387,15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H),	Protocolo A Columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 mm; 3 μ m; Fase móvil, Hex: (MeOH: DCM=1:1)=70: 30 en 4 min; RT (min): 1,45

Tabla C.

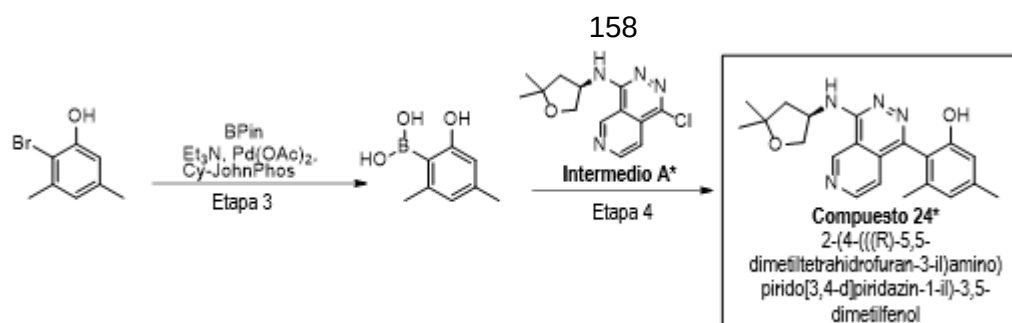
Comp. n.º	Estructura/Nombre	MS (ESI; m/z; M+H)	¹ H NMR	Protocolo
			7,23 – 7,05 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).	

Ejemplo 9. 2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol (Compuesto 24*) y 2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol (Compuesto 24B*)

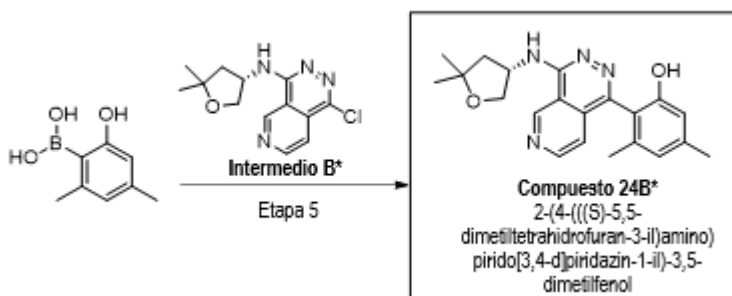
5 Esquema 9A



Esquema 9B



Esquema 9C



[0599] El Ejemplo 9 sigue el Protocolo A.

- 5 [0600] *Etapas 1:* En un tubo sellado de 20 ml se agregó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (500 mg, 2,50 mmol, 1 equiv), 5,5-dimetiloxolan-3-amina (201,53 mg, 1,75 mmol, 0,7 equiv), Na_2CO_3 (802,39 mg, 7,50 mmol, 3 equiv) y DMF (5 mL). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 30 min a 130 °C. La reacción se repitió cuatro veces. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con metanol (MeOH). El
- 10 filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 10 % a 80 % en 25 min; detector, UV 254 nm para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (NH_4HCO_3 10 mmol/L) y acetonitrilo (23 % hasta 35 % en 8 min); Detector, UV 254 nm para proporcionar 1-cloro-N-(5,5-dimetiloxolan-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina como una mezcla de estereoisómeros R y S (1,2 g, 28 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT = 0,62 min, m/z=279,0[M+H]⁺.

- 15 [0601] *Etapas 2:* La mezcla estereoisomérica de la Etapa 1 se purificó mediante HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm ; Fase móvil A: hexanos (NH_3 0,5 % 2 M en metanol), Fase móvil B: isopropanol/diclorometano (1:1); Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 70 % B a 70 % B en 14,5 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (min) ((R)-1-cloro-N-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina): 4,81; RT2 (min): 11,33 (S)-1-cloro-N-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina; Solvente de mezcla:
- 20

metanol/diclorometano (1: 1); Volumen de inyección: 1 mL, para proporcionar (R)-1-cloro-N-(5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (**Intermedio A***) (120 mg, 39 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT = 0,78 min, m/z = 279,1[M+H]⁺) y (S)-1-cloro-N-(5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (**Intermedio B***) (121 mg, 39 % de rendimiento; LCMS:(ES, m/z): RT = 0,78 min, m/z = 279,1[M+H]⁺), la estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0602] *Etapa 3:* En un vial de 20 mL se agregó 2-bromo-3,5-dimetilfenol (600 mg, 2,98 mmol, 1 equiv) y dioxano (6 mL), trietilamina (905,92 mg, 8,95 mmol, 3 equiv), y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1909,55 mg, 14,92 mmol, 5 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior, se le agregó acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) (67 mg, 0,29 mmol, 0,1 equiv), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (Cy-JohnPhos) (209,18 mg, 0,59 mmol, 0,2 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante GCMS. La reacción se inactivó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3 x 10 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para producir ácido 2-hidroxi-4,6-dimetilfenilborónico (800 mg, 81 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

