

INHIBIDOR DEL INFLAMASOMA NLRP3 Y SU USO

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

La actual divulgación reivindica prioridad a la Solicitud de Patente China N° 202311008972.0 presentada el 11 de agosto de 2023 en China y titulada "Inhibidor del inflammasoma NLRP3 y su uso", cuyo contenido completo se incorpora aquí por referencia.

CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación pertenece al campo técnico de la medicina y se refiere específicamente al inhibidor del inflammasoma NLRP3 y su uso.

ANTECEDENTES

La proteína 3 del receptor similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (proteína 3 del receptor similar a NOD, NLRP3) pertenece a la familia de receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR) y también se conoce como «proteína 3 que contiene el dominio de pirina». NLRP3 consta de tres módulos: un dominio de pirina (PYD), un dominio de unión a nucleótidos (NBD) y una repetición rica en leucina (LRR). Al recibir estimulación mediante señales de peligro inflamatorio estériles, NLRP3 interactúa con la proteína adaptadora tipo speck asociada a la apoptosis (ASC) y la procaspasa 1, formando así un inflammasoma NLRP3. La activación del inflammasoma NLRP3 produce la liberación de interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-18 (IL-18).

La activación del inflammasoma NLRP3 suele requerir dos pasos. El primer paso consiste en iniciar una señal, en la que el receptor tipo Toll reconoce el patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) o el patrón molecular asociado a daños (DAMP), y luego transmite la señal a una célula para mediar la activación de la vía de señalización de NF- κ B, aumentando así los niveles transcripcionales de los componentes relacionados con el inflammasoma NLRP3, incluyendo NLRP3 inactivo, pro-IL-1 β y similares. El segundo paso es la activación de la señal. Después de que el receptor P2X7 y similares reciben estimulación de la señal de ATP, nigericina y similares, un monómero NLRP3 se oligomeriza para formar un oligómero NLRP3, que luego

recluta ASC y pro-caspasa 1 para ensamblarse en un complejo de inflamasoma NLRP3. Esto desencadena la conversión de pro-caspasa 1 a caspasa 1, así como la producción y secreción de IL-1 β e IL-18 maduras.

La activación del inflamasoma NLRP3 se asocia con una variedad de enfermedades, por ejemplo, síndrome de fiebre autoinflamatoria como el síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS), enfermedad de células falciformes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad hepática crónica, hepatitis por esteatosis no alcohólica (NASH), gota, pseudogota (condrocalcinosis), diabetes tipo I y tipo II y complicaciones relacionadas (por ejemplo, enfermedad renal y retinopatía), trastornos relacionados con la neuroinflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple, infección cerebral, lesión aguda, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer), aterosclerosis y riesgo cardiovascular (por ejemplo, hipertensión), hidradenitis supurativa, curación de heridas y cicatrización, y cánceres (por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, neoplasia mieloproliferativa, leucemia, síndrome mielodisplásico (MDS), mielofibrosis). La mayoría de los métodos terapéuticos incluyen el tratamiento sintomático, la ralentización de la progresión de la enfermedad o trastorno y la cirugía terapéutica como último recurso.

Actualmente, se encuentran en desarrollo algunas variedades de inhibidores del inflamasoma NLRP3. El desarrollo de inhibidores del inflamasoma NLRP3 con mayor actividad y mejor farmacología se ha convertido en una necesidad clínica.

RESUMEN

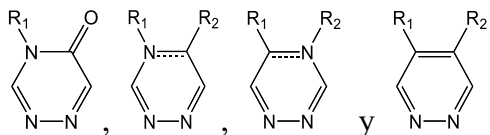
La presente divulgación ha investigado los siguientes compuestos, o sus compuestos deuterados, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables. Estudios han demostrado que estos compuestos, o sus compuestos deuterados, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, presentan una bioactividad relativamente alta contra el inflamasoma NLRP3 y un valor importante en el desarrollo clínico para el tratamiento de enfermedades relacionadas con NLRP3.

Para lograr los objetivos anteriores, la presente divulgación proporciona las siguientes soluciones.

Un compuesto representado por la fórmula general (I), o un compuesto deuterado del mismo, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)



en el que W se selecciona del grupo formado por

----- es un enlace simple o doble;

R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, tio, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, sulfonilo, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y nulo;

R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, tio, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, sulfonilo, -N(alquilo C₁₋₆)₂ y nulo;

Dichos R₁ y R₂ están sustituidos independientemente y opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilamino C₀₋₆, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilcarbonilo C₀₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y alquilsulfonilo C₀₋₆;

o bien, R₁ y R₂, junto con el átomo de C o el átomo de N al que están unidos, forman un anillo A de 5-12 miembros;

Dicho anillo A de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, oxo, alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de

5-7 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

R₃ es -(CH₂)_n-NR₄-Z-(CH₂)_m-R₅ or-(CH₂)_n-NR₄-Z-CR^cR^d-R₅;

n es un número entero de 0 a 6;

m es un número entero de 0 a 3;

5 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

Z se selecciona del grupo que consiste en C=O, C=S, S(O) y S(O)₂;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3 a 7 miembros, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenilo de 5 a 7 miembros, arilo, heteroarilo de 5 a 7 miembros, NR^aR^b, OR^b y alquilo C₁₋₆;

10 R^a y R^c son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^b y R^d se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, sulfonilo y -N(alquilo C₁₋₆)₂;

15 Dicho R^b está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₁₋₆ halogenado y alcoxi C₁₋₆;

Dicho R^d está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilo C₁₋₆ halogenado, 20 alcoxi C₁₋₆, arilo, ciano y carboxilo;

o bien, R^c y R^d, junto con el átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 7 miembros;

o bien, cuando R⁵ es NR^aR^b, R^a está unido a R^d de modo que R³ forma un heterociclilo de 4 a 7 miembros;

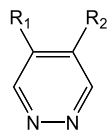
25 Dicho R⁵ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tio, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, sulfonilo, ureido e hidrazino;

30 un sustituyente en R⁵ puede estar opcionalmente sustituido además con 1-3 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilamino C₀₋₆, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilcarbonilo C₀₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-6 miembros, cicloalquilo de 3-6 miembros, cicloalqueno de 5-6 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C₀₋₆, ureido e hidrazino;

Y se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 a 14 miembros, heterociclilo de 3 a 14 miembros, cicloalquilo de 3 a 12 miembros y cicloalqueno de 3 a 12 miembros;

Y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tio, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3 a 7 miembros, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalqueno de 5 a 7 miembros, arilo, heteroarilo de 5 a 7 miembros y sulfonilo. un sustituyente en Y puede estar opcionalmente sustituido además con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilamino C₀₋₆, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilcarbonilo C₀₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-6 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalqueno de 5-6 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y alquilsulfonilo C₀₋₆.



En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, W es

En cualquiera de las soluciones técnicas mencionadas,

R₁ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, tio, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalqueno de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo;

R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, tio, hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo;

Dichos R_1 y R_2 están sustituidos independientemente y opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilamino C_{0-6} , carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilcarbonilo C_{0-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y alquilsulfonilo C_{0-6} .

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, cicloalquilo de 3-7 miembros, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y nulo; preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo y nulo.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo de 3-7 miembros y sulfonilo. Preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo de 3-7 miembros; aún más preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado y cicloalquilo de 3-7 miembros; aún más preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Cuando R_1 y R_2 son independientemente amino, R_1 y R_2 pueden estar sustituidos con alquilo C_{1-6} . En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o halógeno; preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y bromo.

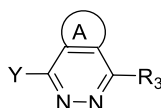
En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 son, independientemente, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; preferiblemente, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, butilo y metoxi.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 son, independientemente, alquilo C_{1-6} halogenado; preferiblemente, R_1 y R_2 son, independientemente, trifluorometilo o difluorometilo.

5 En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 son, independientemente, cicloalquilo de 3 a 7 miembros o cicloalquilo halogenado de 3 a 7 miembros; preferiblemente, R_1 y R_2 son, independientemente, ciclopropilo o ciclobutilo.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_1 y R_2 , junto con el átomo de C o el átomo de N al que están unidos, forman un anillo A de 5 a 12 miembros.

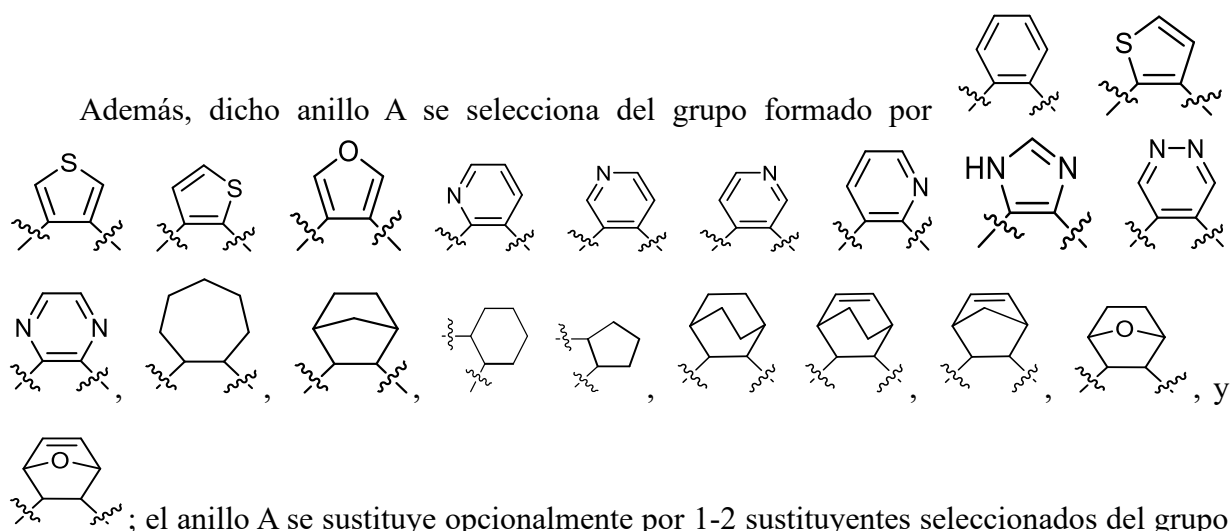
10 En algunas realizaciones, el compuesto, o el compuesto deuterado del mismo, el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se proporciona en la presente divulgación, tiene la estructura representada por la fórmula general (II):



15 (II)

donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalqueno de 5-7 miembros, cicloalquilo de 5-7 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-7 miembros; el anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_{1-6} , -NH-
20 alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.

Además, dicho anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, cicloalquilo de 5-7 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros. El anillo A está opcionalmente sustituido con 1-4
25 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_{1-6} , -NH-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilsulfonilo C_{1-6} y -N(alquilo C_{1-6})₂.



que consiste en ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo de 3-7 miembros, heteroaril de 5-7 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₆ y -N(alquiloC₁₋₆)₂.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R³ es -(CH₂)_n-NR₄-Z-(CH₂)_m-R₅ o -(CH₂)_n-NR₄-Z-CR^cR^d-R₅;

n es un entero de 0 a 2;

m es un entero de 0 a 2;

R₄ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo;

Z es C=O;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 3 a 7 miembros, NR^aR^b, OR^b y alquilo C₁₋₆;

R^a y R^c son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^b y R^d se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, heterociclilo de 3 a 7 miembros, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros;

Dicho R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilo C₁₋₆ halogenado y alcoxi C₁₋₆;

Dicho R^d está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, arilo, ciano y carboxilo.

Además, entre los cuales,

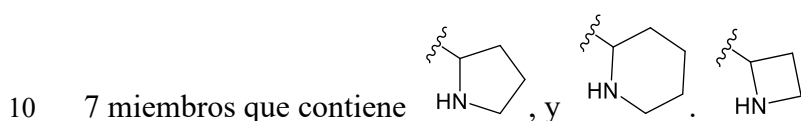
n es 0;

m es 0;

R⁵ es heterociclilo de 3 a 7 miembros;

- 5 Dicho R⁵ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo de 3 a 7 miembros, cicloalquilo de 3 a 7 miembros y arilo.

Además, dicho R⁵ es un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; preferiblemente, R⁵ es un heterociclilo de 4 a



El sustituyente en R⁵ puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₆.

Además, entre los cuales,

n es 0;

- 15 m es 0;

R⁵ es NR^aR^b;

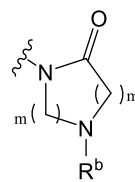
R^a y R^c son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^b y R^d se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, ciclopropilo y ciclobutilo;

- 20 dicho R^b está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciclopropilo, ciclobutilo y alcoxi C₁₋₆;

dicho R^d está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆ y fenilo.

- 25 En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R₃ es



Además, m es un entero de 1 a 2; Preferiblemente, M es 1.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_3 es $-(CH_2)_n-NR_4-Z-(CH_2)_m-R_5$;

n es un entero de 0 a 6;

m es un entero de 0 a 3;

preferiblemente, n es un entero de 0 a 2, y m es un entero de 1 a 2; más preferiblemente, n

5 es 0 y m es 1.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, R_3 es $-(CH_2)_n-NR_4-Z-(CH_2)_m-R_5$ o $-(CH_2)_n-NR_4-Z-CR^cR^d-R_5$;

n es un entero de 0 a 2;

m es un entero de 0 a 2;

10 preferiblemente, n es 0, y m es un entero de 0 a 2; Preferiblemente, n es 0 y m es 0 o 1.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, se selecciona R_4 del grupo compuesto por hidrógeno, metilo y etilo.

En cualquiera de las soluciones técnicas mencionadas,

R_5 es NR^aR^b u OR^b ;

15 R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, heterociclilo de 3-7 miembros y cicloalquilo de 3-7 miembros;

dicho R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3-7 miembros y alquilo C_{1-6} halogenado.

20 En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores,

R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado y cicloalquilo de 3-7 miembros; dicho R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3-7 miembros y

25 alquilo C_{1-6} halogenado.

Además, R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y ciclobutilo. Dicho R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores,

30 R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo de 3 a 7 miembros. Dicho R^d está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, arilo y ciano.

- 5 Además, R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, y está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo, metoxi, fenilo y ciano.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores,

Y es fenilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros;

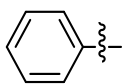
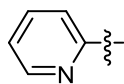
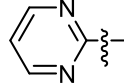
- 10 Dicho Y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

- Cuando un sustituyente en Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-7 miembros, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, dicho sustituyente está
15 opcionalmente sustituido además con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado y cicloalquilo de 3-7 miembros;

- Preferiblemente, dicho Y está sustituido con hidroxilo. Y también puede estar
opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino,
ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆
20 y ciclopropilo. El sustituyente en Y puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, trifluorometilo y
difluorometilo.

Además, Y es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros; preferiblemente, Y es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos N.

- 25 Además, Y se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo.

Además, Y se selecciona del grupo formado por , , y .

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, dicho Y está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆,

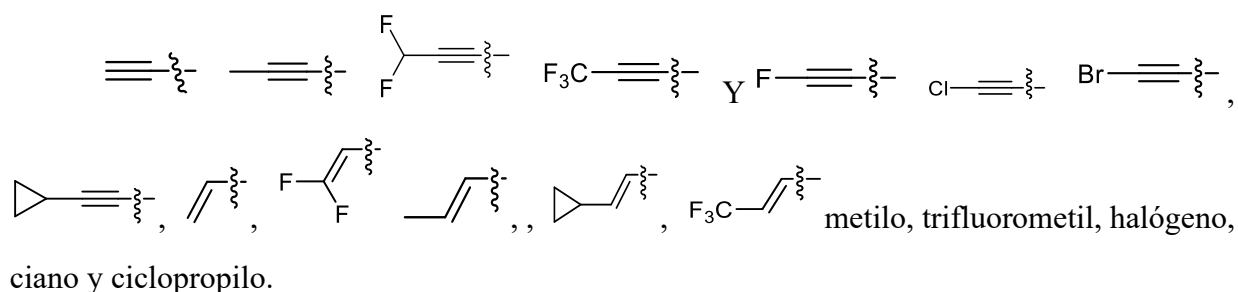
alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalqueno de 5-7 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y sulfonilo;

Preferiblemente, dicho Y está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, carbonilo, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, -S-metilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros, ciclopropilo y heteroarilo de 5-6 miembros; preferiblemente, dicho Y está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, ciano, ciclopropilo, halógeno, metoxi, trifluorometilo, vinilo, propenilo, etinilo, propinilo y -S-metilo.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, el sustituyente en Y puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilamino C₀₋₆, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilcarbonilo C₀₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halogenado, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heterociclilo de 3-6 miembros, cicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalqueno de 5-6 miembros, arilo, heteroarilo de 5-7 miembros y alquilsulfonilo C₀₋₆.

Además, el sustituyente en Y puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, metilamino, dimetilamino, ciano, flúor, cloro, metilcarbonilo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, vinilo, propenilo, etinilo, propinilo, heterociclilo de 4-6 miembros, ciclopropilo, heteroarilo de 5-6 miembros y alquilsulfonilo C₀₋₆.

En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, Y está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo,



En cualquiera de las soluciones técnicas anteriores, dicho Y está sustituido con hidroxilo. Dicho Y también puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, alcoxi C₁₋₆,

-S-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciclopropilo y sulfonilo. El sustituyente en Y puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3-7 miembros y alquilo C₁₋₆ halogenado.

Además, el sustituyente en Y puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, trifluorometilo y difluorometilo.

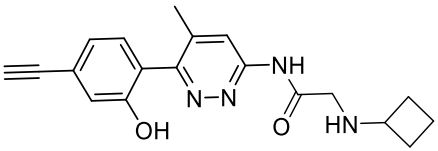
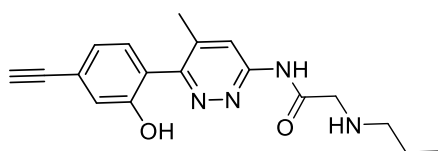
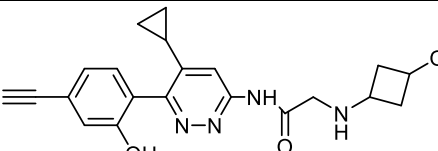
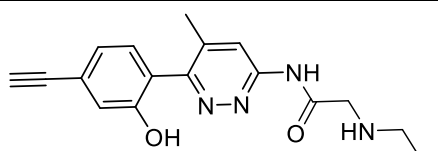
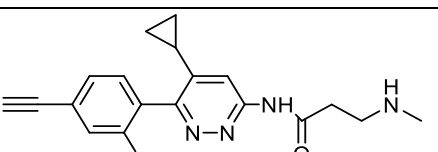
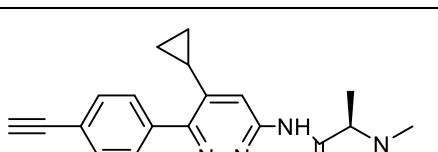
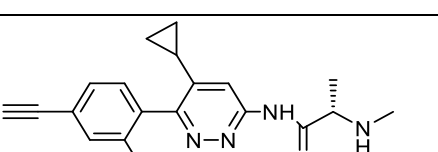
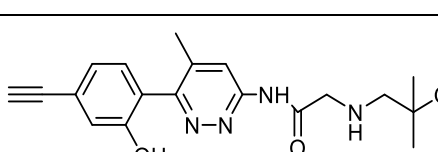
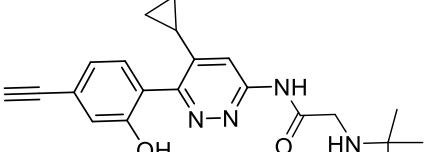
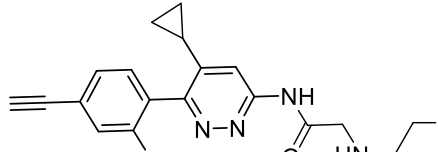
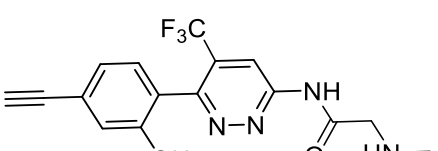
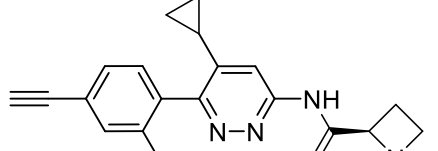
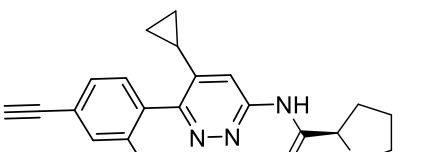
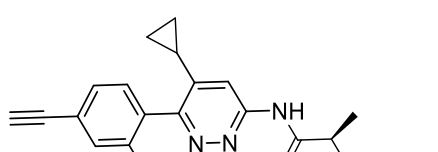
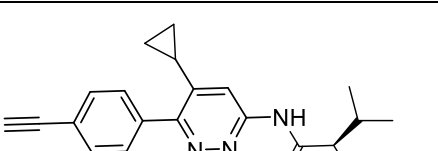
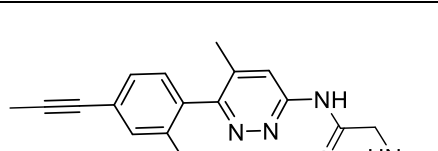
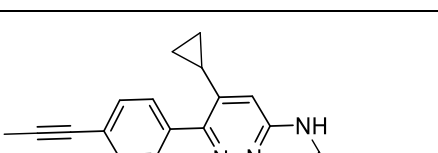
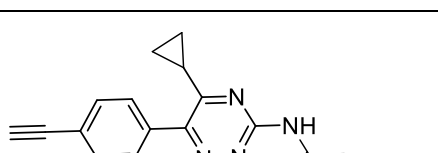
En una de las realizaciones de la presente divulgación, los compuestos, o los compuestos deuterados de los mismos, los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describió anteriormente, se muestran en la Tabla 1.

10

Tabla 1

No.	Estructura	No.	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

En una realización de la presente divulgación, se proporciona una composición

farmacéutica que comprende una combinación de cualquiera de los compuestos, o sus compuestos deuterados, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos anteriormente, y uno o más excipientes farmacéuticos.

La presente divulgación también proporciona el uso de cualquiera de los compuestos, o sus compuestos deuterados, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos anteriormente, o de la composición farmacéutica descrita anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con el inflamasoma NLRP3.

La presente divulgación también proporciona el uso de cualquiera de los compuestos, o sus compuestos deuterados, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos anteriormente, o de la composición farmacéutica descrita anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con el inflamasoma, una enfermedad inmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad autoinflamatoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

El término "halógeno", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxilo", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -OH.

El término "ciano", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -CN.

El término "amino", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -NH₂.

El término "carboxilo", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -COOH.

El término "nitro", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -NO₂.

El término "oxo", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por =O.

El término "tio", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por =S.

El término "ureido", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -HNCONH₂.

5 El término "hidrazino", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo representado por -NHNH₂.

El término "alquilo C₁₋₆", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de una molécula de hidrocarburo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1-metil-2-metilpropilo, etc.

El sufijo "eno" en "alquilenos C₁₋₆", como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo divalente derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C₁₋₆.

"Alquilo C₁₋₆ halogenado", como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más tipos de grupos halógeno, como se definió anteriormente. Ejemplos de alquilo C₁₋₆ halogenado incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo en el que el "alquilo C₁₋₆", tal como se definió previamente, está unido a una molécula progenitora mediante un átomo de oxígeno, es decir, un grupo "alquil C₁₋₆-O-", como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, etc.