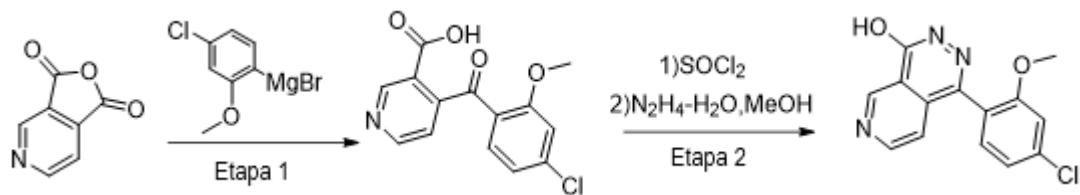
[0603] *Etapa 4.* En un vial de 8 mL vial se agregó ácido 2-hidroxi-4,6-dimetilfenilborónico (214,37 mg, 1,29 mmol, 3 equiv) y el **Intermedio A*** (120 mg, 0,43 mmol, 1 equiv), agua (0,2 mL), Na₂CO₃ (138,19 mg, 1,29 mmol, 3 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂) (94,50 mg, 0,12 mmol, 0,3 equiv), y dioxano (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm para proporcionar el producto bruto (70 mg), que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25 % B a 35 % B en 10 min, 35 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 9,5, para proporcionar 2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol (**Compuesto 24***) (41,90 mg, 27 % de rendimiento). La estereoquímica se asignó de forma arbitraria. LCMS:(ES, m/z): RT₁ = 1,43 min, m/z = 365,2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,82 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 3,87 – 3,71 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 4H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,87 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 3,2 Hz, 3H),

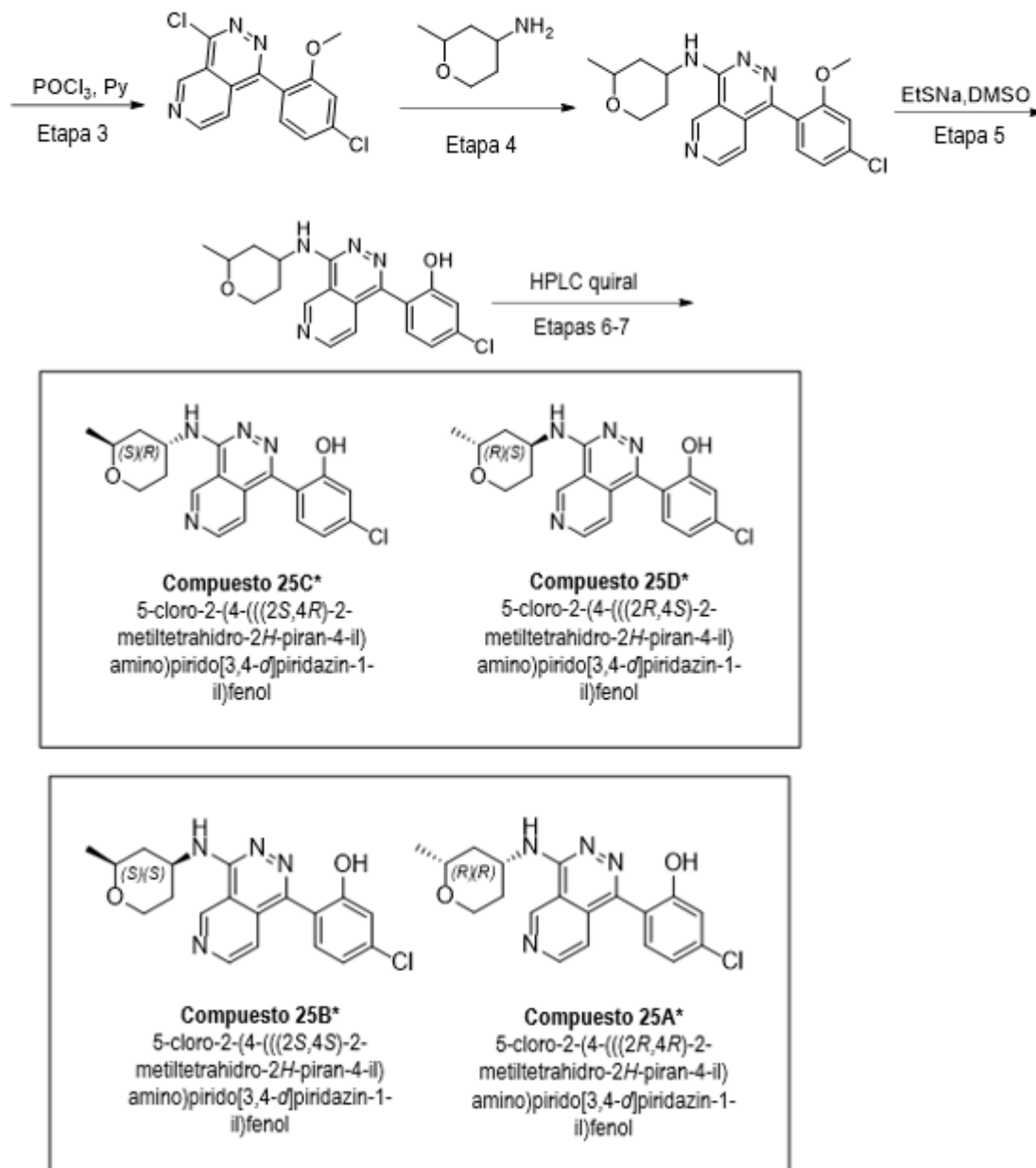
1,26 (s, 3H).

[0604] Etapa 5. En un vial de 8 mL vial se agregó ácido 2-hidroxi-4,6-dimetilfenilborónico (214,37 mg, 1,29 mmol, 3 equiv), el **Intermedio B*** (120 mg, 0,43 mmol, 1 equiv), agua (0,2 mL), Na₂CO₃ (138,19 mg, 1,29 mmol, 3 equiv), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂) (94,50 mg, 0,12 mmol, 0,3 equiv), y dioxano (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm para proporcionar el producto bruto (70 mg), que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25 % B a 35 % B en 10 min, 35 % B; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 9,5, para proporcionar 2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-3,5-dimetilfenol (**Compuesto 24B***) (40,4 mg, 26 % de rendimiento). La estereoquímica se asignó de forma arbitraria. LCMS:(ES, m/z): RT₁ = 1,43 min, m/z = 365,2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,82 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 3,87 – 3,71 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 4H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 10. Síntesis de 5-cloro-2-(4-(((2R,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 25A*), 5-cloro-2-(4-(((2S,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 25B*), 5-cloro-2-(4-(((2S,4R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 25C*), y 5-cloro-2-(4-(((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol (Compuesto 25D*)

Esquema 10A





[0605] El Ejemplo 10 sigue el Protocolo B.

[0606] *Etapa 1:* En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL se agregó furo[3,4-c]piridina-1,3-diona (3 g, 20,12 mmol, 1 equiv), tetrahidrofurano (THF) (30 mL), y bromo(4-cloro-2-metoxifenil)magnesio (0,5 mol/L) (24,16 mL, 12,07 mmol, 0,6 equiv) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (300 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x 20 mL), y se secaron al vacío, para proporcionar ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridina-3-carboxílico (2,5 g, 43 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z):

RT=0,633 min, m/z=292,0[M+1]⁺.

[0607] *Etapa 2:* En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó ácido 4-(4-cloro-2-metoxibenzoil)piridina-3-carboxílico (2,5 g, 8,56 mmol, 1 equiv) y SOCl₂ (25 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) (30 mL) y se agregó a la solución de NH₂NH₂·H₂O (80 %) (2,39 g, 34,24 mmol, 4 equiv) en metanol (MeOH) (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. El producto bruto (2 g, 73 % de pureza) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L) y acetonitrilo (mantenimiento al 41 % en 19 min); Detector, UV 254/220 nm, para proporcionar 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (1,2 g, 49 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT=0,678 min, m/z=288,0[M+1]⁺.

[0608] *Etapa 3:* En un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó 1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-ol (1,2 g, 4,16 mmol, 1 equiv) y POCl₃ (25 mL), y piridina (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (20mL). La mezcla resultante se vertió en la mezcla de EtOAc (1 L) y bicarbonato de sodio sat. (ac.) (1 L) lentamente a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (800 mg, 63 % de rendimiento). LCMS: (ES, m/z): RT=0,801 min, m/z=306,0[M+1]⁺.

[0609] *Etapa 4.* En un tubo sellado de 20 mL se agregó 4-cloro-1-(4-cloro-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]piridazina (200 mg, 0,65 mmol, 1 equiv), 2-metiloxan-4-amina (150,48 mg, 1,30 mmol, 2 equiv), trietilamina (198,32 mg, 1,95 mmol, 3 equiv) y DMSO (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en atmósfera de aire. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El producto bruto, una mezcla de estereoisómeros cis y trans de 5-cloro-2-{4-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol, se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: RT= 0,85 min, m/z = 385 [M+H]⁺.

[0610] *Etapa 5.* Se agregó etanotiolato de sodio (EtSNa) (654,78 mg, 7,80 mmol, 15 equiv) a la solución de reacción de la Etapa 4. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 120 °C en atmósfera de aire. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente de 15 % a 18 % en 15 min; detector, UV 254 nm and 220 nm, para proporcionar una mezcla de isómeros cis y trans de 5-cloro-2-{4-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirido[3,4-

d]piridazin-1-il}fenol (150 mg, 78 % de rendimiento). El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %), Fase móvil B: metanol; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40 % B a 45 % B en 8 min; Longitud de onda: 254 nm;

5 RT1 (min): 10) para 5-cloro-2-{4-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol como una mezcla de isómeros cis y trans (120 mg, 99 % de pureza). LCMS: RT= 0,62 min, m/z = 371 [M+H]⁺.

[0611] *Etapa 6.* La mezcla de isómeros 5-cloro-2-{4-[(2-metiloxan-4-il)amino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il}fenol (120 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: hexanos (ácido fórmico al 0,2 %), Fase
10 móvil B: etanol; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 20 min; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 8,115; (**Mezcla de los Compuestos 25A* y 25B***); RT2 (min):12,895 (**Compuesto 25C***); RT3 (min): 18,241 (**Compuesto 25D***); Solvente de muestra: metanol/diclorometano =1: 1; Volumen de inyección: 0,7 mL) para producir una mezcla de los **Compuestos 25A* y 25B*** (55 mg, 98 % de pureza), el **Compuesto 25C*** (11,2 mg, 99,8 % de
15 pureza) y el **Compuesto 25D*** (10,6 mg, 99,9 % de pureza); la estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0612] **Compuesto 25C***: LCMS: RT= 0,61 min, m/z = 371 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 4,11 – 3,86 (m, 3H), 2,18 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,12 –
20 1,97 (m, 2H), 1,58 (ddd, J = 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[0613] **Compuesto 25D***: LCMS: RT= 0,62 min, m/z = 371 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,80 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 4,11 – 3,86 (m, 3H), 2,18 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,12 –
1,97 (m, 2H), 1,76 (ddd, J = 14,0, 10,0, 4,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