El término "alcoxi C₁₋₆ halogenado", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más tipos de grupos halógeno, tal como se definió anteriormente. Entre los ejemplos se incluyen, entre otros, fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

30 "Alquilenos C₂₋₆", como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo

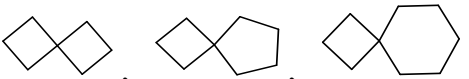
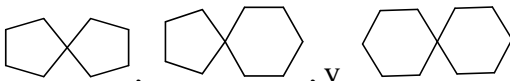
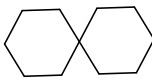
alquenilo lineal o ramificado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de una molécula de alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, como vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, pent-1-en-3-ilo, pent-2-en-1-ilo, pent-3-en-1-ilo, pent-3-en-2-ilo, penta-1,3-dien-1-ilo, penta-1,4-dien-3-ilo, hex-1-en-3-ilo, hexa-1,4-dien-1-ilo. Preferiblemente, “alquenilo C₂₋₆”
5 contiene un doble enlace carbono-carbono.

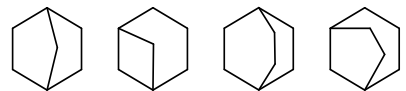
“Alquinilo C₂₋₆”, como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo alquinilo lineal o ramificado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de una molécula de alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace
10 carbono-carbono, como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Preferiblemente, “alquinilo C₂₋₆” contiene un triple enlace carbono-carbono.

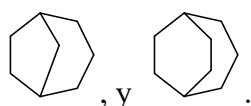
“Alquilamino C₀₋₆” y “alquilsulfoniloC₀₋₆”, como se describe en la presente divulgación, se refieren a grupos que se presentan en las formas alquilC₀₋₆-NH- y alquilC₀₋₆-S(O)₂-, respectivamente. El término "anillo de 5-12 miembros", tal como se describe en la presente
15 divulgación, incluye anillos carbocíclicos o heterocíclicos que son químicamente factibles de formar, como cicloalquilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquenilo de 5-12 miembros, cicloalquenilo de 5-7 miembros, cicloalquilo fusionado de 6-12 miembros, heterociclilo de 5-12 miembros, heterociclilo de 5-7 miembros, heterociclilo fusionado de 6-12 miembros, arilo, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilo fusionado de 8-12 miembros,
20 heteroarilo de 5-7 miembros, y similares.

El término "cicloalquilo de 3 a 12 miembros", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo monovalente o divalente (según corresponda) derivado de un cicloalcano de 3 a 12 miembros (por ejemplo, un cicloalquilo de 5 a 12 miembros), y puede ser un sistema cicloalquilo monocíclico, bicíclico o policíclico. Salvo que se especifique lo contrario,
25 incluye todos los anillos monocíclicos y cíclicos fusionados que puedan formarse (como un cicloalquilo fusionado de 6 a 12 miembros), incluyendo aquellos fusionados en forma condensada, espiro y puenteada. Un sistema monocíclico es generalmente un grupo hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, como de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,4-diilo y
30

similares. Los grupos cicloalquilo cíclicos fusionados incluyen grupos cicloalquilo condensados, grupos cicloalquilo con puente y grupos espirocicloalquilo. Los grupos cicloalquilo condensados pueden ser de 6 a 11 miembros, como grupos cicloalquilo condensados de 7 a 10 miembros. Ejemplos representativos incluyen, entre otros, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, 5 biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.2]nonanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo y biciclo[4.2.1]nonanilo. Los grupos espirocicloalquilo pueden tener entre 7 y 12 miembros, como los de entre 7 y 11

miembros. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos , , y . Los grupos cicloalquilo puenteados pueden ser grupos

cicloalquilo puenteados de 6 a 10 miembros, como grupos cicloalquilo puenteados de 7 a 10 10 miembros. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a los grupos ,



El término "cicloalquilo de 3 a 7 miembros", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo monovalente o divalente (según se requiera) derivado de un cicloalcano de 3 a 7 miembros. Un "cicloalquilo de 3 a 7 miembros", como "cicloalquilo de 3 a 15 6 miembros" y "cicloalquilo de 4 a 6 miembros", puede ser un cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Ejemplos de cicloalquilo de 3 a 7 miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquenilo", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo formado por al menos un doble enlace en un grupo cicloalquilo mencionado 20 anteriormente. Por ejemplo, puede ser un "cicloalquenilo de 3 a 12 miembros", es decir, puede tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono formadores de anillo. A menos que se especifique lo contrario, un cicloalquenilo de un determinado grupo incluye todos los anillos monocíclicos y cíclicos fusionados que se puedan formar (incluidos los fusionados en forma condensada, espiro y con puente). El cicloalquenilo puede tener de 3 a 12 miembros, de 3 a 8 25 miembros, de 3 a 7 miembros, de 4 a 6 miembros, de 5 a 6 miembros, de 5 a 7 miembros, de 7 a 11 miembros, de 7 a 11 miembros, de 7 a 11 miembros, de 6 a 11 miembros con puente, etc.

Ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,4-dien-1-ilo, cicloheptenilo, ciclohepta-1,4-dien-1-ilo, ciclooctenilo, cicloocta-1,5-dieno-1-ilo y similares, pero no se limitan a ellos.

El término "cicloalquenilo de 5-7 miembros", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo formado por tener al menos un doble enlace en un grupo cicloalquilo de 5-7 miembros, como ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. El término "heterociclilo de 3 a 14 miembros", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo monovalente o divalente (según se requiera) derivado de un heterocicloalcano de 3 a 14 miembros, es decir, un grupo cíclico no aromático de 3 a 14 miembros en el que al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, S(O), S(O)₂, C(O) y N, y preferiblemente, contiene de 1 a 3 heteroátomos.

El término "heterociclilo de 3 a 14 miembros" (por ejemplo, heterociclilo de 5 a 14 miembros, heterociclilo de 5 a 12 miembros) incluye sistemas heterociclilo monocíclicos, sistemas heterociclilo bicíclicos o sistemas heterociclilo policíclicos, en los que uno o más anillos pueden estar saturados o parcialmente saturados y no se incluye el anillo aromático. A menos que se especifique lo contrario, incluye todos los anillos monocíclicos y cíclicos fusionados (tanto saturados como parcialmente saturados) que se puedan formar (incluidos los fusionados en forma condensada, espiro y puenteada).

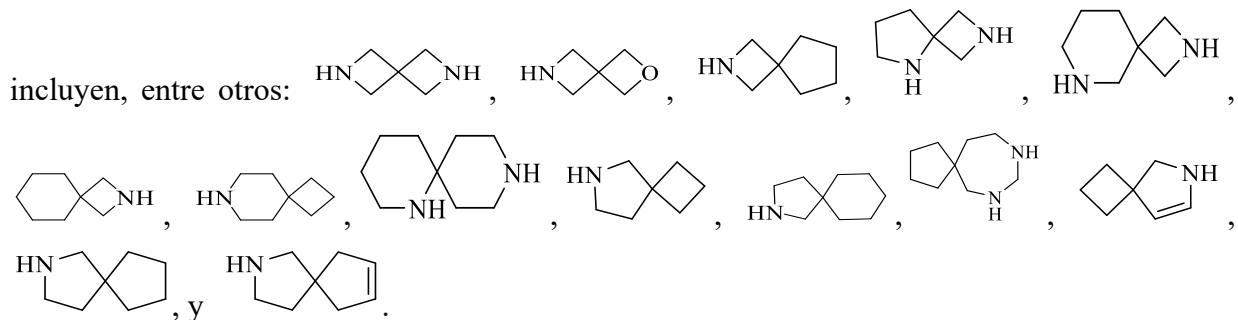
El heterociclilo monocíclico puede ser heterociclilo de 3 a 8 miembros, como heterociclilo de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 3 a 7 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros; heterociclilo nitrogenado de 3 a 8 miembros, como heterociclilo nitrogenado de 4 a 7 miembros o heterociclilo nitrogenado de 5 a 6 miembros; heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros, como heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros; y similares. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, 1,2-oxazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, 1,2-tiazolidinilo, 1,3-tiazolidinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirrolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-

dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolilo, 4,5-dihidro-3H-pirazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-tiopiranilo, 4H-tiopiranilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinilo, 1,2-isoxazinilo, 1,4-isoxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo o similares.

5 El heterociclilo fusionado (como el heterociclilo fusionado de 6 a 12 miembros) incluye heterociclilo condensado, espiroheterociclilo y heterociclilo con puente, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados, pero no aromáticos. El heterociclilo fusionado puede ser un anillo heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros fusionado a fenilo, cicloalquilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cicloalquenilo monocíclico de 5 a 6 miembros, heterociclilo
10 monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros.

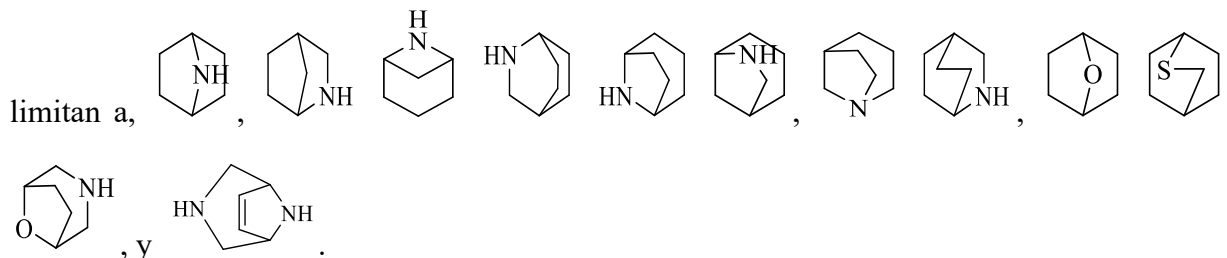
El heterociclilo condensado, como se describe, puede ser un heterociclilo condensado de 6 a 12 miembros, como un heterociclilo condensado de 6 a 11 miembros o un heterociclilo condensado de 7 a 10 miembros, un heterociclilo condensado saturado de 6 a 11 miembros o un heterociclilo condensado que contiene nitrógeno de 6 a 11 miembros. Los ejemplos
15 representativos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octanilo, 3,7-diazabicyclo[4.2.0]octanilo, octahidropirrollo[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrollo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrollo[3,4-b][1,4]oxazinilo, octahidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotiofen-2-ilo,
20 octahidro-1H-indolilo y octahidrobenzofuranilo.

El espiroheterociclilo, como se describe, puede ser un espiroheterociclilo de 6 a 12 miembros, como un espiroheterociclilo de 7 a 12 miembros, un espiroheterociclilo saturado de 7 a 12 miembros y un espiroheterociclilo nitrogenado de 7 a 12 miembros. Algunos ejemplos



El heterociclilo puenteado, tal como se describe, puede ser heterociclilo puente de 6-12

miembros, como el heterociclilo puente de 6-10 miembros (por ejemplo, el heterociclilo puente con nitrógeno con 6-10 miembros, en particular, el heterociclilo puente con nitrógeno de 7 miembros), y el heterociclilo puente de 7-10 miembros. Ejemplos de ello incluyen, pero no se



El término "arilo", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo aromático cíclico monovalente o divalente (según se requiera) derivado de un ciclohidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo fenilo, naftilo, fenantrilo y similares.

El término "heteroarilo de 5 a 14 miembros", tal como se describe en la presente divulgación, se refiere a un grupo cíclico aromático de 5 a 14 miembros en el que al menos un átomo de carbono del anillo se sustituye por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N. "Heteroarilo de 5 a 14 miembros" puede ser un heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros (preferiblemente con 1 a 3 heteroátomos). Asimismo, se incluyen los casos en los que el átomo de carbono o el átomo de azufre del anillo se sustituyen por un grupo atómico que contiene oxígeno o nitrógeno, por ejemplo, el átomo de carbono se sustituye por C(O) o el átomo de azufre se sustituye por S(O) o S(O)₂. El heteroarilo incluye heteroarilo monocíclico y heteroarilo fusionado. A menos que se especifique lo contrario, un heteroarilo de cierto miembro incluye todos los anillos monocíclicos y cíclicos fusionados (tanto anillos totalmente aromáticos como anillos parcialmente aromáticos) que puedan formarse. El heteroarilo monocíclico puede ser un heteroarilo de 5 a 7 miembros, como un heteroarilo de 5 a 6 miembros. Entre sus ejemplos se incluyen, entre otros, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazol y triazinilo.

En algunas realizaciones, el término heteroarilo fusionado se refiere a un grupo formado por la fusión de un anillo heteroarílico monocíclico a fenilo, cicloalquenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo fusionado (como un

heteroarilo fusionado de 8 a 14 miembros) puede ser un heteroarilo condensado de 8 a 14 miembros, como un heteroarilo condensado de 9 a 10 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furanopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, purinilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7-dihidro[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo.

Las "sales farmacéuticamente aceptables", como se describe en la presente divulgación, se refieren a sales de adición y solvatos formados mediante ácidos y bases farmacéuticos. Dichas sales farmacéuticas incluyen las formadas mediante el uso de los siguientes ácidos: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fórmico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido yodhídrico, ácidos alcanóicos (como ácido acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH (donde n = 0-4)), y similares. Dichas sales farmacéuticas también incluyen sales formadas mediante el uso de las siguientes bases: sodio, potasio, calcio, amonio, etc. Los expertos en la materia conocen diversas sales de adición farmacéuticas no tóxicas.

Todos los rangos numéricos descritos en la presente divulgación incluyen los dos extremos del rango, todos los números enteros dentro del rango y los subrangos formados por estos números enteros. Por ejemplo, "3-7 miembros" incluye 3, 4, 5, 6 y 7 miembros; "1-4" incluye 1, 2, 3 y 4; "1-3" incluye 1, 2 y 3.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que la situación descrita posteriormente puede ocurrir o no, y esta descripción incluye tanto la ocurrencia como la no ocurrencia de dicha situación.

Los "estereoisómeros" del compuesto tal como se describen en la presente divulgación se refieren a isómeros resultantes de diferentes disposiciones espaciales de átomos en una molécula. Los enantiómeros se generarían cuando un átomo de carbono asimétrico está presente en un compuesto. Los isómeros C is-trans se generarían cuando hay un doble enlace carbono-carbono o una estructura cíclica en un compuesto.

El término "tautómeros" se refiere a un tipo especial de isómeros de grupos funcionales

donde diferentes isómeros de grupos funcionales están en equilibrio dinámico y pueden transformarse rápidamente entre sí. Por ejemplo, cuando hay una cetona o una oxima, se generan tautómeros. Ejemplos representativos son, por ejemplo, los tautómeros keto-enol, tautómeros fenol-keto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina y similares. Los enantiómeros, diastereómeros, isómeros racémicos, isómeros cis-trans, tautómeros, isómeros geométricos, epímeros y mezclas de todos los compuestos están incluidos dentro del ámbito de la presente divulgación.

En las configuraciones químicas de los compuestos descritas en la presente divulgación, el enlace " / " indica que la configuración no está especificada. Es decir, si la estructura química tiene isómeros quirales, el enlace " / " puede ser " " o " ", o comprende simultáneamente ambas configuraciones de " " y " ". En las estructuras químicas de los compuestos tal como se describen en la presente divulgación, " ~ " representa un punto de unión variable a la molécula madre.

----- es un enlace simple o doble.

"Deuterado" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto o grupo se sustituyen por átomos de deuterio.

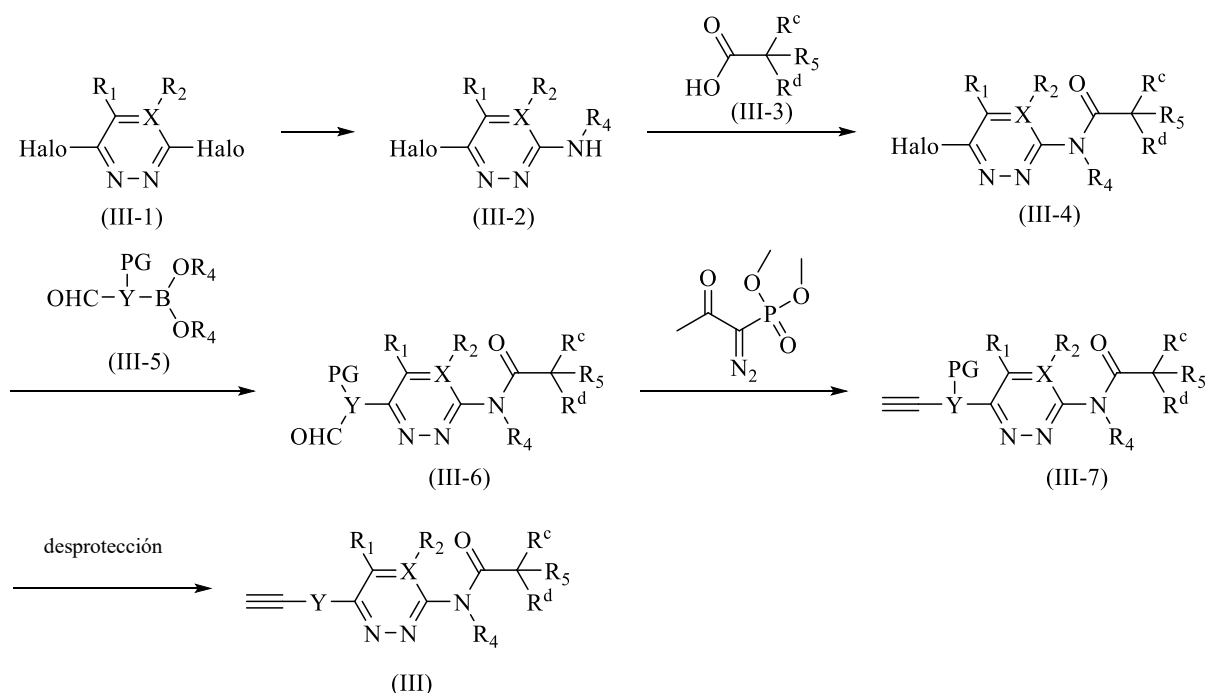
Métodos generales de preparación de los compuestos de la presente divulgación

A menos que se especifique lo contrario, todas las materias primas o intermedios involucrados en los métodos de preparación para los cuales no se proporciona un método de preparación están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse utilizando métodos conocidos en la literatura publicada. Los métodos de posprocesamiento adecuados descritos en los métodos de preparación pueden incluir uno o una combinación de dos o más de los siguientes métodos de posprocesamiento convencionales, como la extinción con agua, la concentración, el ajuste del valor de pH, la extracción con un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, diclorometano), la filtración, el secado, etc. Los métodos de purificación adecuados descritos en los métodos de preparación pueden incluir uno o una combinación de dos o más de los siguientes métodos de purificación, como la cromatografía en columna de gel de sílice, la cromatografía preparativa en capa fina, la cromatografía preparativa de fase reversa, la recristalización, la

suspensión, etc.

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse según el Esquema de Reacción 1 como se indica a continuación.

Esquema de reacción 1:



5

en la que,

X es C o N;

R_1 , R_2 y R_4 están definidos anteriormente, cuando X es N, R_2 está ausente;

El halo es halógeno u otro grupo saliente como un grupo sulfonato o un alquilsulfonilo;

10 PG es un grupo protector adecuado;

R_4 en el intermedio representado por la fórmula (III-5) puede formar un heterociclo de 5-7 miembros con átomos B y O;

R^c , R^d , R_5 e Y se definen como se ha definido anteriormente.

15 A continuación se proporcionan los métodos de preparación para los compuestos representados por las fórmulas generales mostrados en el Esquema de Reacción 1.

El intermedio representado por la fórmula (III-2) puede obtenerse mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática del intermedio representado por la fórmula (III-1) y una amina correspondiente bajo condiciones de calor.

El intermedio representado por la fórmula (III-2) y el intermedio representado por la

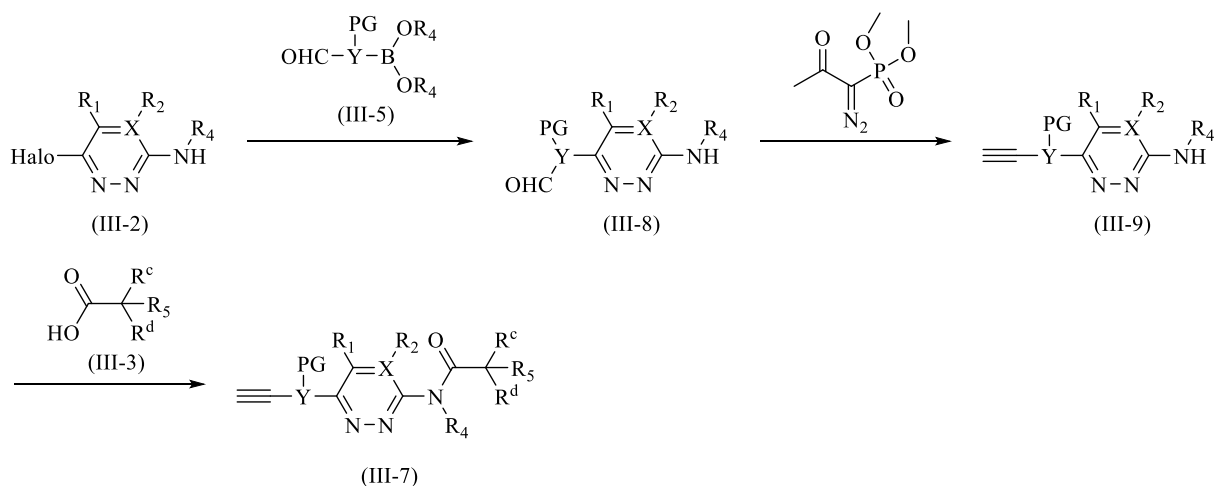
fórmula (III-3) sufren una reacción de condensación en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) y un reactivo de condensación adecuado en la síntesis de péptidos (por ejemplo, 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, *N,N,N',N',N''*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato o isopropil cloroformio), de modo que proporcionan el intermedio representado por la fórmula (III-4).

Bajo la protección de un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno), el intermedio representado por la fórmula (III-4) y el intermedio representado por la fórmula (III-5) se calentaron a una temperatura adecuada (por ejemplo, 90°C~110°C) para experimentar una reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o similares), para obtener el intermedio representado por la fórmula (III-6).

El intermedio representado por la fórmula (III-6) reacciona con el reactivo dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio), para generar el intermedio representado por la fórmula (III-7). El intermedio representado por la fórmula (III-7) se desprotege en presencia de un reactivo de desprotección adecuado (por ejemplo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno en etanol, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, tribromuro de boro, piperidina, dietilamina, ácido trifluoroacético o similares), obteniéndose así el compuesto de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, el intermedio anterior representado por la fórmula (III-7) puede prepararse según el siguiente Esquema de Reacción 2.

Esquema de reacción 2:



donde X, R₁, R₂, Halo, R₄, PG, R^c, R^d, R₅ e Y están definidos anteriormente. El método de preparación para el intermedio representado por la fórmula (III-7) en el Esquema de Reacción 2 se muestra a continuación.