25 [0614] *Etapa 7:* La mezcla de los **Compuestos 25A* y 25B*** (55 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: hexanos (ácido fórmico al 0,2 %), Fase móvil B: etanol; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35 % B a 35 % B en 16,5 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (min): 1,179 (**Compuesto 25A***); RT2 (min): 4,19 (**Compuesto 25B***); Solvente de muestra: metanol; Volumen
30 de inyección: 0,6 mL) para producir el **Compuesto 25A*** (14,7 mg, 98 % de pureza) y el **Compuesto 25B*** (15,5 mg, 99 % de pureza); la estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

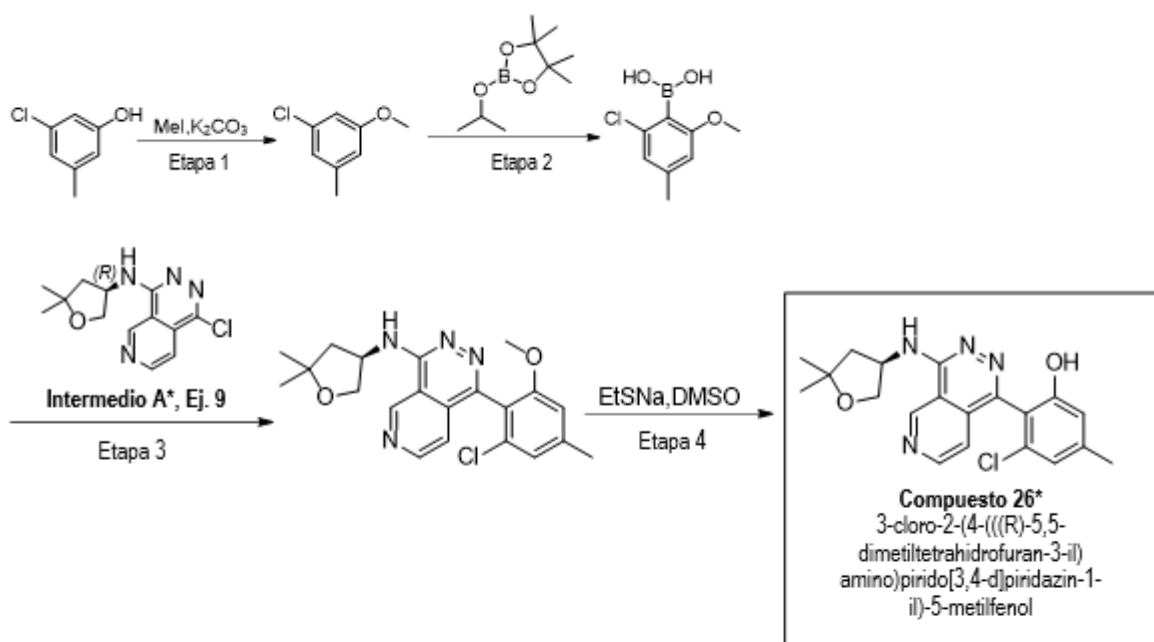
[0615] **Compuesto 25A***: LCMS: RT= 0,91 min, m/z = 371 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 4,63 – 4,52 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 2,30 – 2,22
35 (m, 1H), 2,18 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,72 (qd, J = 12,3, 4,7 Hz, 1H), 1,44 (q, J = 11,6 Hz, 1H), 1,27 (d,

$J = 6,2 \text{ Hz, } 3\text{H}$).

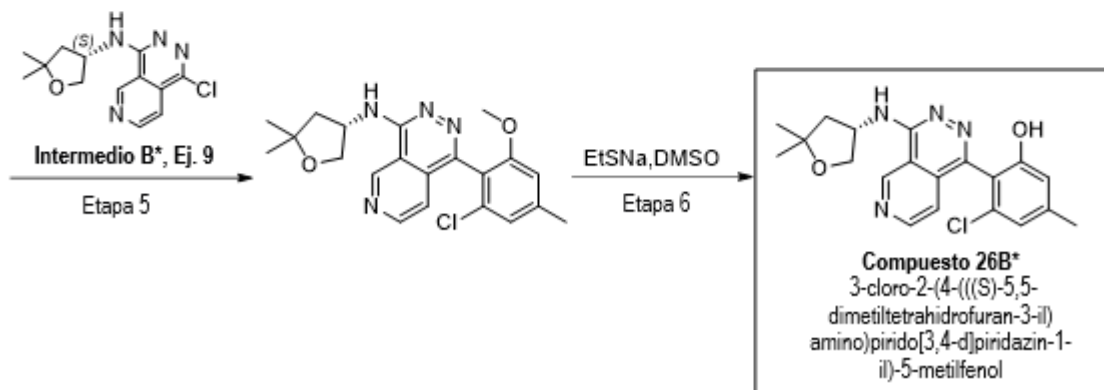
[0616] Compuesto 25B*: LCMS: RT= 0,91 min, $m/z = 371 \text{ [M+H]}^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,72 (d, $J = 1,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 8,68 (d, $J = 5,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,54 (dd, $J = 5,7, 1,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,38 (d, $J = 7,9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,72 (qd, $J = 12,3, 4,6 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 1,44 (q, $J = 11,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 1,24 (d, $J = 6,2 \text{ Hz, } 3\text{H}$).