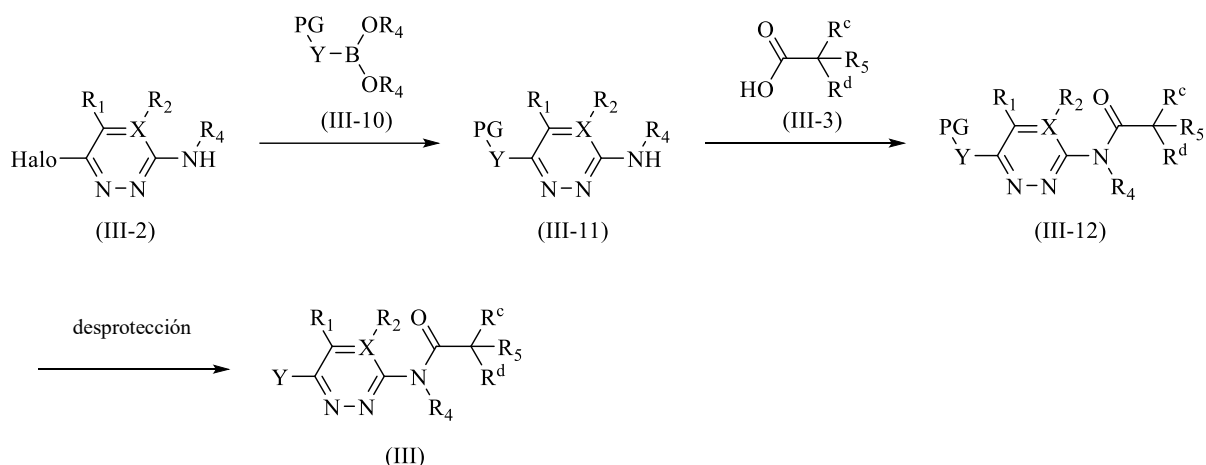
- 5 Bajo la protección de un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno), el intermedio representado por la fórmula (III-2) y el intermedio representado por la fórmula (III-5) se calentaron a una temperatura adecuada (por ejemplo, 90°C~110°C) para someterse a una reacción de acoplamiento Suzuki en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o [1,1'-dicloruro de paladio(II) de bis(difenilfosfino)ferroceno] y
- 10 una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o similar), de modo que se proporcione el intermedio representado por la fórmula (III-8).

El intermedio representado por la fórmula (III-8) reacciona con el reactivo dimetilo (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato potásico), para generar el intermedio representado por la fórmula (III-9).

- 15 El intermedio representado por la fórmula (III-9) y el intermedio representado por la fórmula (III-3) sufren una reacción de condensación en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) y un reactivo de condensación adecuado en la síntesis de péptidos (por ejemplo, 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, *N,N,N',N',N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato o cloroformato
- 20 isopropilo), de modo que proporcionan el intermedio representado por la fórmula (III-7).

Los compuestos de la presente divulgación también pueden prepararse según el Esquema de Reacción 3 como se indica a continuación.

Esquema de reacción 3:



donde X, R_1 , R_2 , Halo, R_4 , PG, R^c , R^d , R_5 e Y están definidos anteriormente. A continuación se proporcionan los métodos de preparación para los compuestos representados por las fórmulas generales mostrados en el Esquema de Reacción 3.

- 5 Bajo la protección de un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno), el intermedio representado por la fórmula (III-2) y el intermedio representado por la fórmula (III-10) se calentaron a una temperatura adecuada (por ejemplo, 90°C ~ 110°C) para someterse a una reacción de acoplamiento Suzuki en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o [1,1'-dicloruro de paladio (II) de bis(difenilfosfino)ferroceno] y
- 10 una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o similar), de modo que proporcione el intermedio representado por la fórmula (III-11).

El intermedio representado por la fórmula (III-11) y el intermedio representado por la fórmula (III-3) sufren una reacción de condensación en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina) y un reactivo de condensación adecuado en la síntesis

15 de péptidos (por ejemplo, 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, *N,N,N',N',N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato o isopropil cloroformio), de modo que proporcionan el intermedio representado por la fórmula (III-12).

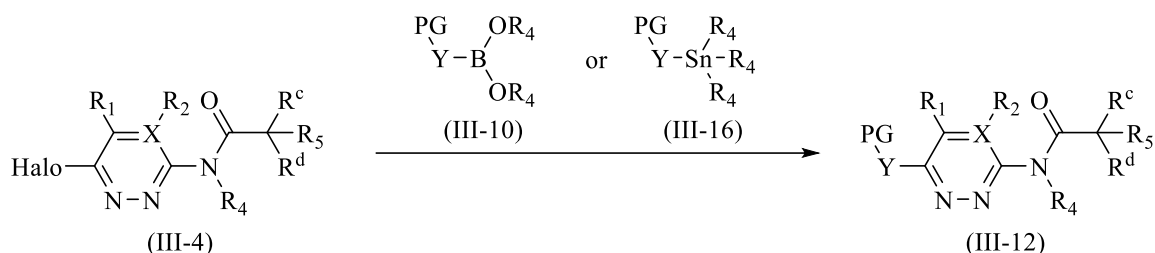
El intermedio representado por la fórmula (III-12) se desprotege en presencia de un reactivo de desprotección adecuado (por ejemplo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno en etanol, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, tribromuro de boro, piperidina, dietilamina, ácido trifluoroacético o similar), proporcionando así el compuesto de la presente revelación.

20

En algunas realizaciones, el intermedio representado por la fórmula (III-12) también puede

prepararse según el Esquema de Reacción 4 como se indica a continuación.

Esquema de reacción 4:

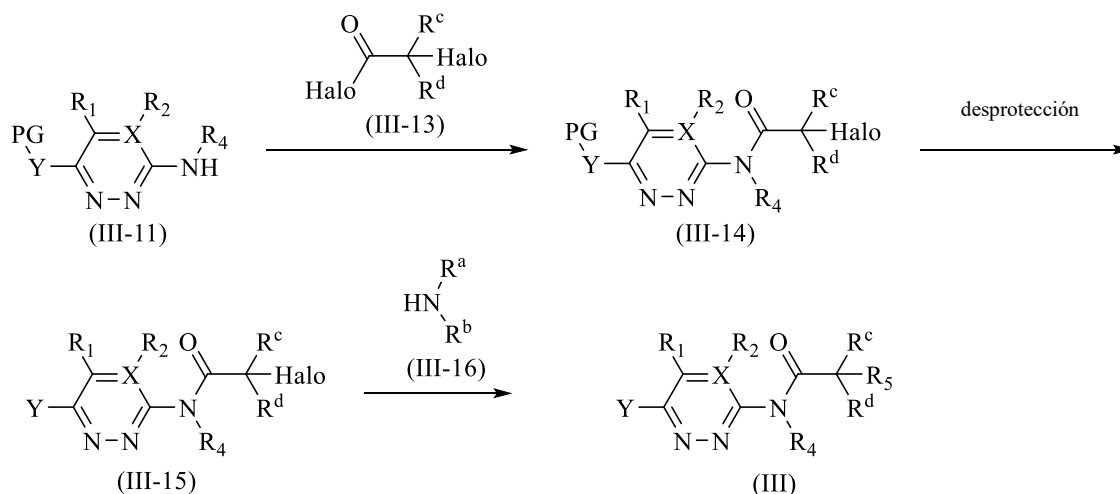


donde X, R₁, R₂, Halo, R₄, PG, R^c, R^d, R₅ e Y están definidos anteriormente. El método de preparación para el intermedio representado por la fórmula (III-12) en el Esquema de Reacción 4 se proporciona a continuación.

Bajo la protección de un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno), el intermedio representado por la fórmula (III-4) y el intermedio representado por la fórmula (III-10) o el intermedio representado por la fórmula (III-16) se calentaron a una temperatura adecuada (por ejemplo, 90°C~110°C) para someterse a una reacción de acoplamiento Suzuki o un Stille reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloruro de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio o tetrakis(trifenilfosfina)paladio y yoduro cuproso) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fluoruro de cesio o similares), de modo que se proporcione el intermedio representado por la fórmula (III-12).

Los compuestos de la presente divulgación también pueden prepararse según el Esquema de Reacción 5 como se indica a continuación.

Esquema de reacción 5:



donde X, R₁, R₂, Halo, R₄, PG, R^c, R^d, R^a, R^b, R₅ e Y están definidos anteriormente. A continuación se proporcionan los métodos de preparación para los compuestos representados por las fórmulas generales mostrados en el Esquema de Reacción 5 .

El intermedio representado por la fórmula (III-11) y el intermedio representado por la fórmula (III-13) sufren una reacción de condensación en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina), de modo que el intermedio representado por la fórmula (III-14) se reconozca).

El intermedio representado por la fórmula (III-14) se desprotege en presencia de un reactivo de desprotección adecuado (por ejemplo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno en etanol, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, tribromuro de boro, ácido trifluoroacético o similar), proporcionando así el intermedio representado por la fórmula (III-15).

El intermedio representado por la fórmula (III-15) y el intermedio representado por la fórmula (III-16) sufren una reacción de sustitución en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina), proporcionando así el compuesto de la presente revelación.

Efectos beneficiosos de la presente divulgación

Los estudios han encontrado que los compuestos, o los compuestos deuterados de los mismos, los estereoisómeros de los mismos o las sales farmacéuticas aceptables según lo previsto en la presente divulgación muestran una buena actividad inhibitoria contra el inflamosoma NLRP3. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden utilizarse para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el inflammasoma NLRP3. Mientras tanto, los compuestos de la presente revelación son metabólicamente estables, presentan baja toxicidad y poseen propiedades farmacocinéticas favorables y mayor seguridad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Para aclarar los objetivos, las soluciones técnicas y las ventajas de la presente divulgación, esta se describe con más detalle a continuación. Aparentemente, los ejemplos descritos son solo una parte de los ejemplos de la presente divulgación, y no todos. Todos los demás ejemplos obtenidos por expertos en la materia, basándose en los ejemplos de la presente divulgación, sin

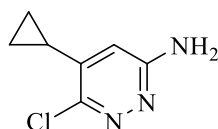
realizar ningún trabajo creativo, quedan comprendidos dentro del alcance de protección de la presente divulgación.

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

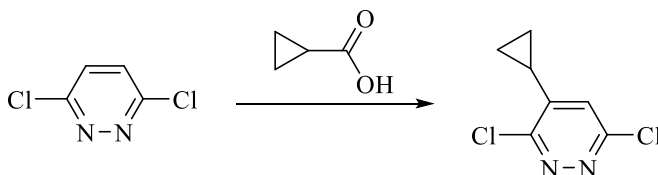
5 “THF” se refiere a tetrahidrofurano; “DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida; “MeOH” se refiere a metanol; “EA” se refiere a acetato de etilo; “DCM” se refiere a diclorometano; “PE” se refiere a éter de petróleo;

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

Ejemplo 1 de preparación intermedia: Síntesis de 6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-amina



Paso 1: Síntesis de 3,6-dicloro-4-ciclopropilpiridazina

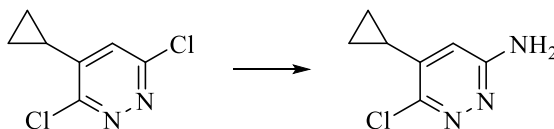


15

Se disolvió 3,6-dicloropiridazina (20,0 g, 134,2 mmol, 1,0 eq) en agua (200 mL) y se añadieron ácido ciclopropanocarboxílico (11,56 g, 134,2 mmol, 1,0 eq) y nitrato de plata (22,8 g, 134,2 mmol, 1,0 eq). A 50 °C, se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (21,6 mL, 402,6 mmol, 3,0 eq) a la solución de reacción. Tras completar la adición gota a gota, la mezcla
20 resultante se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota una solución acuosa (200 mL) de persulfato de amonio (91,88 g, 402,6 mmol, 3,0 eq). Tras completar la adición gota a gota, el producto resultante se calentó a 70 °C y se dejó reaccionar durante 30 min. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se ajustó a un pH de 8 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (400 mL×2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El
25 producto crudo se sometió primero a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:

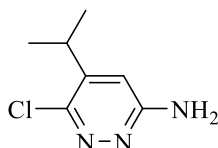
acetato de etilo = 50:1). Tras reposar, precipitó una gran cantidad de sólido del producto resultante, que luego se filtró. La torta de filtración se suspendió con un disolvente mixto de éter de petróleo y acetato de etilo, para obtener el producto (17 g, rendimiento: 67,1%).

Paso 2: Síntesis de 6-cloro-5-ciclopropilpirizidina-3-amina

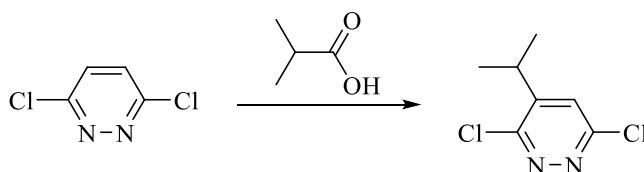


Se añadieron 3,6-dicloro-4-ciclopropilpiridazina (10,0 g, 52,90 mmol, 1,0 eq.) y amoníaco acuoso (30,0 mL) a un tubo sellado, y el producto resultante se agitó a 140 °C durante 14 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua (50,0 mL) y el producto resultante se extrajo con diclorometano (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-40:1), para obtener el producto (4,3 g, rendimiento: 47,9%).

Ejemplo 2 de preparación intermedia: Síntesis de 6-cloro-5-isopropilpirizidina-3-amina

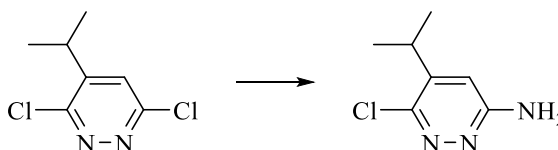


Paso 1: Síntesis de 3,6-dicloro-4-isopropilpiridazina



El producto (10,1 g, rendimiento: 78,9%) se preparó de acuerdo con el método del Paso 1 del **ejemplo 1 de preparación intermedia**.

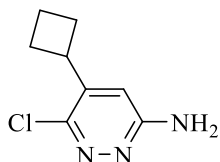
Paso 2: Síntesis de 6-cloro-5-isopropilpirizidina-3-amina



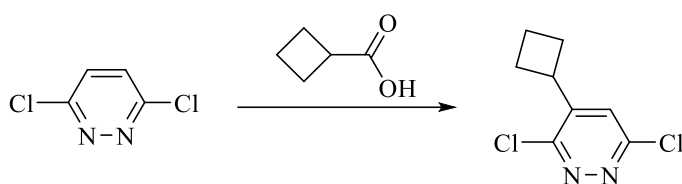
El compuesto se preparó según el método del Paso 2 del **ejemplo 1 de preparación**

intermedia, y el producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=130:1-100:1), para poder obtener el producto (2,0 g, rendimiento: 44,4%).

Ejemplo 3 de preparación intermedia: Síntesis de 6-cloro-5-ciclobutilpiridazina-3-amina

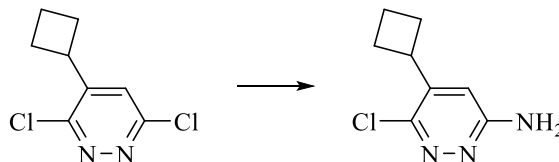


Paso 1: Síntesis de 3,6-dicloro-4-ciclobutilpiridazina



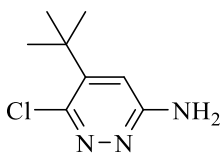
El producto (9,8 g, rendimiento: 72,0%) se preparó de acuerdo con el método del Paso 1 del **ejemplo 1 de preparación intermedia**.

Paso 2: Síntesis de 6-cloro-5-ciclobutilpiridazina-3-amina

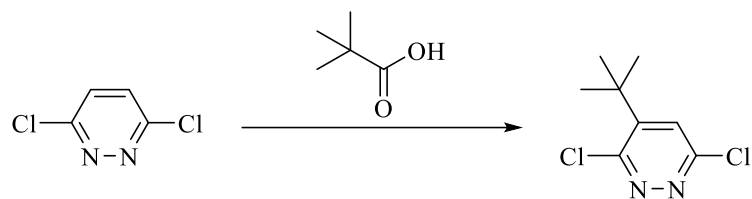


El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 2 del **ejemplo 1 de preparación intermedia**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=130:1-100:1), para poder obtener el producto (1,5 g, rendimiento: 33,3%).

Ejemplo 4 de preparación intermedia: Síntesis de 6-cloro-5-ciclobutilpiridazina-3-amina

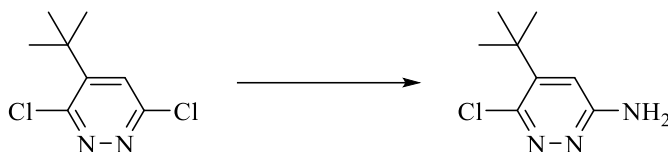


Paso 1: Síntesis de 4-(tert-butil)-3,6-dicloropiridazina



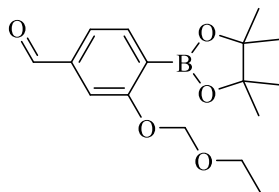
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **ejemplo 1 de preparación intermedia**; el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=20:1), para poder obtener el producto (23,0 g, rendimiento: 66,8%).

5 Paso 2: Síntesis de 5-(tert-butilo)-6-cloropirizidina-3-amina

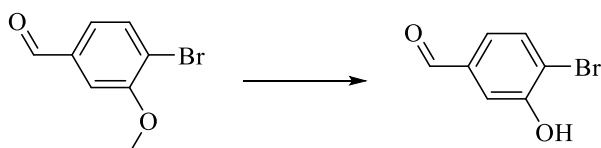


El compuesto se preparó según el método del Paso 2 del **ejemplo 1 de preparación intermedia**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=200:1~50:1), para poder obtener el producto (14,2 g, rendimiento: 68,2%).

10 **Ejemplo 5 de preparación intermedia: Síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)benzaldehído**

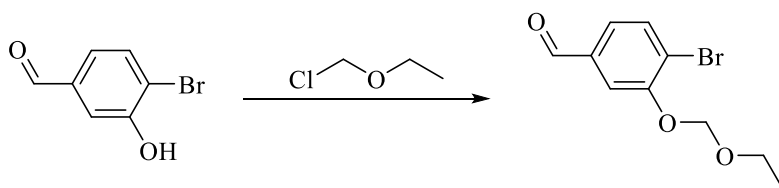


Paso 1: Síntesis de 4-bromo-3-hidroxibenzaldehído



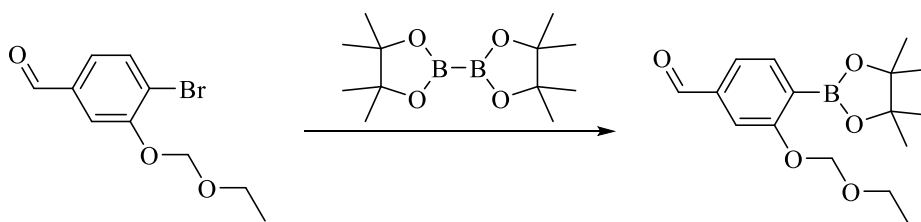
15 Se añadió bromo-3-metoxibenzaldehído (10,0 g, 46,5 mmol, 1,0 eq) a una solución acuosa de HBr al 40 % en peso (60 mL). El producto resultante se calentó a 100 °C y se dejó reaccionar durante 20 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con ácido eicosapentaenoico (EA) (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante
20 cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 50:1 ~ 5:1), obteniéndose el producto (7,80 g, rendimiento: 83,4 %).

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



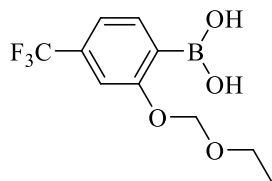
Se disolvió 4-bromo-3-hidroxibenzaldehído (7,80 g, 38,8 mmol, 1,0 eq) en THF (100 mL) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH al 60 % en peso (2,33 g, 58,2 mmol, 1,5 eq) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se añadió clorometil etil éter (5,50 g, 86,2 mmol, 1,5 eq) y se dejó reaccionar durante 2 horas. La reacción se extinguió
 5 añadiendo una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se separó el producto. La fase acuosa se extrajo con AE (30 mL×2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=50:1~5:1), para obtener el producto
 10 (7,60 g, rendimiento: 75,6%).

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

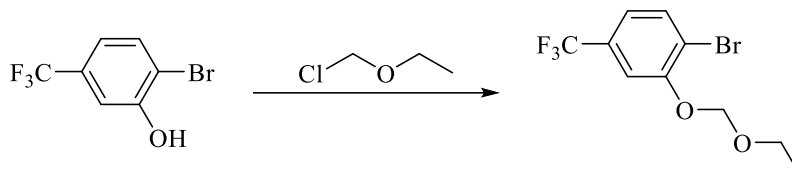


Se añadieron secuencialmente 4-bromo-3-(etoximetoxi)benzaldehído (5,00 g, 19,3 mmol, 1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (7,35 g, 29,0 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (1,41 g, 1,93 mmol, 0,1 eq) y KOAc (3,79 g, 38,6 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (50 mL). Bajo protección de nitrógeno, el producto resultante se calentó a 100 °C y se dejó reaccionar durante 20 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua (50 mL) y se extrajo con AE (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se
 20 concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=20:1~5:1), para obtener el producto (5,20 g, rendimiento: 88,0%).

Ejemplo 6 de preparación intermedia: Síntesis de ácido (2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)borónico

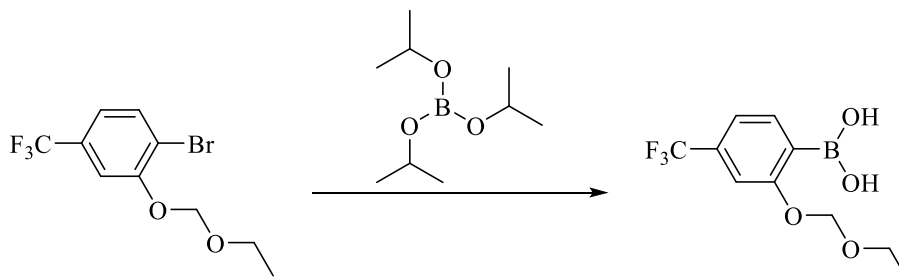


Paso 1: Síntesis de 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno



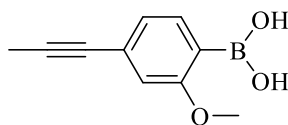
Se disolvió 2-bromo-5-trifluorometilfenol (5,00 g, 20,7 mmol, 1,0 eq) en THF (50 mL) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (60 %, 2,94 g, 31,1 mmol, 1,5 eq) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y, a continuación, se añadió clorometil etil éter (1,24 g, 31,1 mmol, 1,5 eq). Tras 4 horas de reacción, la reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con AE (50 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (6,08 g, rendimiento: 98,0 %).

Paso 2: Síntesis de ácido borónico (2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)

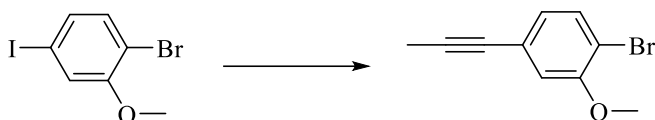


Se disolvieron 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (3,00 g, 10,0 mmol, 1,0 eq) y borato de triisopropilo (2,82 g, 15,0 mmol, 1,5 eq) en THF (30 mL). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla resultante se enfrió a -60 °C. A continuación, se añadió gota a gota n-butil-litio (solución de 1,6 mol/L en THF, 9,4 mL, 15,0 mmol, 1,5 eq) y se dejó reaccionar durante 3 horas. La reacción se extinguió añadiendo una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AE (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se suspendió con éter de petróleo, para obtener el producto (2,20 g, rendimiento: 83,1%).