Ejemplo 11. Síntesis de 3-cloro-2-(4-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 26*) y 3-cloro-2-(4-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-metilfenol (Compuesto 26B*)

Esquema 11A



Esquema 11B



[0617] El Ejemplo 11 sigue el Protocolo A.

[0618] *Etapa 1.* En un vial de 40 mL se agregó cloro-M-cresol (3 g, 21,04 mmol, 1 equiv), acetonitrilo (20 mL), K_2CO_3 (8,72 g, 63,12 mmol, 3 equiv) y yoduro de metilo (MeI) (8,96 g, 63,12 mmol, 3 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (18:1) para producir 1-cloro-3-metoxi-5-metilbenceno (3,1 g, 94 % de rendimiento). LCMS: RT=1,04 min, m/z =157,0 $[M+H]^+$.

[0619] *Etapa 2.* En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, a una solución de 1-cloro-3-metoxi-5-metilbenceno (3 g, 19,16 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (THF) (5 mL) se le agregó una solución de t-butilitio (1,6 M en hexano, 20 mL, 1,7 equiv) por goteo a -78 °C en atmósfera de N_2 . la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego, se agregó una solución de borato de triisopropilo (5,40 g, 28,73 mmol, 1,50 equiv) en THF (10 mL) por goteo, y la mezcla se agitó a -20 °C durante otras 2 h. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat. (10 mL) y, luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) para producir ácido 2-cloro-6-metoxi-4-metilfenilborónico (780 mg, 20 % de rendimiento). LCMS: RT = 0,78 min, m/z = 201,0 $[M+H]^+$.

[0620] *Etapa 3.* En un vial de 8 mL se agregó ácido 2-cloro-6-metoxi-4-metilfenilborónico (287,60mg, 1,40 mmol, 4 equiv), dioxano (1,5 mL), H_2O (0,3 mL), el **Intermedio A*** del Ejemplo 9 (100 mg, 0,36 mmol, 1 equiv), Na_2CO_3 (114,06 mg, 1,08 mmol, 3 equiv) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano ($Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) (79,2 mg, 0,11 mmol, 0,3 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de N_2 . La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente al 10 % a 50 % en 20 min; detector, UV 254 nm, para proporcionar 1-(2-cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-N-[(3R)-5,5-dimetiloxolan-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (80 mg, 56 % de rendimiento). LCMS: RT=1,01 min, m/z =399,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,83 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,8 Hz,

1H), 7,12 – 7,01 (m, 3H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0621] *Etapa 4.* En un vial de 8 mL se agregó 1-(2-cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-N-[(3R)-5,5-dimetiloxolan-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (80 mg, 0,20 mmol, 1 equiv), DMSO (1 mL) y (etilsulfanil)sodio (168,69 mg, 2,01 mmol, 10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 120 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente de 10 % a 40 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm para proporcionar un producto bruto (70 mg, 90 % de pureza), que se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: columna Xselect CSH F-Fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (ácido trifluoroacético al 0,05 %), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20 % B a 25 % B en 8 min; Longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 8 min; para proporcionar el **Compuesto 26A*** (25 mg, 25 % de rendimiento). LCMS: RT₁=1,08 min, m/z = 385,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H).

[0622] *Etapa 5.* En un vial de 8 mL se agregó el **Intermedio B*** del Ejemplo 9 (80,0 mg, 0,29 mmol, 1 equiv), dioxano (0,5 mL), H₂O (0,1 mL), ácido 2-cloro-6-metoxi-4-metilfenilborónico (173 mg, 0,86 mmol, 3 equiv), Na₂CO₃ (91,3 mg, 0,86 mmol, 3 equiv) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano (Pd(dppf)₂Cl₂ CH₂Cl₂) (63 mg, 0,09 mmol, 0,3 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18 de gel de sílice; fase móvil, acetonitrilo en agua, gradiente al 15 % a 40 % en 20 min; detector, UV 220/254 nm. Esto produjo 1-(2-cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-N-[(3S)-5,5-dimetiloxolan-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (40,4 mg, 26 % de rendimiento). LCMS, ESI: RT=0,73 min, m/z =399,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 3H), 4,93 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,32 – 4,13 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 – 2,21 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). La estereoquímica se asignó de forma arbitraria.

[0623] *Etapa 6.* En un vial de 8 mL se agregó 1-(2-cloro-6-metoxi-4-metilfenil)-N-[(3S)-5,5-

dimetilo-xolan-3-il]pirido[3,4-d]piridazin-4-amina (80 mg, 0,20 mmol, 1 equiv), dimetilformamida (DMF) (1 mL) y (etilsulfanil)sodio (168,69 mg, 2,01 mmol, 10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 120 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con DMF (4 mL). Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Columna XBridge Prep Fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L) y acetonitrilo (30 % hasta 40 % en 10 min); Detector, UV 220/254 nm, para proporcionar el **Compuesto 26B*** (20 mg, 20 % de rendimiento). LCMS, ESI: RT=0,85 min, m/z =385,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,82 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 1H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,46 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ejemplo 12. Actividad biológica de los compuestos de la presente descripción

[0624] la actividad biológica de los compuestos de la presente descripción se determinó mediante el uso del ensayo descrito en la presente.