Ejemplo 7 de preparación intermedia: Síntesis de ácido (2-metoxi-4-(propin-1-il)fenil)borónico



Paso 1: Síntesis de 1-bromo-2-metoxi-4-(propino-1-il)benceno



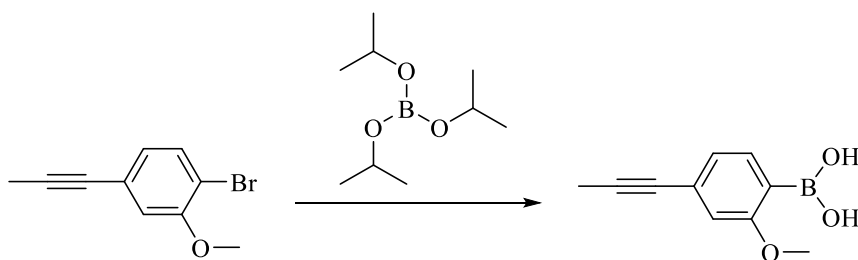
5

Se disolvió 2-bromo-5-yodoanisol (6,7 g, 21,41 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (60 mL), y se añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (4,15 g, 32,12 mmol, 1,5 eq), yoduro cúprico (815 mg, 4,28 mmol, 0,2 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1,5 g, 2,14 mmol, 0,1 eq). Bajo protección de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de 1 mol/L de propino en tetrahidrofurano (23,6 mL, 23,6 mmol, 1,1 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a 25 °C durante 4 h. La cromatografía en capa fina (CCF) mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1), obteniéndose el producto (4,34 g, rendimiento: 90,0%).

10

15

Paso 2: Síntesis de ácido borónico intermedio (2-metoxi-4-(propin-1-il)fenil)

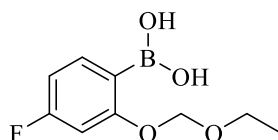


Se disolvieron 1-bromo-2-metoxi-4-(propin-1-il)benceno (3,34 g, 14,84 mmol, 1,0 eq) y borato de triisopropilo (3,35 g, 17,81 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (35 mL). A -65 °C, bajo protección de nitrógeno, se añadió lentamente gota a gota una solución de 2,5 mol/L de n-butil-litio en tetrahidrofurano (7,2 mL, 17,81 mmol, 1,2 eq), y el producto resultante se dejó reaccionar a 25 °C durante 2 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La

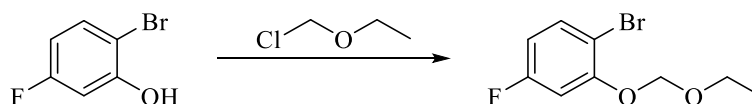
20

reacción se extinguió vertiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 mL) en la solución de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto crudo se suspendió con éter de petróleo (5 mL) y se filtró, y la torta de filtración en sí es el producto (1,5 g, rendimiento: 53,2%).

Ejemplo 8 de preparación intermedia: Síntesis de ácido (2-(etoximetoxi)-4-fluorofenil)borónico

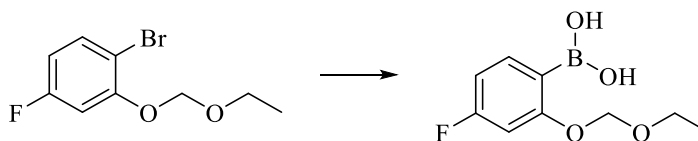


Paso 1: Síntesis de 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-fluorobenceno



Se añadió 2-bromo-5-fluorofenol (9,0 g, 47,12 mmol, 1,0 eq.) a tetrahidrofurano (40,0 mL). En un baño de agua helada, se añadió hidruro de sodio (60%) (2,8 g, 70,68 mmol, 1,5 eq.) en porciones. Tras una hora de reacción, se añadió clorometil etil éter (6,7 g, 70,68 mmol, 1,5 eq.). La cromatografía en capa fina (TLC) mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (100,0 mL) y el producto resultante se lavó con agua (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1), para obtener el producto (9,7 g, rendimiento: 82,9%).

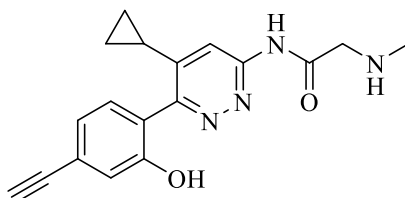
Paso 2: Síntesis de ácido (2-(etoximetoxi)-4-fluorofenil)borónico



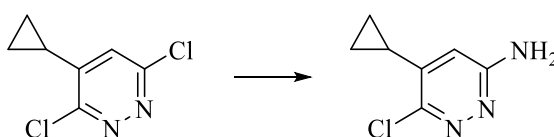
Se añadieron 1-bromo-2-(etoximetoxi)-4-fluorobenceno (9,0 g, 36,13 mmol, 1,0 eq.) y borato de triisopropilo (10,2 g, 54,20 mmol, 1,5 eq.) a tetrahidrofurano (50,0 mL) y el producto resultante se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota n-butilitio (2,5 mol/L, 21,0 mL) y el producto resultante se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 2 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (100,0 mL) y el producto resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio

(100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (6,1 g, rendimiento: 79,2 %).

Ejemplo 1: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etilil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 7)

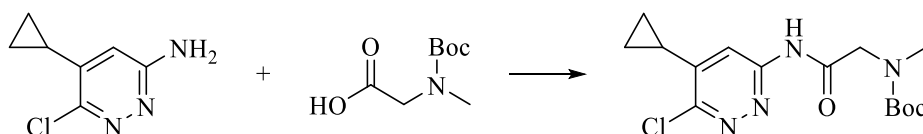


Paso 1: Síntesis de 6-cloro-5-ciclopropilpiridazina-3-amina



Se mezclaron 3,6-dicloro-4-ciclopropilpiridazina (9,0 g, 47,60 mmol, 1,0 eq.) y amoníaco acuoso (28%) (3,0 g, 238,0 mmol, 5,0 eq.) en un tubo sellado y se dejó reaccionar a 140 °C durante 14 horas. La reacción se controló mediante TLC. Se añadió diclorometano (100,0 mL) y el producto resultante se lavó con agua (50,0 mL). La fase orgánica se secó y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 200:1-100:1), obteniéndose el producto (3,5 g, rendimiento: 43,7%).

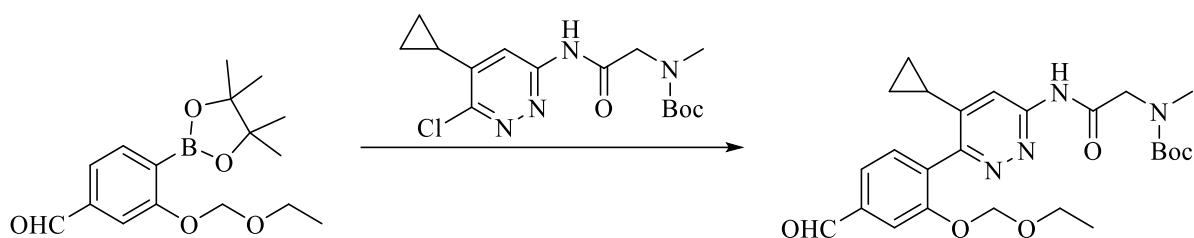
Paso 2: Síntesis de tert-butil (2-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazina-3-il)amino)-2-oxoetilo)(metil)carbamato



Se añadieron *N*-(terc-butoxicarbonil)-*N*-metilglicina (825,5 mg, 4,36 mmol, 2,0 eq.) y trietilamina (662,0 mg, 6,54 mmol, 3,0 eq.) a diclorometano (15,0 mL). En un baño de agua helada, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (668,2 mg, 5,45 mmol, 2,5 eq.). En un baño de agua helada, se agitó la mezcla resultante durante 1 hora, se añadió una solución de 6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-amina (370,0 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (5,0 mL) y se calentó gradualmente a temperatura ambiente, dejándola reaccionar durante 12 horas. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. Se añadió una solución acuosa saturada

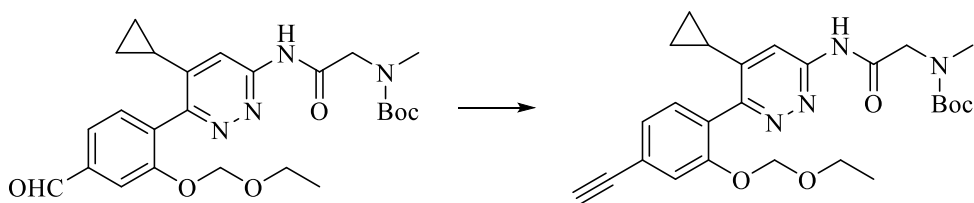
de cloruro de amonio (50,0 mL) y el producto resultante se extrajo con diclorometano (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-80:1), obteniéndose el producto (660,0 mg, rendimiento: 88,8%).

Paso 3: Síntesis de *tert*-butil (2-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazina-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato



Se añadieron (2-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (625,0 mg, 1,83 mmol, 1,0 eq.), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (673,8 mg, 2,20 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (506,9 mg, 3,66 mmol, 2,0 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (211,9 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq.) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 mL) y agua (5,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, el resultado se hizo reaccionar a 100 °C durante 4 horas. La reacción se completó mediante cromatografía en capa fina (TLC). Se añadió agua (100,0 mL) y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-80:1), obteniéndose el producto (504,0 mg, rendimiento: 56,7%).

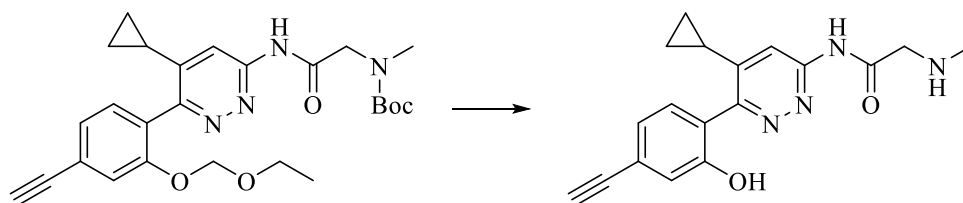
Paso 4: Síntesis de *tert*-butil (2-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)piridazina-3-il)amino)-2-oxobutil)(metil)carbamato



Se añadieron (2-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (504,0 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq.), (1-diazo-2-

oxopropil)fosfonato de dimetilo (299,6 mg, 1,5 mmol, 1,5 eq.) y carbonato de potasio anhidro (287,4 mg, 2,08 mmol, 2,0 eq.) a metanol (10,0 mL) y el resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. El sistema se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-80:1), para obtener el producto (272,0 mg, rendimiento: 56,0%).

Paso 5: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida

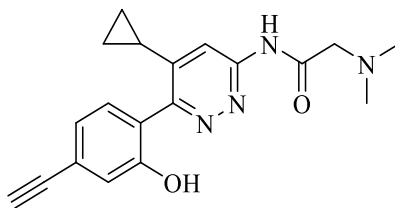


Se añadió (2-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (272,0 mg, 0,56 mmol, 1,0 eq.) a diclorometano (10,0 mL), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3,0 mL) y el resultado se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La finalización de la reacción se controló mediante TLC. El sistema se ajustó a un valor de pH de 8~9 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=40:1-10:1), para obtener el producto (90,0 mg, rendimiento: 49,4%).

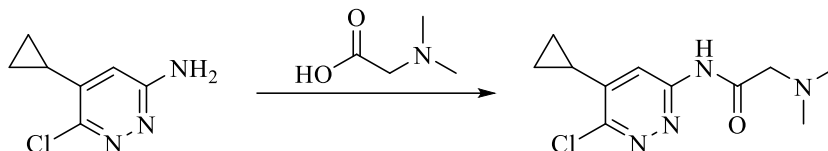
¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,82 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,02-0,99 (m, 2H), 0,72-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₈H₁₈N₄O₂ Peso molecular preciso: 322,14 LC-MS (m/z)=323,19[M+H]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Compuesto 80)

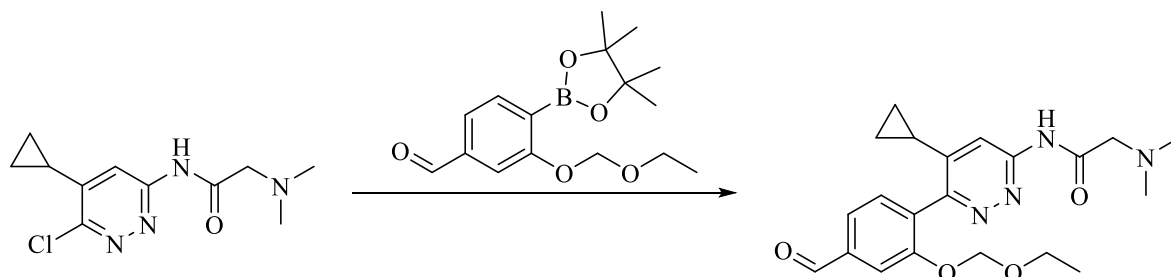


Paso 1: Síntesis de *N*-(6-cloro-5-ciclopropilpiridazina-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida



Se añadieron *N,N*-dimetilglicina (486,3 mg, 4,72 mmol, 2,0 eq.) y trietilamina (954,4 mg, 9,43 mmol, 4,0 eq.) a diclorometano (15,0 mL). En un baño de agua helada, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (866,9 mg, 7,07 mmol, 3,0 eq.). En un baño de agua helada, se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución de 6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-amina (400,0 mg, 2,36 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (5,0 mL). La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 14 horas. La cromatografía en capa fina (CCF) mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50,0 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100,0 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-80:1), obteniéndose el producto (468,2 mg, rendimiento: 78,0%).

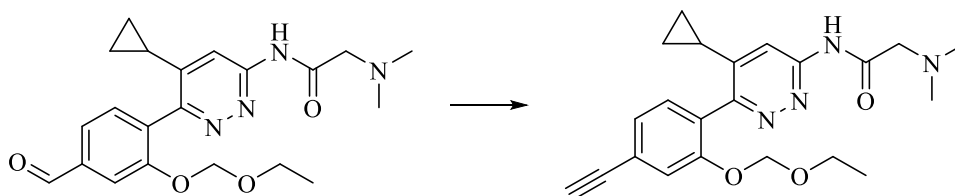
Paso 2: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida



Se añadieron *N*-(6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (468,2 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq.), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

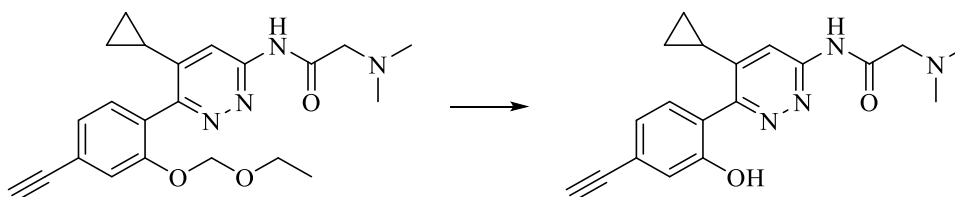
il)benzaldehído (731,6 mg, 2,39 mmol, 1,3 eq.), carbonato de potasio (508,0 mg, 3,68 mmol, 2,0 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (212,4 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq.) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 mL) y agua (5,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, el producto resultante se dejó reaccionar a 100 °C durante 6 horas. La cromatografía en capa fina (CCF) mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua (100,0 mL) y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-50:1), obteniéndose el producto (450,0 mg, rendimiento: 61,4%).

Paso 3: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida



Se añadieron N-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (450,0 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq.), dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (325,3 mg, 1,69 mmol, 1,5 eq.) y carbonato de potasio anhidro (312,0 mg, 2,26 mmol, 2,0 eq.) a metanol (10,0 mL) y el producto resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. El producto resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1-50:1), obteniéndose el producto (388,0 mg, rendimiento: 87,2%).

Paso 4: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida



Se añadió N-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)-2-(dimetilamino)acetamida (380,0 mg, 0,96 mmol, 1,0 eq.) a diclorometano (10,0 mL), ácido

trifluoroacético (4,0 mL) se añadió gota a gota y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 1 hora. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se ajustó para tener un pH de 8~9 con una solución saturada de carbonato de sodio acuoso, y se extrajo con diclorometano (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró.

- 5 El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1-80:1), de modo que se pudiera permitir el producto (160,0 mg, rendimiento: 49,3%)

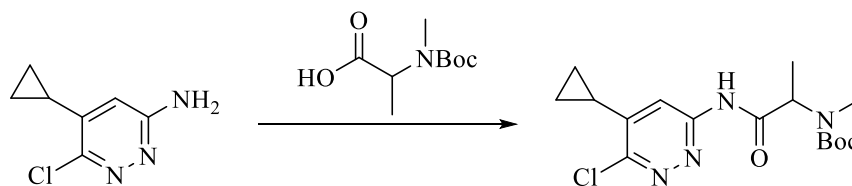
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,46 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,74-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,16[M+H]⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)propanamida (Compuesto 27)



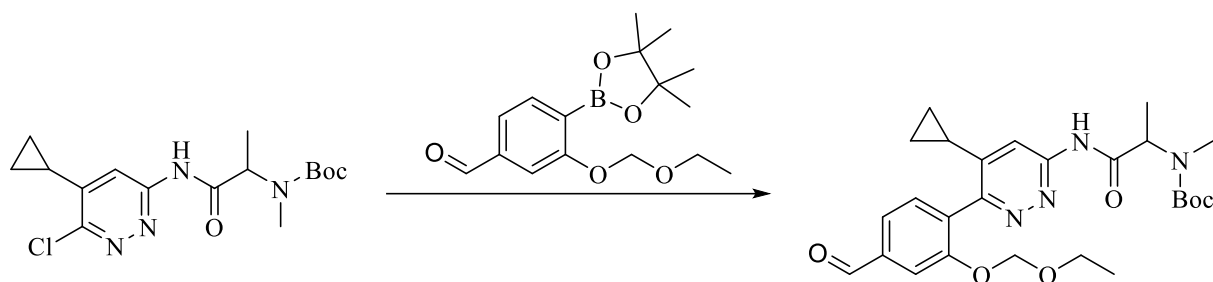
Paso 1: Síntesis de *tert*-butil (1-(((6-cloro-5-ciclopropilpiridazina-3-il)amino)-1-oxopropano-2-il)(metil)carbamato



Se añadieron *N*-(terc-butoxicarbonil)-*N*-metilalanina (838,5 mg, 4,13 mmol, 2,0 eq.) y trietilamina (626,3 mg, 6,19 mmol, 3,0 eq.) a diclorometano (15,0 mL). En un baño de agua helada, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (505,6 mg, 4,13 mmol, 2,0 eq.), se agitó durante 1 hora, se añadió 6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-amina (350,0 mg, 2,06 mmol, 1,0 eq.), se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 12 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se lavó

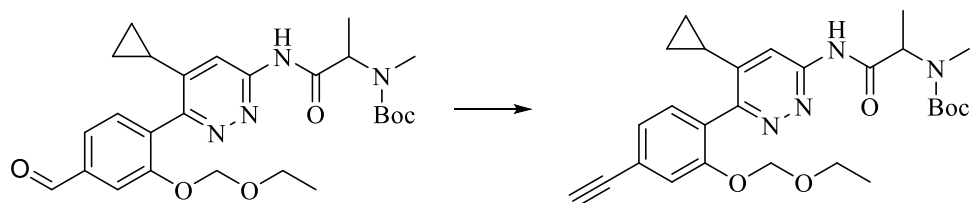
con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50,0 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50,0 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-5:1), obteniéndose el producto (354,0 mg, rendimiento: 48,3%).

Paso 2: Síntesis de (1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazin-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo



Se añadieron (1-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (354,0 mg, 0,99 mmol, 1,0 eq.), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (396,8 mg, 1,29 mmol, 1,3 eq.), carbonato de potasio (206,6 mg, 1,49 mmol, 1,5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (115,2 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.) a una solución mixta de 1,4-dioxano (10,0 mL) y agua (5,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, el resultante se hizo reaccionar a 100 °C durante 4 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua (50,0 mL) y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-1:1), obteniéndose el producto (270,0 mg, rendimiento: 54,3%).

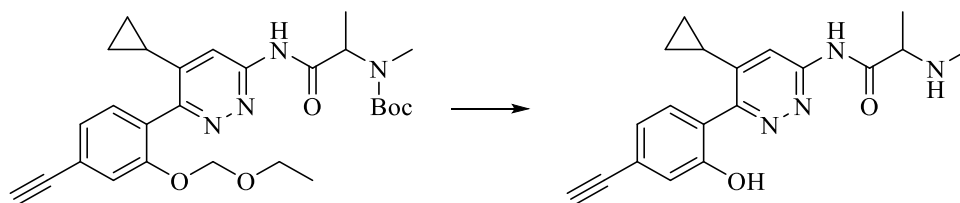
Paso 3: Síntesis de (1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo



terc-butil (1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-formilfenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato (260,0 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq.), dimetil(1-diazo-2-

oxopropil)fosfonato (150,0 mg, 0,78 mmol, 1,5 eq.) y carbonato potásico anhidro (144,0 mg, 1,04 mmol, 2,0 eq.) se añadieron a metanol (15,0 mL), y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 3 horas. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1-1:1), para obtener el producto (179,0 mg, rendimiento: 69,4%).

Paso 4: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)propanamida

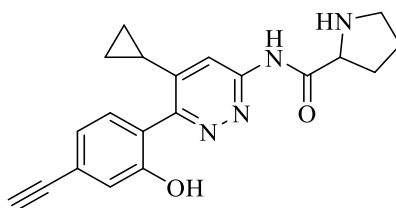


Se añadió tert-butilo (1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato (179,0 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) al diclorometano (5,0 mL), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mol/L, 3,0 mL) y el resultante reaccionó a temperatura ambiente durante 3 horas. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se ajustó para tener un pH de 8~9 con solución saturada de carbonato acuoso de sodio, y se extrajo con diclorometano (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, de modo que se pudiera obtener el producto (20,0 mg, rendimiento: 16,4%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,74-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 28)

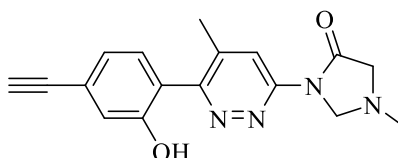


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Ejemplo 3.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,73 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,83-3,30 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 2H),
 5 2,12-2,03 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,73-0,70 (m, 2H).

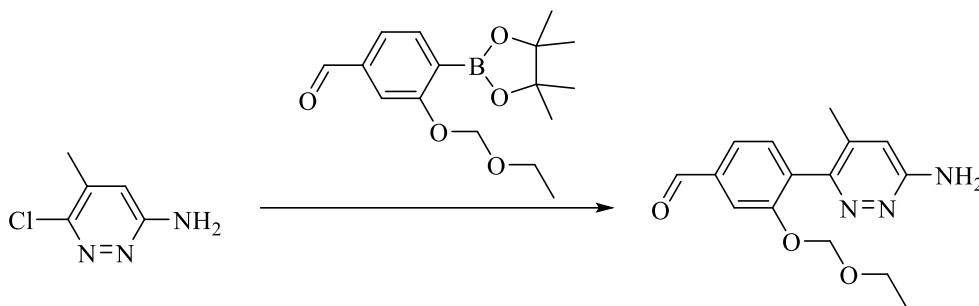
Fórmula molecular: C₂₀H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 348,16 LC-MS (m/z)=349,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 3-(6-(4-etilil-2-hidroxifenilo)-5-metilpirizidina-3-il)-1-metilimidazolidina-4-una (Compuesto 29)



10

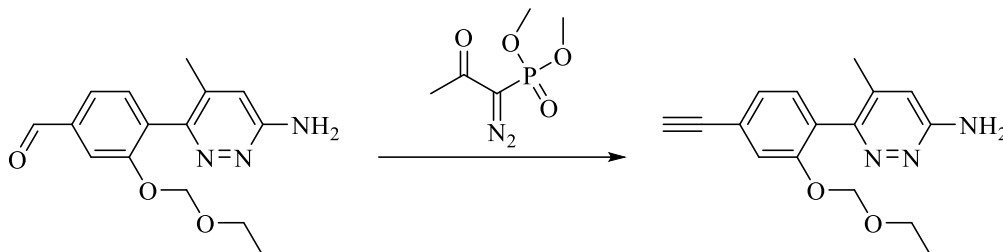
Paso 1: Síntesis de un intermedio 4-(6-amino-4-metilpirazina-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



Se añadieron 3-amino-5-metil-6-cloropiridazina (5,0 g, 34,83 mmol, 1,0 eq), 3-
 15 (etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (13,86 g, 45,28 mmol, 1,3 eq), una solución acuosa (15 mL) de carbonato de potasio (9,63 g, 69,66 mmol, 2,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,03 g, 3,483 mmol, 0,1 eq) a 1,4-dioxano (50 mL). Bajo protección de nitrógeno, el compuesto resultante se dejó reaccionar a 90 °C durante 17 h. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se filtró
 20 a través de celita y se enjuagó con diclorometano (100 mL). El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se

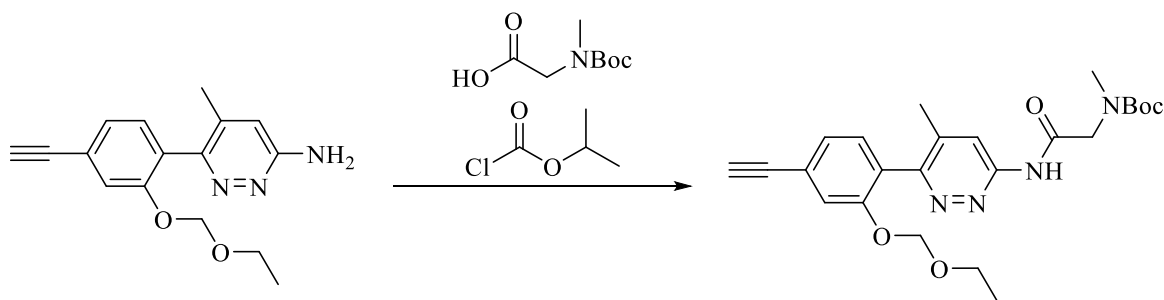
purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1~20:1), para obtener el producto (8,0 g, rendimiento: 80%).

Paso 2: Síntesis del intermedio 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinil)-5-metilpiridazin-3-amina



5 Se disolvió 4-(6-amino-4-metilpiridazin-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído (8,0 g, 27,84 mmol, 1,0 eq) en metanol (80 mL), se añadió carbonato de potasio (7,7 g, 55,68 mmol, 2,0 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a 25 °C durante 2 horas. Se añadió dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (8,02 g, 41,76 mmol, 1,5 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a 25 °C durante 1,5 horas. La cromatografía en capa fina (CCF) mostró la finalización de la
10 reacción. La solución de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1~30:1), obteniéndose el producto (4,0 g, rendimiento: 50,7%).

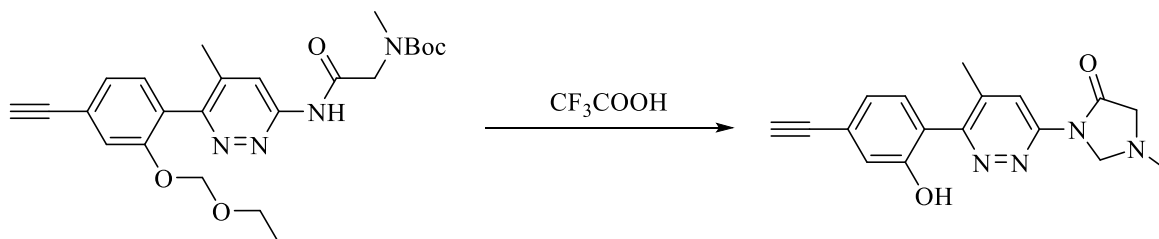
Paso 3: Síntesis del intermedio (2-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de terc-butilo



15 Se disolvió *N*-(terc-butoxicarbonil)sarcosina (200 mg, 1,058 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (2 mL) y se añadió trietilamina (161 mg, 1,587 mmol, 3,0 eq). A 0 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (162 mg, 1,323 mmol, 2,5 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinil)-5-
20 metilpiridazin-3-amina (150 mg, 0,529 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 mL), y el producto resultante se calentó a 25 °C y se dejó reaccionar durante 1 hora. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se vertió en agua (2 mL) y el

producto resultante se extrajo con diclorometano (5 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo), obteniéndose el producto (110 mg, rendimiento: 45,8%).

5 Paso 4: Síntesis del compuesto 3-(6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpiridazin-3-il)-1-metilimidazolidin-4-ona

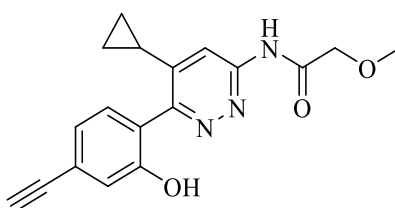


El *tert*-butil (2-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5-metilpiridina-3-il)amino)-2-oxobietil)(metil)carbamato (110 mg, 0,242 mmol, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (1 mL), la mezcla resultante se añadió gota a gota al ácido trifluoroacético (1 mL), y el resultado reaccionó a 25°C durante 0,5 horas. El seguimiento por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se concentró y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y el resultado se extrajo con un disolvente mezclado de diclorometano y metanol (10:1) (10 mL×6). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (diclorometano: metanol=10:1), de modo que se permitiera el producto (11 mg, rendimiento: 14,7%).

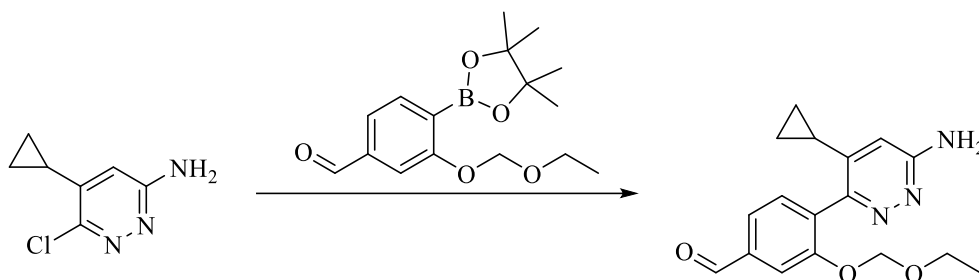
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,13 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,24-7,22 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,21-2,20 (d, 3H).

20 Fórmula molecular: C₁₇H₁₆N₄O₂ Peso molecular preciso: 308.13 LC-MS (m/z): 309.13 [M+H]⁺

Ejemplo 6: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-metoxiacetamida (Compuesto 30)

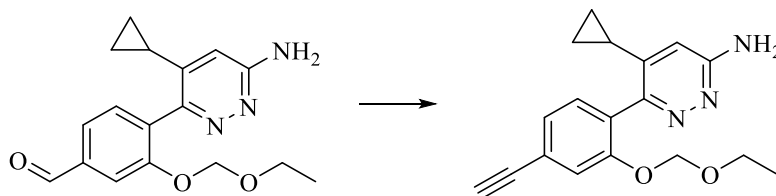


Paso 1: Síntesis de 4-(6-amino-4-ciclopropilpiridina-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



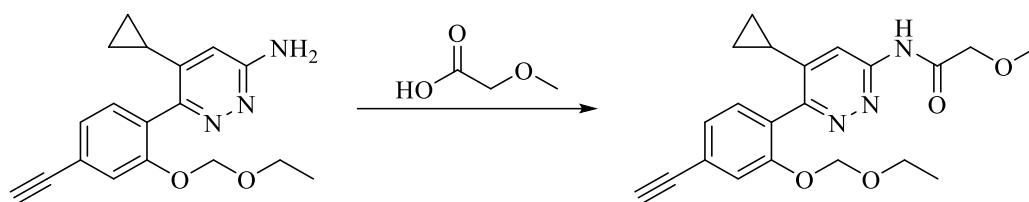
Se añadieron 6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-amina (3,0 g, 17,68 mmol, 1,0 eq.), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (6,5 g, 21,22 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (3,6 g, 26,53 mmol, 1,5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,0 g, 0,88 mmol, 0,05 eq.) a una solución mixta de 1,4-dioxano (30,0 mL) y agua (15,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, el compuesto resultante se dejó reaccionar a 90 °C durante 12 horas. La reacción se completó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Se añadió acetato de etilo (100,0 mL) y el producto resultante se lavó con agua (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-2:1), obteniéndose el producto (4,0 g, rendimiento: 72,2%).

Paso 2: Síntesis de 5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-amina



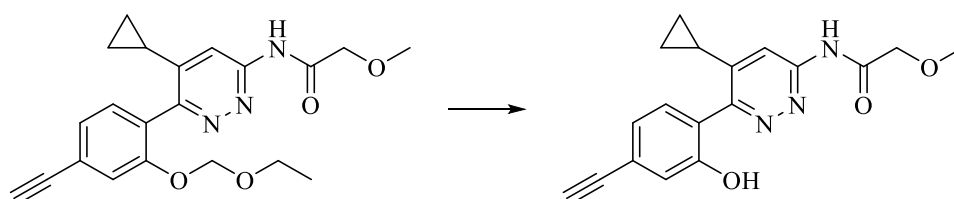
4-(6-Amino-4-ciclopropilpiridina-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído (3,95 g, 12,61 mmol, 1,0 eq.), dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (3,6 g, 18,91 mmol, 1,5 eq.) y carbonato potásico anhidro (3,48 g, 25,21 mmol, 2,0 eq.) se añadieron a metanol (40,0 mL), y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 4 horas. El seguimiento con TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=80:1-40:1), para obtener el producto (3,2 g, rendimiento: 82,0%).

Paso 3: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)-2-metoxiacetamida



Ácido 2-metoxiacético (203,7 mg, 2,26 mmol, 2,0 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (438,5 mg, 3,39 mmol, 3,0 eq.) y HATU (634,6 mg, 2,26 mmol, 2,0 ecuación) se añadieron a DMF (10,0 mL), el resultado se agitó durante 1 hora, luego se añadió 5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)pirazina-3-amina (350,0 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq.) y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 12 horas. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (100,0 mL) y el resultado se lavó con agua (100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1-5:1), para obtener el producto (174,0 mg, rendimiento: 40,3%).

Paso 4: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-metoxiacetamida

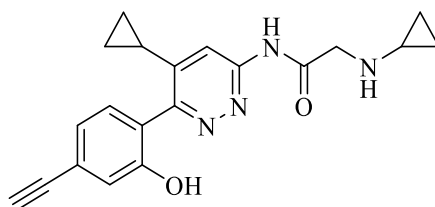


Se añadió *N*-(5-ciclopropil-6-(2-etoximetoxi)-4-etinilfenilpiridina-3-il)-2-metoxiacetamida (174,0 mg, 0,45 mmol, 1,0 eq.) al diclorometano (10,0 mL), ácido trifluoroacético (2,0 mL) se añadió gota a gota y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 1 hora. El seguimiento mediante TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se ajustó para tener un pH de 8~9 con solución saturada acuosa de carbonato sódico, y el resultado se extrajo con diclorometano (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, para poder abastecer el producto (85,0 mg, rendimiento: 57,8%).

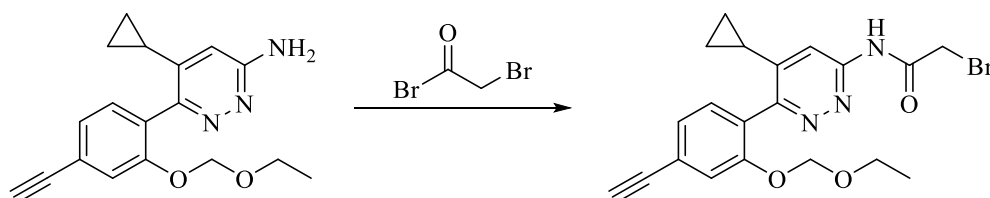
¹HNMNR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10,67 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,07-7,04 (*m*, 2H), 4,21 (*s*, 1H), 4,12 (*s*, 2H), 3,38 (*s*, 3H), 1,70-1,64 (*m*, 1H), 1,03-0,98 (*m*, 2H), 0,74-0,70 (*m*, 2H).

Fórmula molecular: C₁₈H₁₇N₃O₃ Peso molecular preciso: 323,13 LC-MS (m/z)=324,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-(ciclopropilamino)acetamida (Compuesto 10)

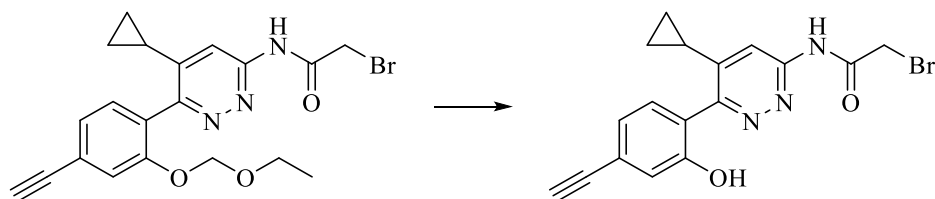


Paso 1: Síntesis de 2-bromo-N-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)acetamida



Se añadieron 5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-amina (1,0 g, 3,23 mmol, 1,0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (1,25 g, 9,69 mmol, 3,0 eq.) a diclorometano (20,0 mL). En un baño de agua helada, se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (1,3 g, 6,46 mmol, 2,0 eq.) y el producto resultante se dejó reaccionar durante 0,5 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió diclorometano (50,0 mL) y el producto resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1-3:1), obteniéndose el producto (1,0 g, rendimiento: 71,9%).

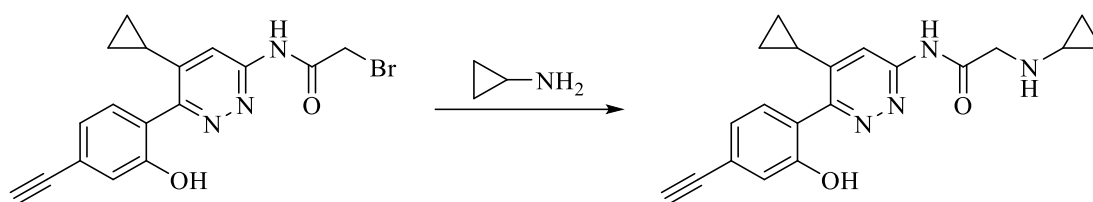
Paso 2: Síntesis de 2-bromo-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)acetamida



Se añadió 2-bromo-N-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazin-3-il)acetamida (1,0 g, 2,32 mmol, 1,0 eq.) a diclorometano (10,0 mL), se añadió gota a gota ácido

trifluoroacético (2,0 mL) y el producto resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. El producto resultante se ajustó a un pH de 7-8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1-10:1), para obtener el producto (575,0 mg, rendimiento: 66,4%).

Paso 3: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida

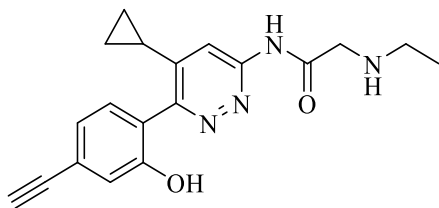


Se añadieron 2-bromo-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazin-3-il)acetamida (130,0 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq.), N,N-diisopropiletilamina (135,4 mg, 1,05 mmol, 3,0 eq.) y ciclopropilamina (39,8 mg, 0,70 mmol, 2,0 eq.) a DMF (3,0 mL) y el producto resultante se dejó reaccionar durante 1 hora. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (50,0 mL) y el producto resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa, para obtener el producto (80,0 mg, rendimiento: 65,7%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,70 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,18-3,16 (d, J=8 Hz, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,31-0,28 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 348,16 LC-MS (m/z)=349,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etilil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(etilamino)acetamida (Compuesto 8)

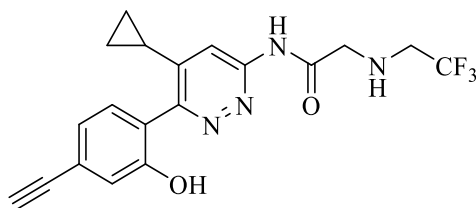


El producto (rendimiento: 55,0%) se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridizina-3-il)-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)acetamida (Compuesto 12)

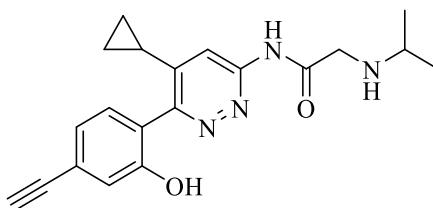


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,79 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07-7,06 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,55-3,53 (d, J=8 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₇F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 390,13 LC-MS (m/z)=391,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (Compuesto 9)

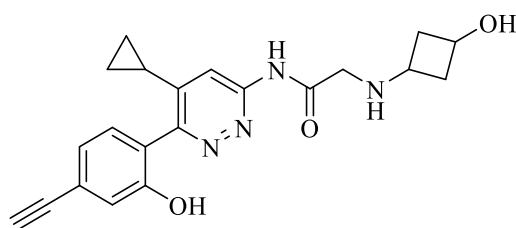


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,38 (s, 4 H), 2,80-2,74 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 8H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₂N₄O₂ Peso molecular preciso: 350,17 LC-MS (m/z)=351,20
5 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-((3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (Compuesto 33)

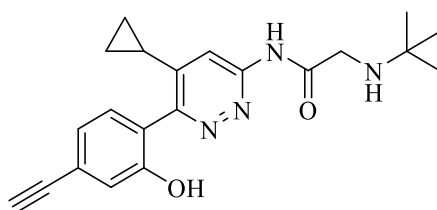


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

10 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,04 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,37 (s, 4 H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 2H)

Fórmula molecular: C₂₁H₂₂N₄O₃ Peso molecular preciso: 378,17 LC-MS (m/z)=379,21
15 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: Síntesis de 2-(tert-butilamino)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)acetamida (Compuesto 39)

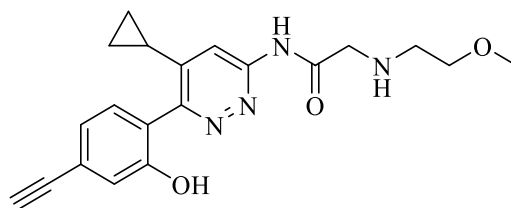


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

20 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,08 (s, 9 H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H)

Fórmula molecular: C₂₁H₂₄N₄O₂ Peso molecular preciso: 364,19 LC-MS (m/z)=365,25
[M+H]⁺.

Ejemplo 13: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-((2-metaxietil)amino)acetamida (Compuesto 40)

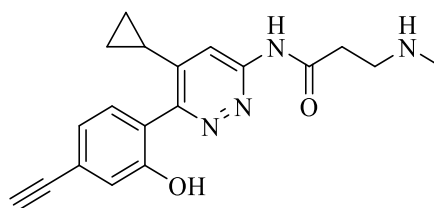


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

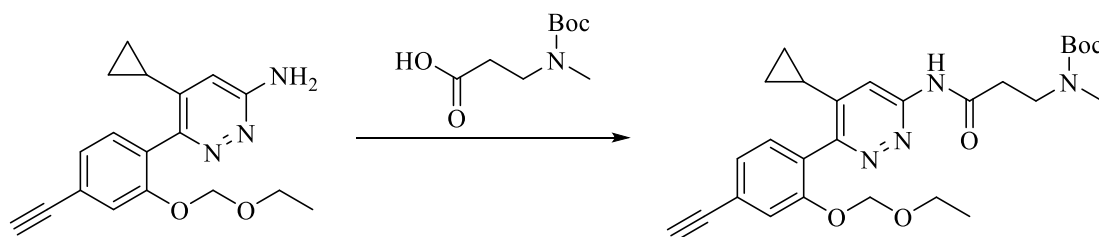
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,42-3,40 (m, 5 H), 3,25 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₀N₄O₃ Peso molecular preciso: 366,17 LC-MS (m/z)=367,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-3-(metilamino)propanamida (Compuesto 35)



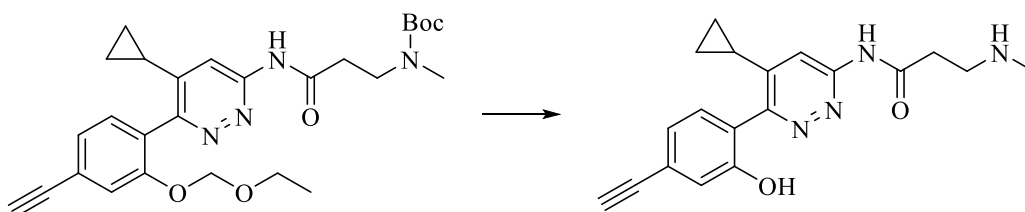
Paso 1: Síntesis de *tert*-butil (3-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-3-oxopropilo)(metil)carbamato



3-((*tert*-Butoxicarbonil)(metil)amino)propiónico ácido (743,4 mg, 3,66 mmol, 2,0 ecu.), 1-metil-1 H-pirazol (450,4 mg, 5,48 mmol, 3,0 eq.) y *N,N,N',N'*-tetrametilcloroformamidinio hexafluorofosfato (1,02 g, 3,66 mmol, 2,0 eq.) se añadieron a diclorometano (15,0 mL), el resultado se agitó durante 0,5 horas, luego se añadió 5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridizina-3-amina (566,0 mg, 1,83 mmol, 1,0 eq.) y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 12 horas. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción.

Se añadió diclorometano (50,0 mL) y el resultado se lavó con agua (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=80:1-2:1), para poder obtener el producto (300,0 mg, rendimiento: 33,1%).

Paso 2: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)3-(metilamino)propanamida

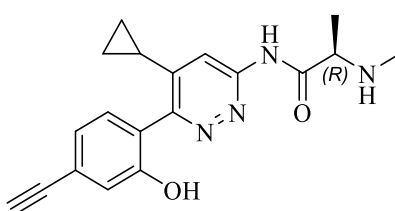


Se añadió *tert*-butil ((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etilfenil)piridazina-3-il)amino)-3-oxopropil(metil)carbamato (300,0 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq.) al diclorometano (10,0 mL), y ácido trifluoroacético (2,0 mL) se añadió gota a gota, y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 1 hora. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se ajustó para tener un pH de 7~8 con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, y se extrajo con diclorometano (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, para obtener el producto (37,0 mg, rendimiento 18,0%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11,30 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, J=8 Hz, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: Síntesis de (*R*)-*N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-(metilamino)propanamida (Compuesto 36)

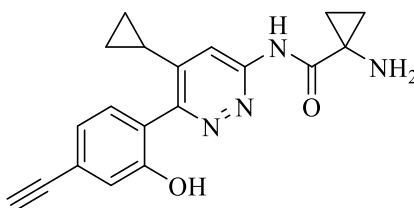


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,29-3,26 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,74-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16: Síntesis de 1-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)ciclopropano-1-carboxamida (Compuesto 54)

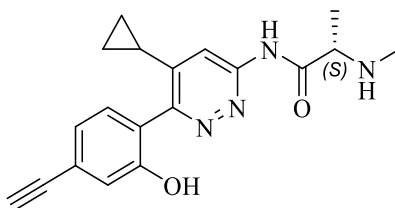


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,17-3,16 (d, $J=4$ Hz, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 2H), 1,00-0,99 (m, 2H), 0,72-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 334,14 LC-MS (m/z)=335,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17: Síntesis de (S)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-(metilamino)propanamida (Compuesto 37)

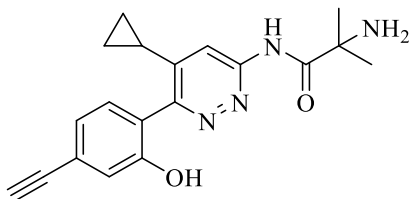


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,29-3,26 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,74-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18: Síntesis de 2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-metilpropanamida (Compuesto 58)

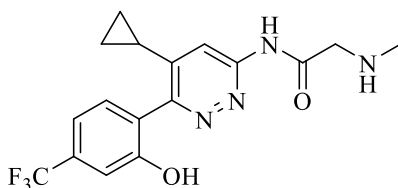


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,31 (s, 6 H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,73-0,72 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)piridazina-3-il)2-(metilamino)acetamida (Compuesto 20)

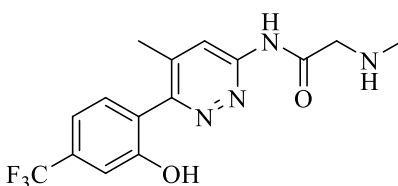


El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos del Paso 2 y 4 del Ejemplo 3 utilizando como materias primas el (2-((6-cloro-5-ciclopropilpiridina-3-il)-2-oxobutil)(metil)carbamato y ácido (2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)ácido borónico como materias primas.