Sangre entera humana – NLRP3

[0625] Se usaron tubos recubiertos con litio y heparina para recolectar sangre de los voluntarios. Las muestras de sangre se distribuyeron en placas de 96 pocillos mediante el uso de 90 µl por pocillo. Se realizó cebado mediante la adición de 5 µl de LPS (O26:B6; Sigma L-2654) en una concentración final de 1 µg/ml durante 4,5 horas en una incubadora humedecida con 37 °C, CO₂ al 5 %. Treinta minutos antes de la activación de NLRP3, se agregó 5 µl de una solución de compuesto 20X o vehículo (DMSO al 2 %) a cada pocillo y las placas se incubaron en un agitador (450 rpm) en una incubadora humedecida con 37 °C, CO₂ al 5 %. Luego, se realizó la activación mediante la adición de 3,3 µl de una solución de ATP 31X por pocillo. Al final de la estimulación de 30 minutos, las placas se centrifugaron (800 g, 10 min, temperatura ambiente), y el plasma de cada pocillo se congeló a -80 °C. Se analizaron los niveles de IL-1β en el sobrenadante mediante el uso de un ensayo de mesoscale discovery (MSD K151TUK) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se extrajo sangre entera humana de voluntarios sanos después de obtener el consentimiento informado por escrito.

Niveles cerebrales (kp y kpu,u) – NLRP3

[0626] Se evaluó la relación total *in vivo* en el cerebro con respecto al plasma en ratones CD1 después de la administración oral del compuesto. Se extrajo sangre en distintos momentos hasta

24 h, y se transfirió a tubos de microcentrifuga de plástico con EDTA-K2 como anticoagulante. Las muestras de sangre se centrifugaron a 4000 g durante 5 minutos a 4 °C para obtener plasma, luego, se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -75±15 °C antes del análisis. Los animales se anestesiaron de manera terminal con una concentración ascendente de gas CO₂ en alrededor de 1 minuto. En momentos seleccionados, se retiraron los cerebros enteros del cráneo, se enjuagaron en PBS fría para retirar la sangre, se secaron con una gasa limpia, luego, se congelaron en nitrógeno líquido y se conservaron a -75±15 °C antes del análisis. Al momento del análisis, las muestras cerebrales se homogeneizaron con PBS según la relación de peso del tejido (g) con respecto al volumen de PBS (mL) de 1:3. Se cuantificaron los niveles de fármaco en el cerebro y en el plasma mediante LC/MS/MS en un instrumento AB Sciex Triple Quad 5500+, después de la separación en una columna HALO 160A ES-C18, 2,7 µm 2,1×50 mm. La cuantificación se realizó mediante el uso de una curva de calibración preparada en homogenado de cerebro inalterado o plasma inalterado. Se usó el software WinNonlin (Phoenix™) para el análisis farmacocinético a partir de los datos de concentración frente al tiempo, incluidas AUC_{inf} y AUC_{ult}. La relación de K_p (concentración total en el cerebro sobre concentración total en el plasma) se calculó como (AUC_{tot,br})/(AUC_{tot,pl}).

[0627] Se evaluó la exposición cerebral sin unión como K_{p_{uu}}, que es la relación de concentración libre en el cerebro/libre en el plasma (C_{u,br}/C_{u,pl}). Las relaciones de C_{u,br}/C_{u,pl} se obtuvieron a partir de las relaciones totales *in vivo* de cerebro con respecto a plasma (C_{tot,br}/C_{tot,pl}) mediante el uso de F_{u,br} y F_{u,pl} determinados *in vitro*.

[0628] Se midió la unión de proteínas en el plasma y la unión de proteínas en homogenados cerebrales mediante diálisis de equilibrio en una placa de HTDialysis. Las membranas de diálisis se empaparon con agua ultrapura durante 60 minutos para separar las tiras, luego, con etanol al 20 % durante 20 minutos, finalmente, con amortiguador de diálisis durante 20 minutos. La configuración de diálisis se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cada célula recibió 150 µL de plasma u homogenado cerebral con adición de 1 mM del compuesto, y se dializó contra un volumen equivalente de amortiguador de diálisis (PBS). La placa de diálisis se selló y se incubó en una incubadora a 37 °C con CO₂ al 5 % a 100 rpm durante 6 horas. Al final de la incubación, se midió la concentración del compuesto en ambas cámaras mediante LC-MS/MS en Triple Quad™ 5500 de AB Inc después de la separación en una columna XSelect Hss T3 2,5 µ (2,1×30 mm). Se calculó la fracción libre como (F_u) (Relación de área máxima en la cámara de amortiguador / Relación de área máxima en la cámara de plasma).

[0629] Se calculó K_{p_{uu}} como (AUC_{tot,br} × F_{u,br}) / (AUC_{tot,pl} × F_{u,pl}).

Datos de actividad

[0630] La Tabla D asigna a cada compuesto un código para la potencia en el ensayo de NLRP3 en

sangre entera humana (hWB): A o B. De acuerdo con el código, A representa un valor de $IC_{50} \leq 1,0 \mu M$; B representa un valor de $IC_{50} > 1,0 \mu M$. También se incluyen los datos de actividad sin procesar correspondientes.

[0631] La siguiente tabla también asigna a cada compuesto un código para los valores de k_p y $k_{pu,u}$:

- 5 A o B. De acuerdo con el código, A representa un valor de $> 0,3$ y B representa un valor de $\leq 0,3$. Los valores de k_p se calcularon al medir los niveles de fármaco en los cerebros enteros durante 24 h (AUC) en ratones dosificados con 20 mpk PO, y al dividirlos entre la AUC en plasma. Luego, se calculó $k_{pu,u}$ tras corregir este valor de k_p con la unión de proteínas en el plasma de ratón y la unión en homogenados cerebrales de ratón. Un valor de $K_{pu,u} > 0,3$ tiene penetración cerebral, y un valor
- 10 de $K_{pu,u}$ inferior o igual a 0,3 no tiene penetración cerebral. N.D. = No determinado. También se incluyen los datos de k_p y $k_{pu,u}$ sin procesar correspondientes.

Tabla D. Datos de actividad						
Comp. n.º	IC₅₀ hWB	IC₅₀ hWB	k_p	k_p	k_{pu,u}	k_{pu,u}
1*	A	1,0	A	0,90	A	0,31
1B*	B	1,8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	A	0,16	B	0,24	A	2,2
3*	A	0,19	A	0,58	A	2,2
3B*	B	11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4*	A	0,66	A	0,81	A	0,89
4B*	B	1,7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	A	0,22	A	0,44	A	0,94
5B	A	0,21	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6*	A	0,43	A	0,66	A	2,3
6B*	B	1,26	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9*	A	0,26	A	0,40	A	0,63
9B*	A	0,061	B	0,24	A	0,52
10*	B	1,4	A	0,35	A	0,51
10B*	B	7,9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
11*	B	1,4	A	0,96	A	1,3
11B*	B	10	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
12*	A	0,82	A	0,33	A	1,3
12B*	B	3,2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
13*	A	0,22	A	0,60	A	0,77
13B*	B	9,8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Tabla D. Datos de actividad						
Comp. n.º	IC ₅₀ hWB	IC ₅₀ hWB	kp	kp	kpu,u	kpu,u
14*	A	0,51	A	0,64	A	0,33
14B*	B	3,6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
15*	B	1,2	A	0,83	A	2,2
15B*	B	18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
16*	B	1,8	A	0,48	A	0,59
16B*	B	12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
17*	A	0,33	A	0,69	A	1,9
17B*	B	2,4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18A*	B	1,1	A	0,73	A	0,30
18*	A	0,89	A	0,68	A	0,47
18C*	B	1,2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
18D*	B	6,2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
19*	B	1,4	A	1,4	A	0,81
19B*	B	1,2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
20*	A	0,89	A	0,61	A	0,46
20B*	B	3,4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
21*	A	0,46	A	0,30	A	0,76
21B*	B	2,3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
22*	A	0,96	A	1,1	A	0,34
22B*	B	5,9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
23*	A	0,12	B	0,24	A	0,33
23B*	N.D.	N.D.	B	0,28	B	0,09
24*	A	0,33	B	0,05	N.D.	N.D.
24B*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25A*	A	0,58	A	1,1	B	0,1
25B*	A	0,85	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
25C*	B	1,4	A	0,65	B	0,099
25D*	B	1,2	A	1,0	B	0,20
26*	A	0,90	B	0,10	B	0,17
26B*	B	1,3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7* Ejemplo	A	0,80	B	0,13	B	0,15

Tabla D. Datos de actividad						
Comp. n.º	IC ₅₀ hWB	IC ₅₀ hWB	kp	kp	kpu,u	kpu,u
comparativo 1						
8 Ejemplo comparativo 2	A	0,20	B	0,18	B	0,11

Ejemplos comparativos

[0632] Los compuestos descritos en la presente descripción son útiles para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades mediadas por proteínas NLRP3, y están relacionados estructuralmente con los compuestos descritos previamente en la solicitud de patente estadounidense n.º 17/528,928 como inhibidores de las mismas proteínas NLRP3. Los niveles cerebrales de estos ingredientes farmacéuticos activos, sin embargo, fueron inesperados y, por lo tanto, no se contemplaron en la solicitud US 17/528,928. Por lo tanto, la capacidad no anticipada de los compuestos 1*, 2*, 3*, 4*, 5, y 6 de la presente para penetrar la barrera hematoencefálica constituye una invención novedosa.

[0633] Además, tal como se mostró en la Tabla D anterior, no es obvio que los inhibidores de proteínas NLRP3 descritos en la solicitud estadounidense n.º 17/528,928 presenten esta actividad no prevista. Se halló que los inhibidores de NLRP3 seleccionados de la presente descripción presentan propiedades de penetración cerebral más potentes en una comparación cabeza a cabeza con compuestos de la solicitud USSN 17/528,928 con actividad inhibidora de NLRP3 similar en la sangre, tal como se ilustra en la Tabla D. A modo de ilustración más clara en la Tabla anterior, los **Compuestos 1*, 2, 3*, 4*, 5, y 6** de la presente descripción presentan niveles cerebrales «A» inesperados en comparación con el **Compuesto 7* (Ejemplo comparativo 1, Compuesto 89 de USSN 17/528,928)** y el **Compuesto 8 (Ejemplo comparativo 2, Compuesto 96 de USSN 17/528,928)**, cada uno de los cuales presenta niveles cerebrales «B», y no tienen penetración cerebral, lo que hace que los compuestos de la presente solicitud estén más disponibles para el tratamiento de enfermedades del SNC mediadas por NLRP3.