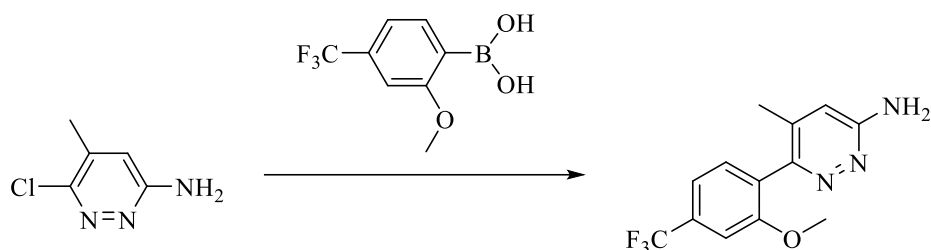
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,78 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, J=8 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 3H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,03-1,01 (m, 2H), 0,73-0,71 (m, 2H)

Fórmula molecular: C₁₇H₁₇F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 366,13 LC-MS (m/z)=367,13 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpirizina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 17)

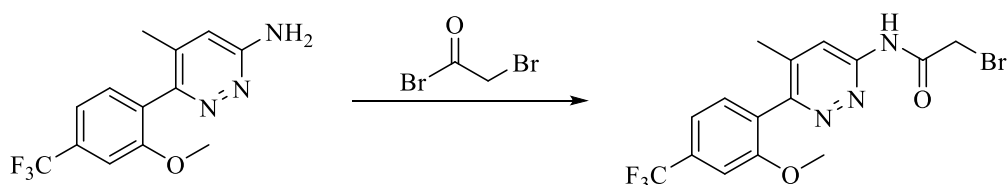


Paso 1: Síntesis del intermedio 6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo)-5-metilpirizidina-3-amina



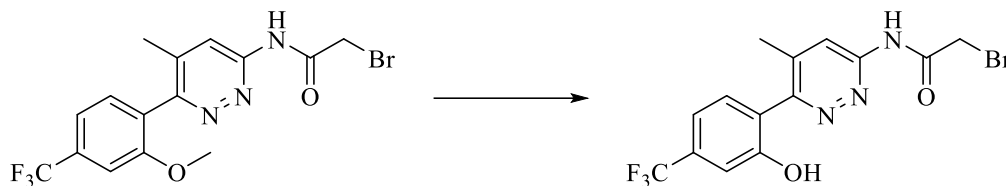
Se añadieron 3-amino-5-metil-6-cloropiridazina (500 mg, 3,48 mmol, 1,0 eq), ácido (2-
5 metoxi-4-(trifluorometil)fenil)borónico (919 mg, 4,18 mmol, 1,2 eq), una solución acuosa (1,5 mL) de carbonato de potasio (962 mg, 6,96 mmol, 2,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (402 mg, 0,348 mmol, 0,1 eq) a 1,4-dioxano (5 mL). Bajo protección de nitrógeno, el producto resultante se dejó reaccionar a 90 °C durante 16 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se filtró a través de celite y la torta de
10 filtración se enjuagó con diclorometano (20 mL) y metanol (20 mL). El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1~50:1), obteniéndose el producto (745 mg, rendimiento: 75,6%).

Paso 2: Síntesis del intermedio 2-bromo-N-(6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)acetamida



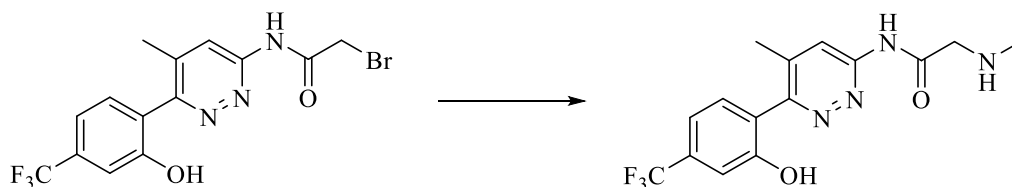
Se disolvió 6-(2-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpiridazin-3-amina (745 mg, 2,63 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 mL) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (680 mg, 5,26 mmol, 2,0 eq). A 0 °C, se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (797 mg, 3,95 mmol, 1,5
20 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a 0 °C durante 5 minutos. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se vertió en agua (10 mL) y el producto resultante se extrajo con diclorometano (15 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: Síntesis del intermedio 2-bromo-N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)acetamida



Se disolvió 2-bromo-N-(6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)acetamida (crudo, 2,63 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 mL), se añadió gota a gota tribromuro de boro (3,3 g, 13,15 mmol, 5,0 eq) y el resultado se hizo reaccionar a 25 °C durante 3 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se diluyó añadiendo diclorometano (40 mL). A 0 °C, se añadió lentamente metanol (5 mL) gota a gota para extinguir el exceso de tribromuro de boro. Tras completar la adición gota a gota, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y el resultado se extrajo con diclorometano (20 mL×5). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el producto (741 mg, rendimiento: 71,9%).

Paso 4: Síntesis del compuesto N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)-2-(metilamino)acetamida



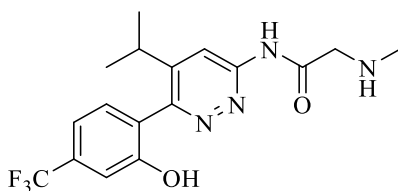
Se añadió 2-bromo-N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metilpiridazin-3-il)acetamida (200 mg, 0,513 mmol, 1,0 eq) a un disolvente mixto de acetonitrilo y metanol (2 mL/2 mL). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (199 mg, 1,539 mmol, 3,0 eq) y una solución al 27 % de metilamina en metanol (177 mg, 1,539 mmol, 3,0 eq) a la suspensión resultante, y el producto resultante se hizo reaccionar a 25 °C durante 0,5 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y el producto resultante se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía

de capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10:1), para obtener el producto (30 mg, rendimiento: 17,1%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,27 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

5 Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 340,11 LC-MS (m/z): 341,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21: Síntesis de *N*-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-isopropilpiridizina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 19)

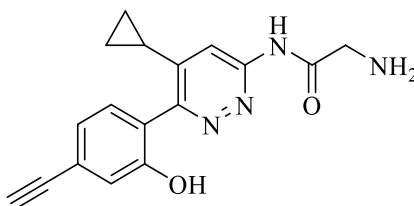


10 El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 19**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,37 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,76-2,69 (m, 1H), 1,11-1,09 (d, $J=8$ Hz, 6H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 368,15 LC-MS (m/z)=369,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 22: Síntesis de 2-amino-*N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)acetamida (Compuesto 13)**

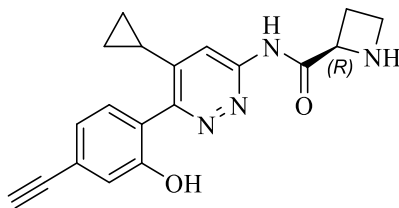


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,78 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H)

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 308,13 LC-MS (m/z)=309,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23: Síntesis de (*R*)-*N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)azetida-2-carboxamida (Compuesto 42)

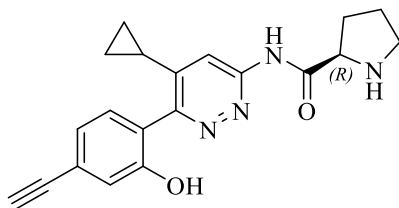


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,49 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H),
 5 2,62-2,53 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 1H), 0,75-0,71 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₈N₄O₂ Peso molecular preciso: 334,14 LC-MS (m/z)=335,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: Síntesis de (R)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etilil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 43)

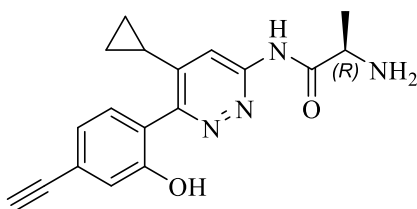


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,71 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₀H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 348,16 LC-MS (m/z)=349,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: Síntesis de (R)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)propanamida (Compuesto 44)



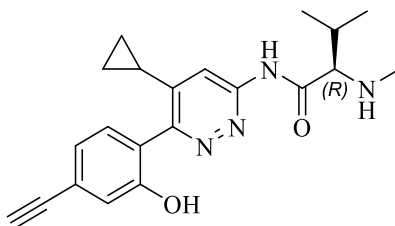
El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,83 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04

(m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}N_4O_2$ Peso molecular preciso: 322,14 LC-MS (m/z)=323,14 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 26: Síntesis de (R)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etilil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (Compuesto 45)**

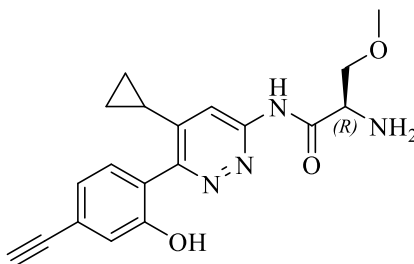


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 2,97-2,96 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,94-0,92 (d, $J=8$ Hz, 6 H), 0,75-0,71 (m, 2H).

Fórmula molecular: $C_{21}H_{24}N_4O_2$ Peso molecular preciso: 364,19 LC-MS (m/z)=365,20 $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 27: Síntesis de (R)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-3-metoxipropanamida (Compuesto 51)**

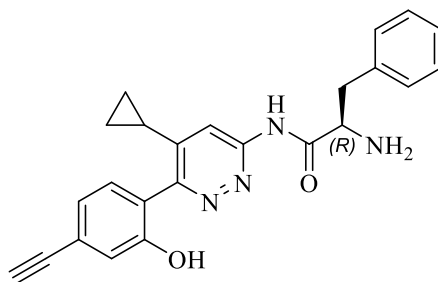


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: $C_{19}H_{20}N_4O_3$ Peso molecular preciso: 352,12 LC-MS (m/z)=353,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28: Síntesis de (*R*)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)3-fenilpropanamida (Compuesto 52)

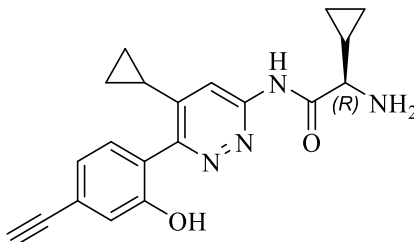


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 6 H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,71-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 398,17 LC-MS (m/z)=399,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 29: Síntesis de (*R*)-2-amino-2-ciclopropil-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)acetamida (Compuesto 53)**

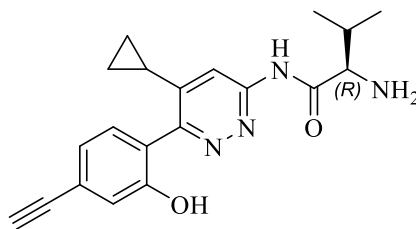


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,00-2,98 (d, $J=8$ Hz, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 3H), 0,73-0,71 (m, 2H), 0,53-0,50 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 2H), 0,30-0,27 (m, 1H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 348,16 LC-MS (m/z)=349,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 30: Síntesis de (*R*)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)3-metilbutanamida (Compuesto 56)**

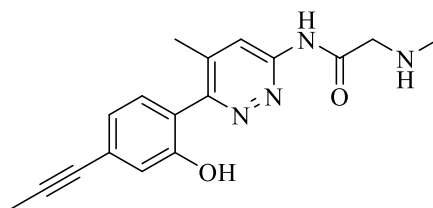


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,29-3,28 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H),
 5 1,01-0,99 (m, 2H), 0,95-0,94 (m, 3H), 0,86-0,85 (m, 3H), 0,72-0,71 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 350,17 LC-MS (m/z)=351,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31: Síntesis del compuesto *N*-(6-(2-hidroxi-4-(propin-1-il)fenil)-5-metilpirizidina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 46)



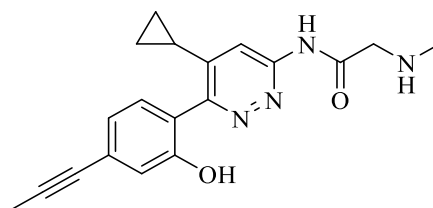
10

El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 20** utilizando intermediarios (2-metoxi-4-(propin-1-il)fenil)ácido borónico y 3-amino-5-metil-6-cloropiridazina como materias primas.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,21 (s, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
 15

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 310,14 LC-MS (m/z): 311,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(2-hidroxi-4-(prop-1-yn-1-il)fenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 47)



20

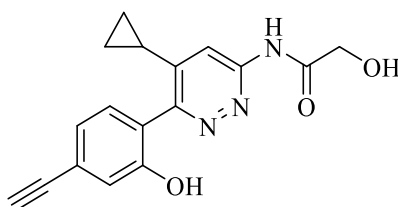
El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 20** utilizando

intermediarios ácido(2-metoxi-4-(propin-1-il)fenil)borónico y 6-cloro-5-ciclopropilpiridizina-3-amina como materias primas.

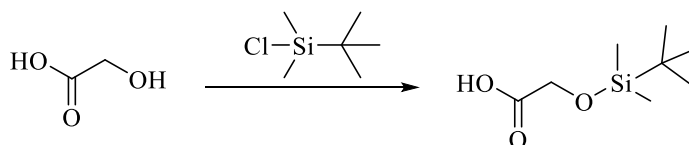
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,22-7,20 (d, J=8 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 3,39(s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 15)

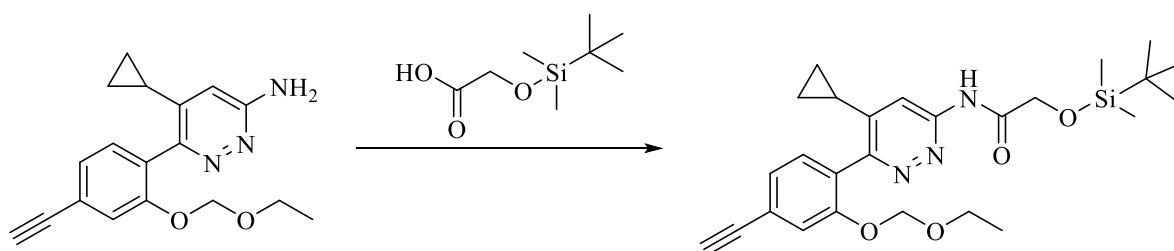


Paso 1: Síntesis de ácido 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxiacético



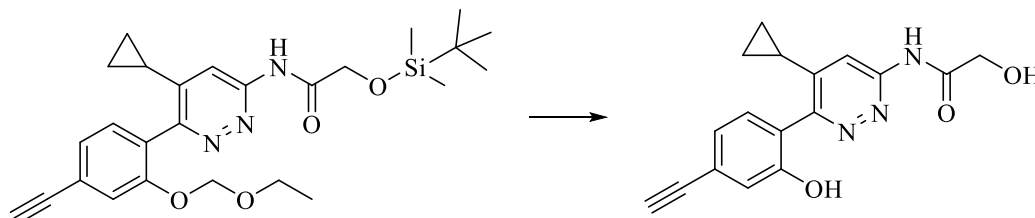
2-ácido hidroxiaético (2,0 g, 26,29 mmol, 1,0 eq.), *tert*-butildimetilclorosilano (5,1 g, 34,18 mmol, 1,3 eq.) e imidazol (2,7 g, 39,45 mmol, 1,5 ecuación) se añadieron a DMF (20,0 mL), y el resultante reaccionó a temperatura ambiente durante 14 horas. El seguimiento mediante TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etil (50,0 mL) y el resultado se lavó con agua (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, de modo que se obtuviera el producto (4,4 g, rendimiento: 88,0%).

Paso 2: Síntesis de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-(5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)acetamida



El compuesto se sintetizó según el método del Paso 3 del Ejemplo 5, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1-3:1), para poder pagar el producto (600,0 mg, rendimiento: 76,1%).

Paso 3: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-hidroxiacetamida

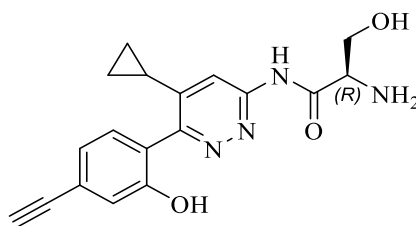


El compuesto se sintetizó según el método de preparación del Paso 4 del Ejemplo 3, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=80:1-50:1), para poder abastecer el producto (250,0 mg, rendimiento: 71,0%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,32 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,11-4,10 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,74-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₇H₁₅N₃O₃ Peso molecular preciso: 309,11 LC-MS (m/z)=310,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: Síntesis de (*R*)-2-amino-*N*-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)3-hidroxiopropanamida (Compuesto 55)

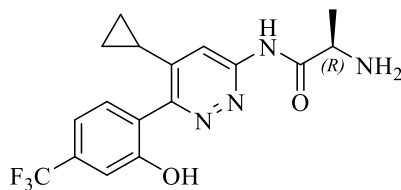


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 33**.

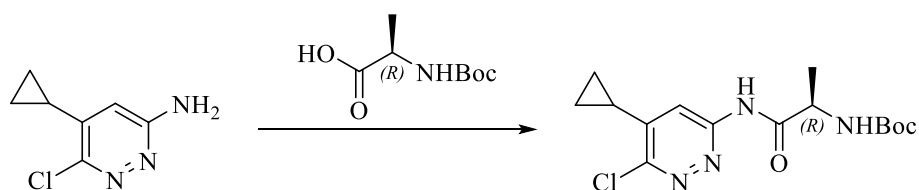
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,84 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,71-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₈H₁₈N₄O₃ Peso molecular preciso: 338,14 LC-MS (m/z)=339,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: Síntesis de (R)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-il)propanamida (Compuesto 50)

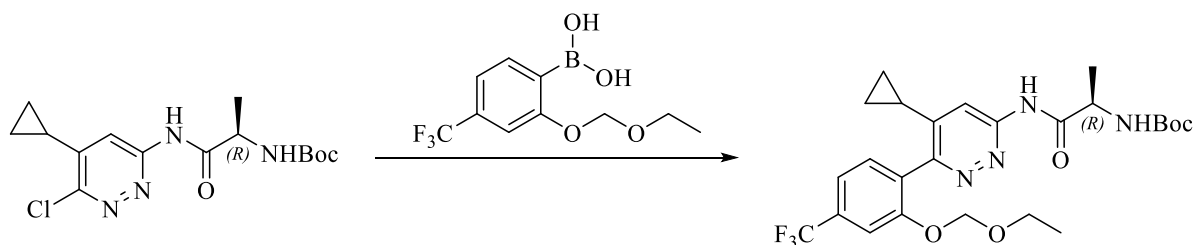


Paso 1: Síntesis de *tert*-butil (R)-1-((6-cloro-5-ciclopropilpiridazina-3-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato



N-(*tert*-butoxycarbonyl)-D-alanina (669,0 mg, 3,54 mmol, 2,0 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (457,0 mg, 3,54 mmol, 2,0 eq.) y HATU (1,34 g, 3,54 mmol, 2,0 ecuación) se añadieron a DMF (10,0 mL), el resultado se agitó durante 1 hora, luego se añadió 6-cloro-5-ciclopropilpiridazina-3-amina (300,0 mg, 1,77 mmol, 1,0 eq.) y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 12 horas. El seguimiento mediante TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (50,0 mL) y el resultado se lavó con una solución saturada de cloruro acuoso de amonio (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1-80:1), para obtener el producto (501,0 mg, rendimiento: 83,2%).

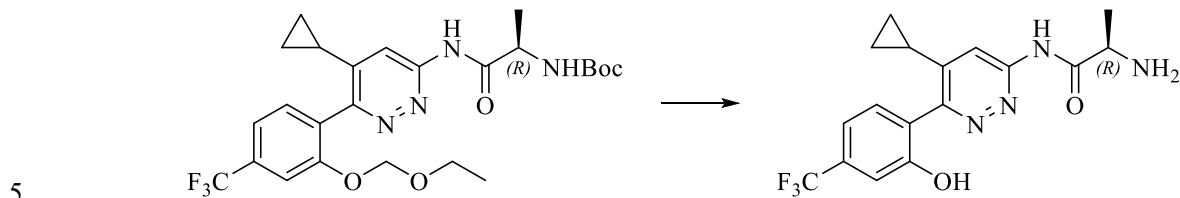
Paso 2: Síntesis de *tert*-butil (R)-1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método de preparación del Paso 2 del Ejemplo 3, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(diclorometano:metanol=100:1-80:1), de modo que se pudiera obtener el producto (250,0 mg, rendimiento: 34,5%).

Paso 3: Síntesis de (*R*)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)piridazina-3-il)propanamida



El compuesto se preparó de acuerdo con el método de preparación del Paso 4 del Ejemplo 3, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada, para poder obtener el producto (30,0 mg, rendimiento: 43,1%).

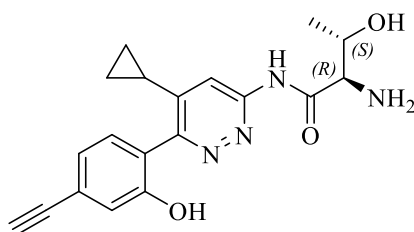
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,86 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, J=8 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 1H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,26-1,24 (m, 4 H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H).

10

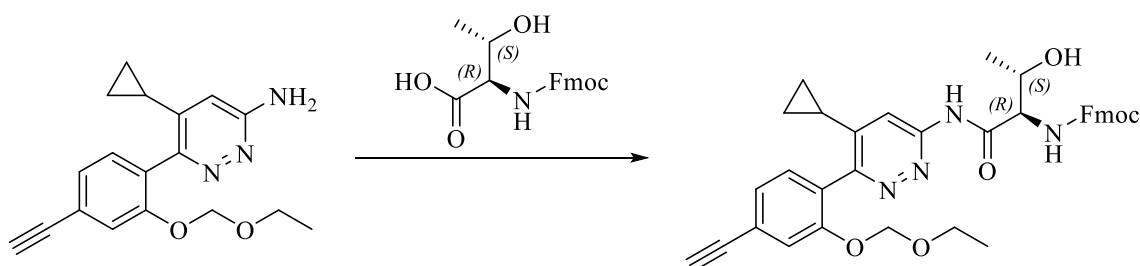
Fórmula molecular: C₁₇H₁₇F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 366,13 LC-MS (m/z)=367,14 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: Síntesis de (2*R*, 3*S*)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)3-hidroxibutanamida (Compuesto 57)

15



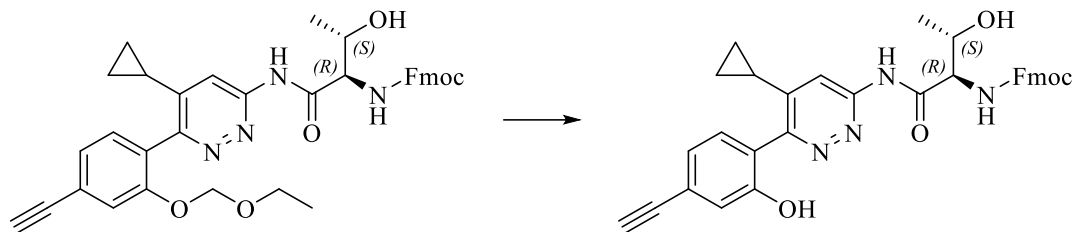
Paso 1: Síntesis de (9H-flúor-9-il)metil[(2*R*,3*S*)-1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]carbamato



20 El compuesto se preparó de acuerdo con el método de preparación del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

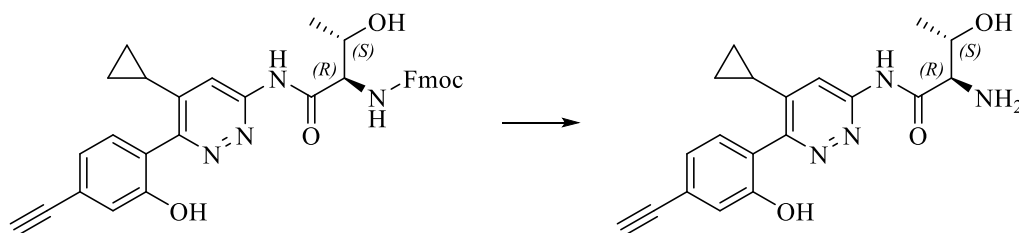
(diclorometano: metanol=100:1-60:1), para poder obtener el producto (300,0 mg, rendimiento: 73,5%).

Paso 2: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil [(2R,3S)-1-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il]carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1-40:1), de modo que se obtuviera el producto (160,0 mg, rendimiento: 58,8%).

Paso 3: Síntesis de (2R,3S)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)3-hidroxi-1-oxobutanamida



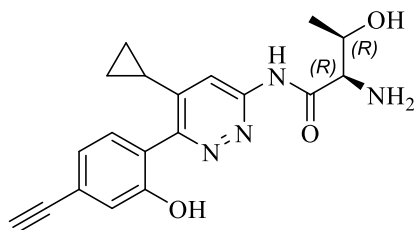
Se añadió al metanol (30,0 mL) (5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il-carbamato (150,0 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.) al metanol (30,0 mL), se añadió piperidina (30,0 mL) gota a gota y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 18 horas. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se concentró bajo presión reducida. Se añadió diclorometano (50,0 mL) y el resultado se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio acuoso (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, para obtener el producto (80,0 mg, rendimiento: 86,9%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,15-1,13 (d, J=8 Hz, 3H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,71-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₃ Peso molecular preciso: 352,15 LC-MS (m/z)=353,17

[M+H]⁺.

Ejemplo 37: Síntesis de (2R,3R)-2-amino-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-3-hidroxibutanamida (Compuesto 59)



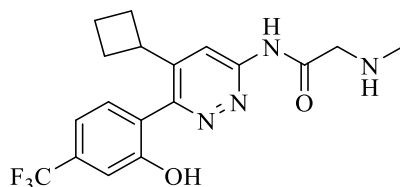
5 El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 36**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,16 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,00-3,99 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,19-1,17 (d, J=8 Hz, 3H), 1,04-1,02 (m, 2H), 0,71-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₃ Peso molecular preciso: 352,15 LC-MS (m/z)=353,16

10 [M+H]⁺.

Ejemplo 38: Síntesis de N-(5-ciclobutil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 61)



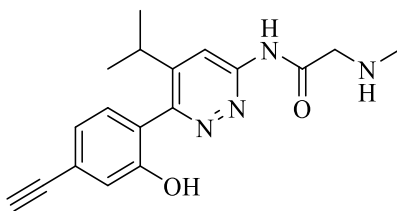
15 El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos del Paso 1, Paso 2 y 4 del **Ejemplo 3** utilizando *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-metilglicina, así como los intermedios 6-cloro-5-ciclobutilpiridina-3-amina y ácido(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)borónico como materias primas.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,34 (s, 1H), 7,42-7,40 (d, J=8 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 4 H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 5 H), 1,72-1,68 (m, 1H).

20 Fórmula molecular: C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 380,15 LC-MS (m/z)=381,12

[M+H]⁺.

Ejemplo 39: Síntesis de N-(6-(4-etil-2-hidroxifenil)-5-isopropilpirizidina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 16)

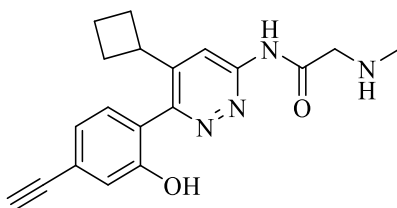


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 3** utilizando *N*-(tert-butoxicarbonil)-*N*-metilglicina, así como los intermedios 6-cloro-5-isopropilpiridizina-3-amina y 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído como materias primas.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,03 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,24-7,22 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,10-1,08 (d, J=8 Hz, 6H).

Fórmula molecular: C₁₈H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 324,16 LC-MS (m/z)=325,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: Síntesis de *N*-(5-ciclobutil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-(metilamino)acetamida (Compuesto 62)

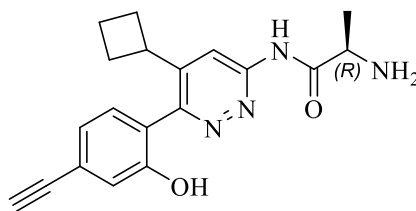


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 3** utilizando *N*-(tert-butoxicarbonil)-*N*-metilglicina, así como los intermedios 6-cloro-5-ciclobutilpiridazin-3-amina y 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)benzaldehído como materias primas.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,32 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, J=8 Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,96-1,82 (m, 5 H), 1,70-1,66 (m, 1H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,17 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: Síntesis de (*R*)-2-amino-*N*-(5-ciclobutilo-6-(4-etil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)propanamida (Compuesto 65)

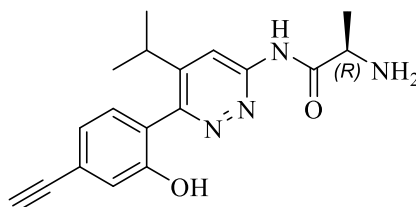


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 3**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,34 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 1,96-1,66 (m, 6 H), 1,27-1,25 (d, $J=8$ Hz, 3H).

5 Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z)=337,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 42: Síntesis de (R)-2-amino-N-(6-(4-etil-2-hidroxifenil)-5-isopropilpiridina-3-il)propanamida (Compuesto 66)

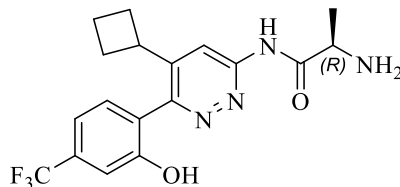


10 El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 3**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 7,23-7,21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 1,27-1,25 (d, $J=8$ Hz, 3H), 1,10-1,08 (d, $J=8$ Hz, 6 H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 324,16 LC-MS (m/z)=325,14
15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43: Síntesis de (R)-2-amino-N-(5-ciclobutil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-il)propanamida (Compuesto 63)



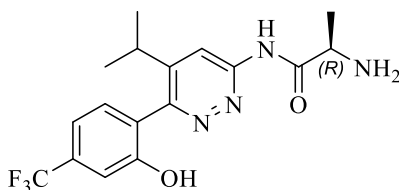
El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos de los Pasos 1, 2 y 4 del
20 **Ejemplo 3**, utilizando *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-alanina así como intermediarios 6-cloro-5-ciclobutilpiridina-3-amina y ácido(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometilfenil)borónico como

materias primas.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,37 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 5 H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,27-1,26 (d, *J*=4 Hz, 3H).

Fórmula molecular: C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 380,15 LC-MS (m/z)=381,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: Síntesis de (R)-2-amino-N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-isopropilpiridazina-3-il)propanamida (Compuesto 64)

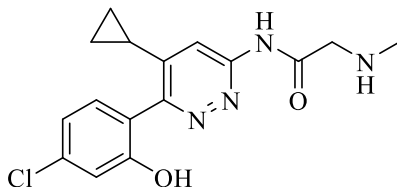


El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos del Paso 1, Paso 2 y Paso 4 del **Ejemplo 3**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,38 (s, 1H), 7,47-7,45 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 1H), 1,27-1,25 (d, *J*=8 Hz, 3H), 1,11-1,09 (d, *J*=8 Hz, 6 H).

Fórmula molecular: C₁₇H₁₉F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 368,15 LC-MS (m/z)=369,13 [M+H]⁺.

Ejemplo 45: Síntesis de N-(6-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-ciclopropilpiridizina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 67)



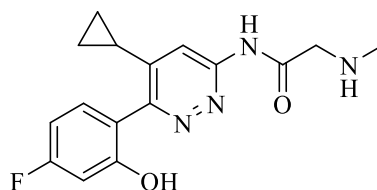
El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos del Paso 1, Paso 2 y Paso 4 del **Ejemplo 3**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,82 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,67-1,66 (m, 1H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,72-0,71 (m, 2H).

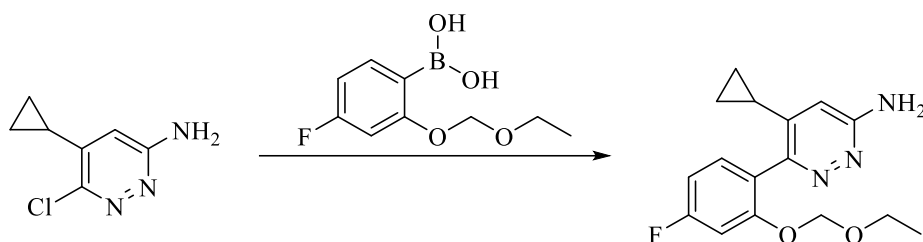
Fórmula molecular: C₁₆H₁₇ClN₄O₂ Peso molecular preciso: 332,10 LC-MS (m/z)=333,06 [M+H]⁺.

Ejemplo 46: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(4-fluoro-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-

2-(metilamino)acetamida (Compuesto 71)



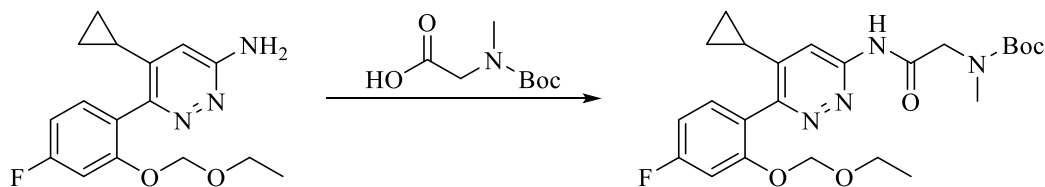
Paso 1: Síntesis de 5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-fluorofenil)pirididazina-3-amina



5 Se añadieron 6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-amina (553,4 mg, 3,26 mmol, 1,0 eq.), ácido (2-(etoximetoxi)-4-fluorofenil)borónico (838,0 mg, 3,92 mmol, 1,2 eq.), bicarbonato sódico (411,1 mg, 4,89 mmol, 1,5 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (119,3 mg, 0,16 mmol, 0,05 eq.) a una solución mixta de 1,4-dioxano (8,0 mL) y agua (4,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, el producto resultante se dejó reaccionar a 100 °C durante 12 horas. La monitorización por TLC mostró la

10 finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (50,0 mL) y el producto resultante se lavó con agua (50,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 80:1-20:1), obteniéndose el producto (700,0 mg, rendimiento: 70,7%).

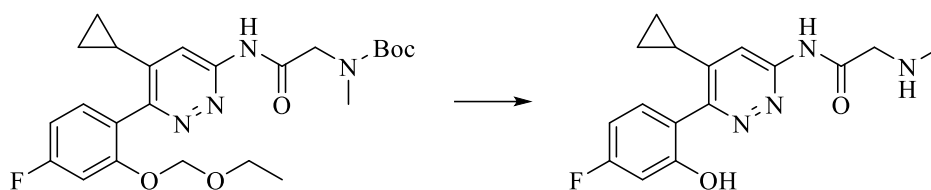
15 Paso 2: Síntesis de *tert*-butil (2-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-fluorofenilo)pirirazina-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=80:1-50:1), para poder obtener el producto (440,0 mg, rendimiento 80,7%).

20

Paso 3: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(4-fluoro-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida

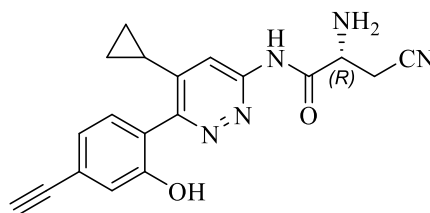


El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, para poder obtener el producto (80,0 mg, rendimiento: 60,1%).

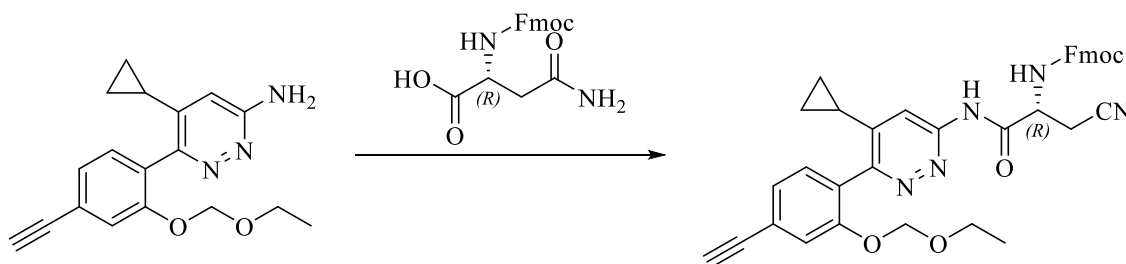
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,80 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,80-6,73 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,72-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₆H₁₇FN₄O₂ Peso molecular preciso: 316,13 LC-MS (m/z)=317,07 [M+H]⁺.

Ejemplo 47: Síntesis de (R)-2-amino-3-ciano-N-(5-ciclopropil-6-(4-etil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)propanamida (Compuesto 73)

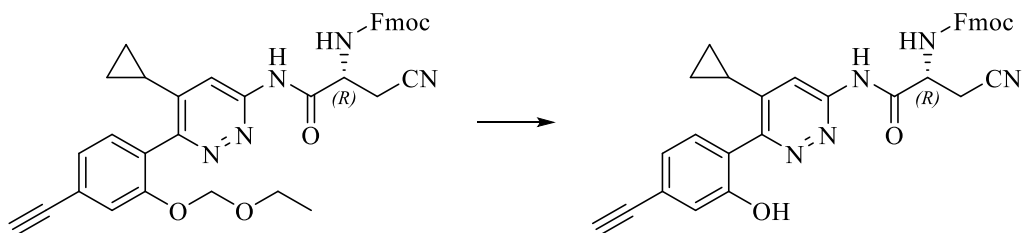


Paso 1: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (R)-(3-ciano-1-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 1 del **Ejemplo 14**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=80:1-60:1), para obtener el producto (220,0 mg, rendimiento: 36,2%).

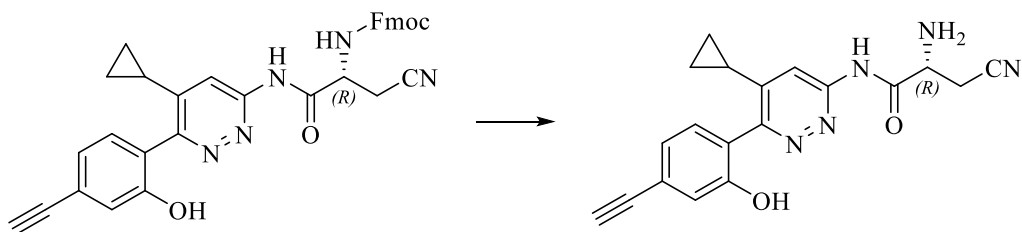
Paso 2: Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil(R)-(3-ciano-1-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=80:1-50:1), para poder obtener el producto (167,0 mg, rendimiento:

5 92,2%).

Paso 3: Síntesis de (*R*)-2-amino-3-ciano-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)propanamida



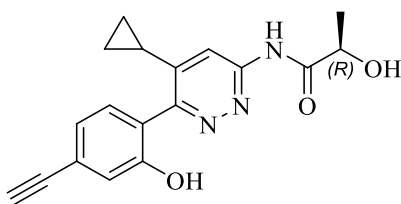
Se añadió (9H-fluoren-9-il)metil(*R*)-(3-ciano-1-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-

10 hidroxifenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato (160,0 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.) al acetonitrilo (3,0 mL), dietilamina (3,0 mL) se añadió gota a gota y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 14 horas. El seguimiento TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se concentró bajo presión reducida. Se añadió diclorometano (50,0 mL) y el resultado se lavó con una solución saturada de cloruro acuoso de amonio (50,0 mL). La fase
15 orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, para poder abastecer el producto (7,0 mg, rendimiento: 7,2%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H),
20 1,03-1,01 (m, 2H), 0,72-0,70 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₇N₅O₂ Peso molecular preciso: 347,14 LC-MS (m/z)=348,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 48: Síntesis de (*R*)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)2-hidroxipropanamida (Compuesto 74)

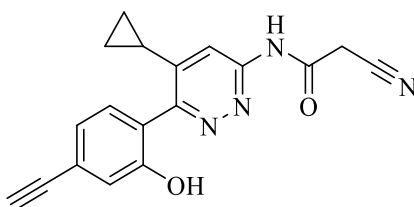


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 33**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,23 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 5,87-5,86 (d, J=4 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,34-1,32 (d, J=8 Hz, 3H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₈H₁₇N₃O₃ Peso molecular preciso: 323,13 LC-MS (m/z)=324,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: Síntesis de 2-ciano-N-(5-ciclopropil-6-(4-etilil-2-hidroxifenil)piridiazina-3-il)acetamida (Compuesto 75)

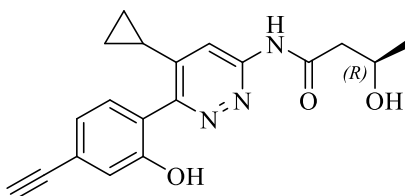


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 14**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11,42 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,03-1,01 (m, 2H), 0,73-0,72 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₈H₁₄N₄O₂ Peso molecular preciso: 318,11 LC-MS (m/z)=319,03 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Síntesis de (R)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridiazina-3-il)3-hidroxibutanamida (Compuesto 76)



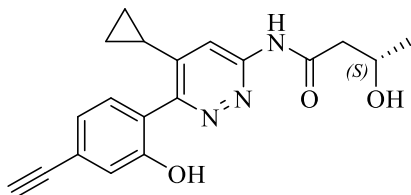
El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 33**.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,96 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,80-4,79 (d, J=4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13-4,07 (m,

1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,14-1,12 (d, J=8 Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₉N₃O₃ Peso molecular preciso: 337,14 LC-MS (m/z)=338,08 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 51: Síntesis de (S)-N-(5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-3-hidroxibutanamida (Compuesto 77)**

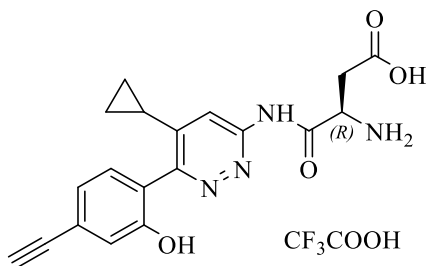


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 33**.

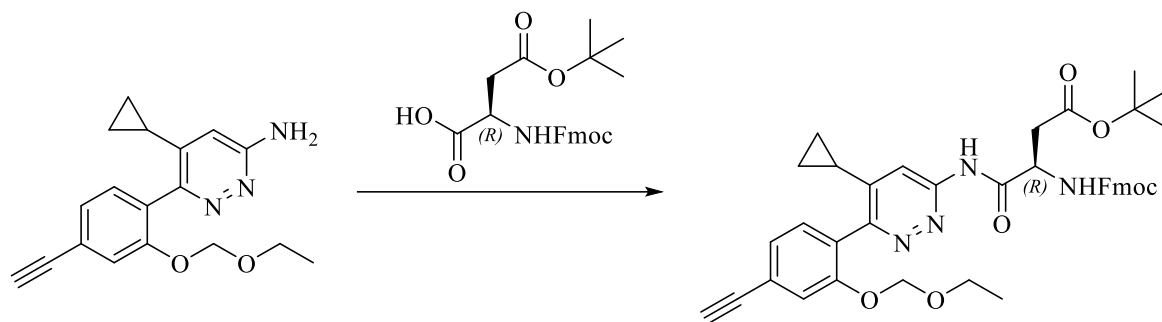
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,96 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, J=8 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,80-4,79 (d, J=4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,14-1,13 (d, J=4 Hz, 3H), 1,01-0,98 (m, 2H), 0,70-0,69 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₉N₃O₃ Peso molecular preciso: 337,14 LC-MS (m/z)=338,09 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 52: Síntesis de sal trifluoroacetato del ácido (R)-3-amino-4-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)amino)-4-oxobutírico (Compuesto 79-TF)**

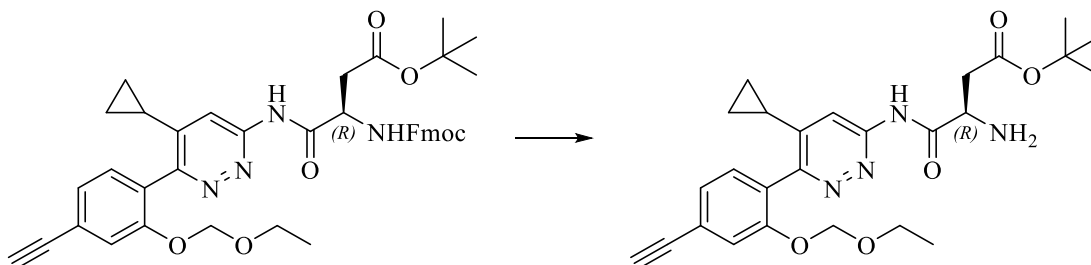


Paso 1: Síntesis de *tert*-butil (R)-3-(((9H-flúre-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-4-oxobutirato



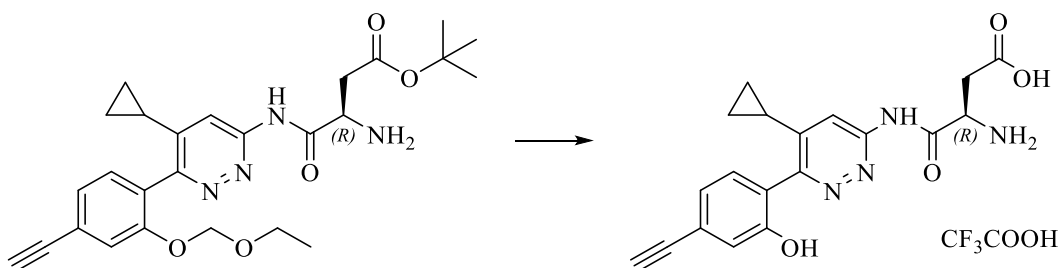
El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1-80:1), para obtener el producto (740,0 mg, rendimiento: 84,6%).

5 Paso 2: Síntesis de *tert*-butil (R)-3-amino-4-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-4-oxobutirato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 47**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1-30:1), para obtener el producto (400,0 mg, rendimiento: 79,0%).

Paso 3: Síntesis de sal trifluoroacetato del ácido (R)-3-amino-4-((5-ciclopropil-6-(4-etinil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)amino)-4-oxobutírico



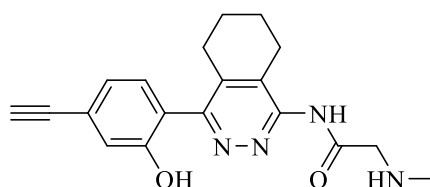
Se añadió *tert*-butil (R)-3-amino-4-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)piridazina-3-il)amino)-4-oxobutirato (380,0 mg, 0,79 mmol, 1,0 eq.) al diclorometano (4,0 mL), ácido trifluoroacético (2,0 mL) se añadió gota a gota y el resultado reaccionó a temperatura ambiente durante 3 horas. El seguimiento mediante TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió diclorometano (50,0 mL) y luego se añadió agua (50,0 mL) para realizar

la retroextracción. La fase acuosa se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa, para poder obtener el producto (110,0 mg, rendimiento: 37,9%).