[0634] También se ha descubierto, además, que la solubilidad de los compuestos con la Fórmula (I) puede mejorar mediante el reemplazo de un resto halógeno R³, tal como un grupo cloro, con un grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ (en donde el alquilo o alk- se sustituye independientemente con 0, 1, 2, o 3 átomos de halógeno), mientras conserva un Kpu,u mayor que 0,3. Véase, por ejemplo, la Tabla E a continuación. Si se compara, por ejemplo, la solubilidad en solución amortiguada con fosfato (PBS, pH 7,4) del **Ejemplo comparativo 3 (Compuesto 105 de USSN 17/528,928)** que tiene un resto R³ de cloro, con los **Compuestos 9*, 9B*, y 5**: tanto el **Compuesto 9*** como el **Compuesto 9B*** producen un aumento de 7 veces en la solubilidad al mover de un resto R³ de cloro a un resto

de $-OCHF_2$ R³; el **Compuesto 5** produce un aumento de 27 veces al mover de un resto R³ de cloro a un resto de $-CH_3$ R³; y cada uno de los cuales mantiene una buena penetración cerebral. La incorporación de un grupo hidrógeno *meta* en el resto R³ del **Compuesto 5**, tal como con el **Compuesto 21*** (resto meta-fluoro), el **Compuesto 26*** (resto meta-cloro), y el **Compuesto 24*** (grupo meta-CH₃) produce un aumento adicional en la solubilidad; se comparan el **Compuesto 21*** (un aumento de 37 veces), el **Compuesto 26*** (un aumento de 42 veces), y el **Compuesto 24*** (un aumento de 43 veces) con el **Ejemplo comparativo 3**. Los compuestos sin penetración cerebral, pero con propiedades mejoradas, tales como solubilidad, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por NLPR3 sistémicas (no del SNC).

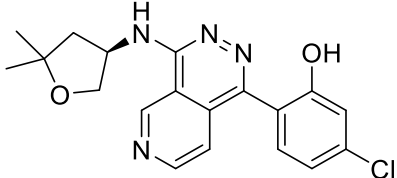
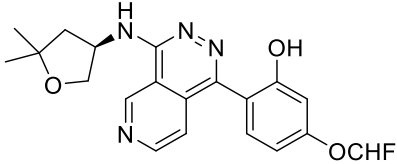
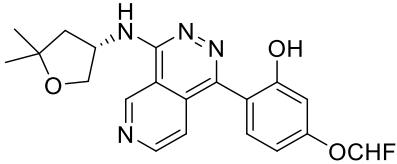
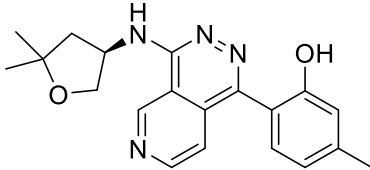
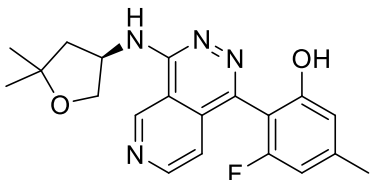
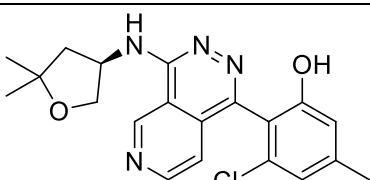
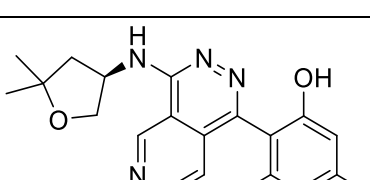
Tabla E.			
Compuesto	kp	kpu,u	Solubilidad (PBS, pH 7,4) uM
 (R)-5-cloro-2-(4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenol Ejemplo comparativo 3 (Compuesto 105 de USSN 17/528,928)	A (0,4)	A (0,43)	PBS (pH 7,4): 6,7 uM
 Compuesto 9B*	B (0,24)	A (0,52)	PBS (pH 7,4): 45 uM (aumento de 7 veces)
 Compuesto 9*	A (0,40)	A (0,63)	PBS (pH 7,4): 45 uM (aumento de 7 veces)

Tabla E.			
Compuesto	kp	kpu,u	Solubilidad (PBS, pH 7,4) uM
 Compuesto 5	A (0,44)	A (0,94)	PBS (pH 7,4): 180 uM (aumento de 27 veces)
 Compuesto 21*	B (0,30)	A (0,76)	PBS (pH 7,4): 250 uM (aumento de 37 veces)
 Compuesto 26*	B (0,10)	B (0,17)	PBS (pH 7,4): 280 uM (aumento de 42 veces)
 Compuesto 24*	B (0,05)	N.D.	PBS (pH 7,4): 290 uM (aumento de 43 veces)

EQUIVALENTES

[0635] Los detalles de una o más modalidades de la descripción se exponen en la descripción adjunta anterior. Si bien se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente para llevar a la práctica o analizar la presente invención, en la presente se describen los métodos y materiales deseados. Otras características, objetivos y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la descripción detallada y las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado según lo entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Todas las patentes y publicaciones que se citan en la presente memoria descriptiva se incorporan mediante

referencia.

[0636] La descripción anterior se ha presentado únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que limite la descripción a la forma precisa descrita, sino por las reivindicaciones adjuntas en esta.