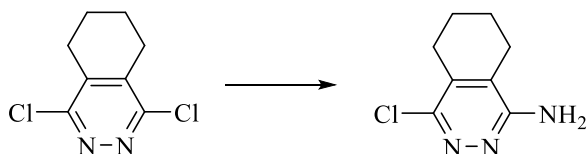
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11,58 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,28-7,26 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07-7,06 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,03-2,89 (m, 2H),
5 1,71-1,68 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 2H), 0,70-0,68 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₁₈N₄O₄ Peso molecular preciso (base libre): 366,13 LC-MS (m/z)=367,07 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: Síntesis de N-(4-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 24)

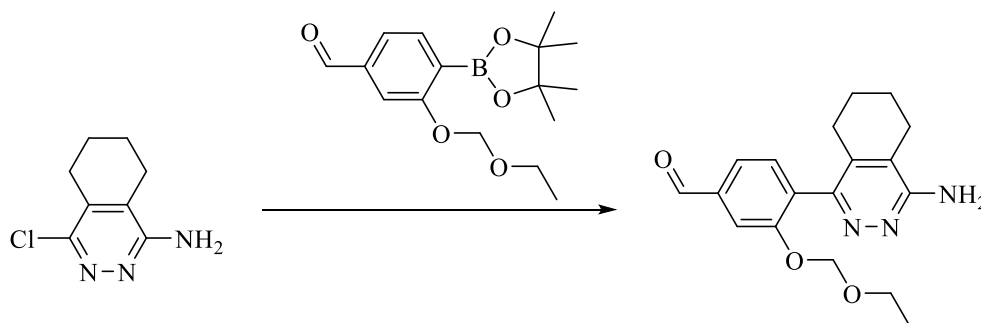


Paso 1: Síntesis de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-amina



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 2 del **ejemplo 1 de preparación intermedia**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~20:1), de modo que se obtuviera el producto (4,10 g, rendimiento: 90,7%).

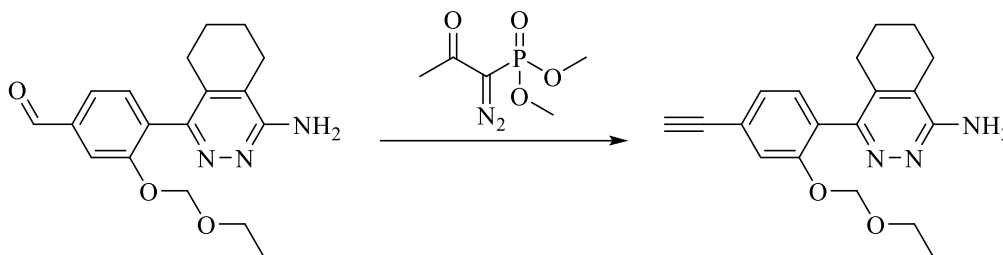
Paso 2: Síntesis de 4-(4-amino-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~20:1), para

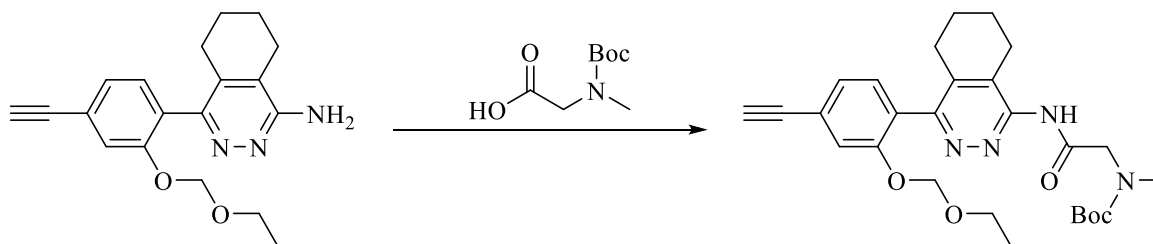
poder obtener el producto (1,20 g, rendimiento: 67,3%).

Paso 3: Síntesis de 4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-amina



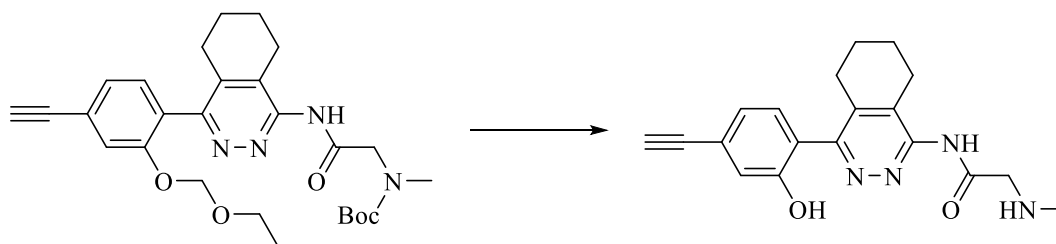
El compuesto se preparó según el método del Paso 2 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1~20:1), para poder aportar el producto (1,10 g, rendimiento: 92,8%).

Paso 4: Síntesis de *tert*-butilo (2-(4-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-il)amino)-2-oxobietilo)(metil)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~50:1), de modo que se pudiera permitir el producto (456 mg, rendimiento: 74,5%).

Paso 5: Síntesis de *N*-(4-(4-etinil-2-hidroxifenilo)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-il)-2-(metilamino)acetamida

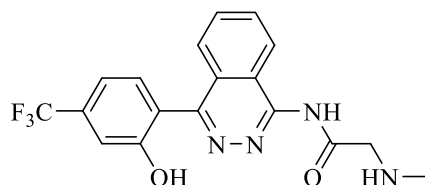


El compuesto se preparó según el método sintético del Paso 4 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH= 50:1~10:1), para poder aportar el producto (110 mg, rendimiento: 35,9%).

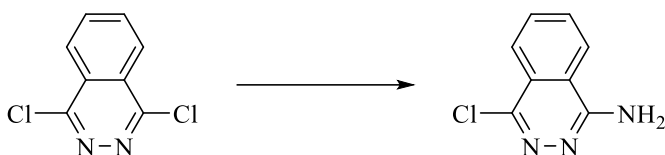
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,72-1,37 (m, 4H).

Fórmula molecular: $C_{19}H_{20}N_4O_2$ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS
(m/z)=337,16[M+H]⁺.

Ejemplo 54: Síntesis de *N*-(4-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)ftalazina-1-il)2-(metilamino)acetamida (Compuesto 25)

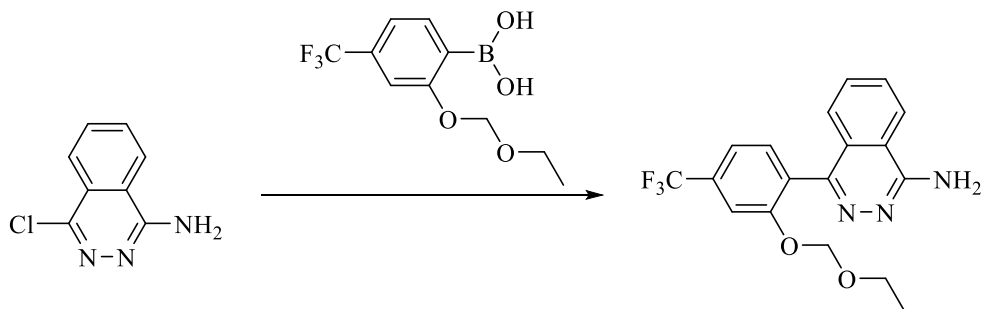


Paso 1: Síntesis de 4-cloroftalazina-1-amina



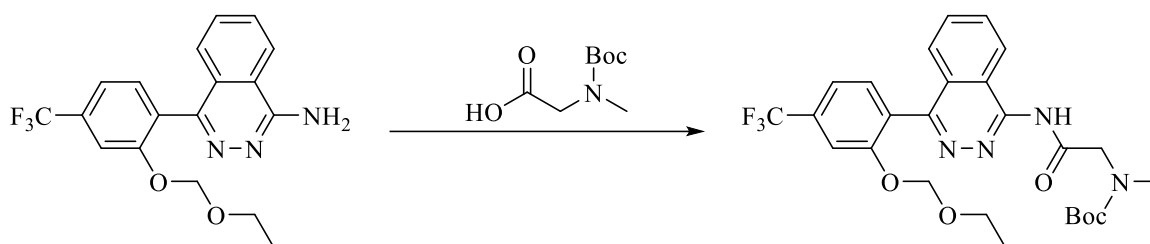
Se añadió 1,4-dicloroftalazina (8,00 g, 40,2 mmol, 1,0 eq) a una solución de amoníaco en isopropanol (50 mL), y el resultado se calentó a 100 °C y reaccionó durante 20 horas. El resultado se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a filtración por succión. La torta filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~20:1), para obtener el producto (4,90 g, rendimiento: 67,9%).

Paso 2: Síntesis de 4-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometilfenil)ftalazina-1-amina



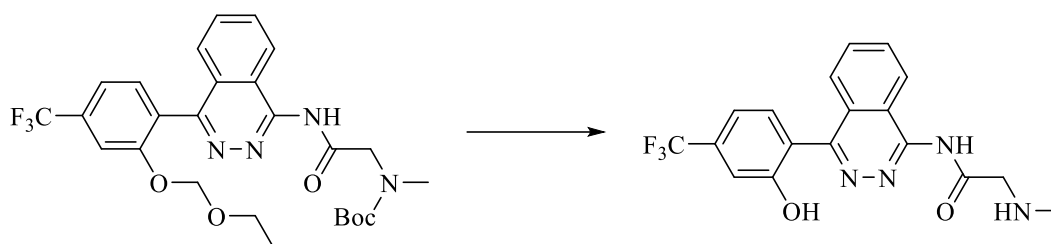
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~50:1), para poder obtener el producto (660 mg, rendimiento: 65,3%).

Paso 3: Síntesis de *tert*-butilo (2-(4-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)ftalazina-1-il)amino)-2-oxobietilo)(metil)carbamato



El compuesto se preparó según el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~50:1), para poder obtener el producto (462 mg, rendimiento: 78,5%).

5 Paso 4: Síntesis de *N*-(4-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)ftalazina-1-il)2-(metilamino)acetamida

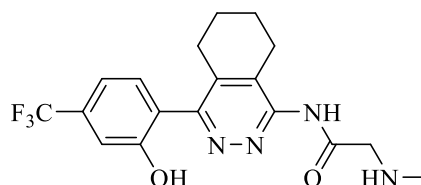


El compuesto se preparó según el método del Paso 4 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH= 50:1~10:1), para poder aportar el producto (85,0 mg, rendimiento 26,2%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,42 (s, 1H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 376,11 LC-MS (m/z)=377,12[M+H] $^+$.

15 **Ejemplo 55: Síntesis de *N*-(4-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 26)**

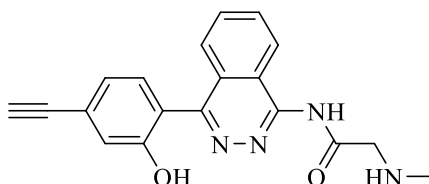


El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos del Paso 2, Paso 3 y Paso 4 del **Ejemplo 54** utilizando intermediarios 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidroftalazina-1-amina y (2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenil)ácido borónico, así como *N*-(*tert*-butoxicarbonil)sarcosina como materia prima.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,42 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (d, $J = 6,7\text{ Hz}$, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,71-1,69 (m, 4H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 380,15 LC-MS (m/z)=381,17[M+H] $^+$.

Ejemplo 56: Síntesis de *N*-(4-(4-etinil-2-hidroxifenil)ftalazina-1-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 23)

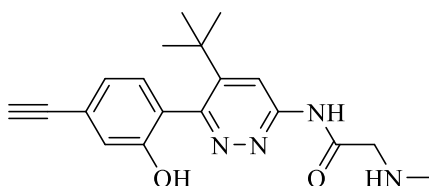


El compuesto fue preparado de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 53** utilizando 4-cloroftalazina-1-amina, 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído y *N*-(*tert*-butoxicarbonil)sarcosina como materias primas.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,38 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 1,3\text{ Hz}$, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 332,13 LC-MS (m/z)=333,13[M+H] $^+$.

Ejemplo 57: Síntesis de *N*-(5-(*tert*-butilo)-6-(4-etilil-2-hidroxifenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 68)

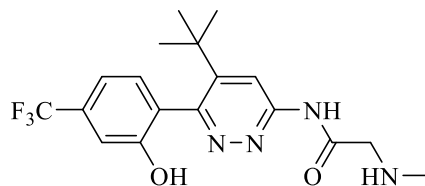


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 53** utilizando como materias primas 5-(*tert*-butil)-6-cloropiridazina-3-amina, 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído y *N*-(*tert*-butoxicarbonil)sarcosina.

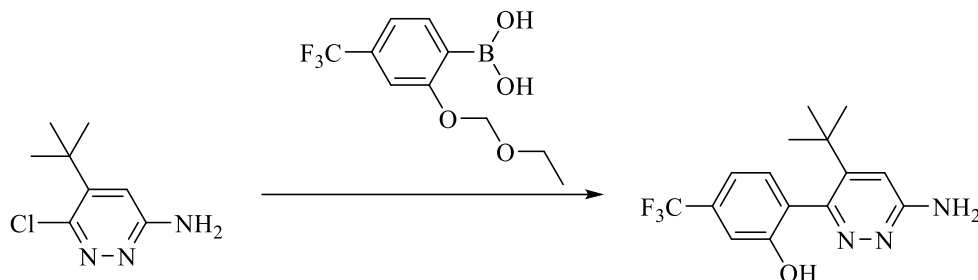
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,52 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,02-7,00 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 338,17 LC-MS (m/z)=339,13[M+H] $^+$.

Ejemplo 58: Síntesis de *N*-(5-(*tert*-butilo)-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 69)

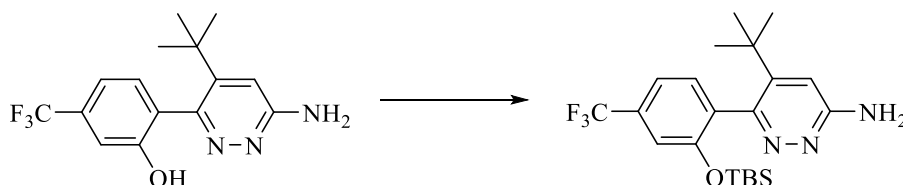


Paso 1: Síntesis de 2-(6-amino-4-(*tert*-butil)piridazina-3-il)-5-(trifluorometil)fenol



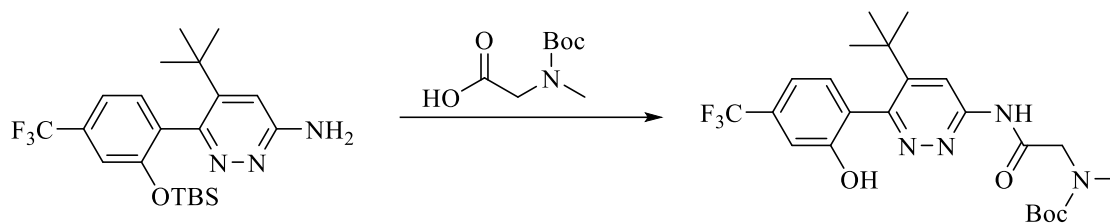
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1~15:1), para poder obtener el producto (504 mg, rendimiento: 60,1%).

Paso 2: Síntesis de 5-(*tert*-butil)-6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-amina



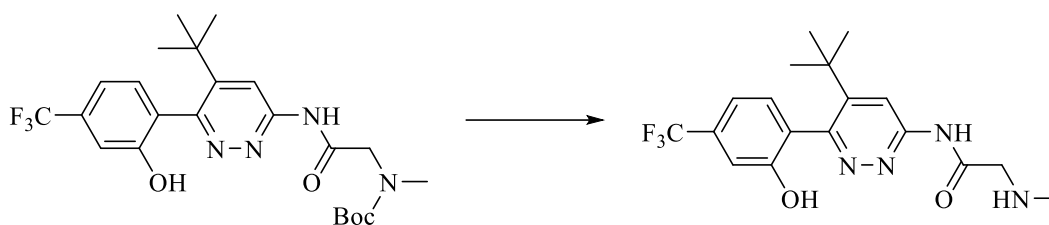
Se disolvió 2-(6-Amino-4-(*tert*-butil)piridazina-3-il)-5-(trifluorometil)fenol (450 mg, 1,45 mmol, 1,1 eq) en DMF (10 mL), imidazol (148 mg, 2,17 mmol, 1,5 eq) y TBSCl (262 mg, 1,74 mmol, 1,2 eq), y el resultante reaccionó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (60 mL), el resultado se extrajo con EA (30 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (20 mL×2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1), para poder suministrar el producto (480 mg, rendimiento: 78,0%).

Paso 3: Síntesis de *tert*-butil (2-((5-(*tert*-butilo)-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato



El compuesto se preparó según el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1~20:1), para poder pagar el producto (342 mg, rendimiento: 62,8%).

- 5 Paso 4: Síntesis de *N*-(5-(*tert*-butil)-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida

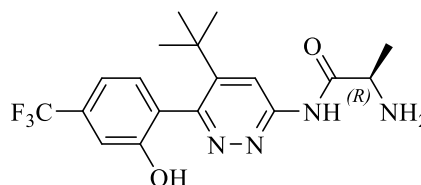


- El compuesto se preparó según el método del Paso 4 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1~8:1), de modo que se pudiera permitir el producto (103 mg, rendimiento: 39,1%).

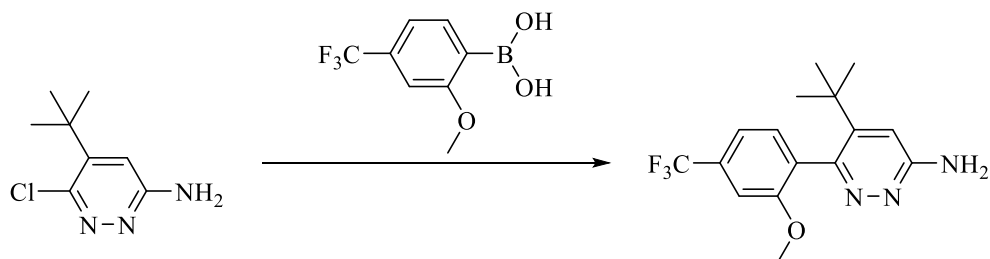
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,75 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 382,16 LC-MS (m/z)=383,12[M+H] $^+$.

- 15 **Ejemplo 59: Síntesis de (*R*)-2-amino-N-(5-(*tert*-butil)-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-il)propanamida (Compuesto 70)**

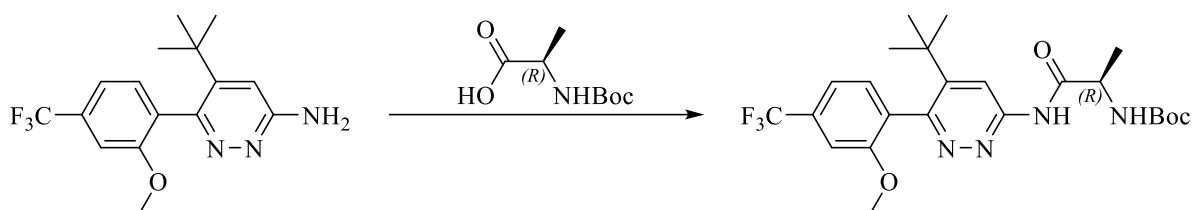


Paso 1: Síntesis de 2-(6-amino-4-(*tert*-butil)piridazina-3-il)-5-(trifluorometil)fenol



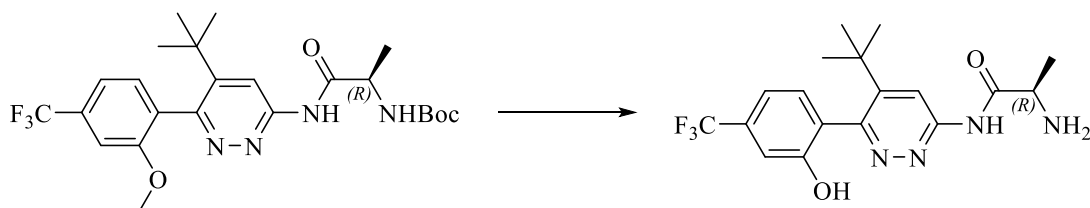
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1~20:1), para poder pagar el producto (135 mg, rendimiento: 19,3%).

5 Paso 2: Síntesis de *tert*-butil (R)-(1-((5-(*tert*-butil)-6-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piridazina-3-il)amino)-1-oxopropano-2-il)carbamato



10 El compuesto se preparó según el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1), para obtener el producto (36,0 mg, rendimiento: 67,4%).

Paso 3: Síntesis de (R)-2-amino-N-(5-(*tert*-butil)-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometilfenil)piridazina-3-il)propanamida



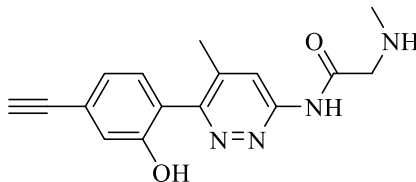
15 El compuesto se preparó según el método del Paso 3 del **Ejemplo 20**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (DCM:MeOH = 10:1), de modo que se obtuviera el producto (13,0 mg, rendimiento: 46,9%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (s, 9H).

20 Fórmula molecular: C₁₈H₂₁F₃N₄O₂ Peso molecular preciso: 382,16 LC-MS

(m/z)=383,09[M+H]⁺.

Ejemplo 60: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-metilpirirazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 1)

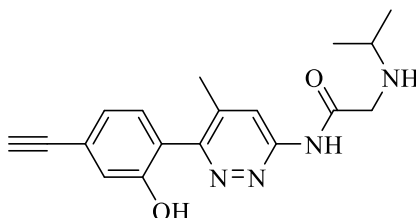


5 El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del **Ejemplo 7** utilizando el intermedio 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenil)-5-metilpiridizina-3-amina como materia prima.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.19-10.18 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.08-3.06 (d, 1H), 2.53(s, 3H), 2.20(s, 3H).

10 Fórmula molecular: C₁₆H₁₆N₄O₂ Peso molecular preciso: 296,13 LC-MS (m/z): 297,17 [M+H]⁺.

Ejemplo 61: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-metilpiridizina-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (Compuesto 3)

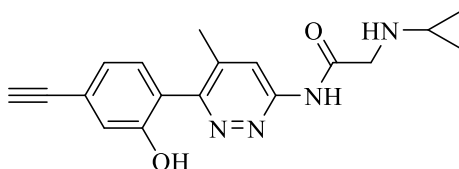


15 El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11,51 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 4,24(s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,38-3,36(m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,27-1,25(d, 6H).

Fórmula molecular: C₁₈H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 324,16 LC-MS (m/z): 325,19
20 [M+H]⁺.

Ejemplo 62: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-metilpirirazina-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (Compuesto 4)

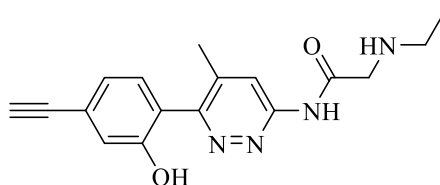


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,24-7,23 (d, 1H), 7,06-7,04 (d, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,18-3,17 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H),
5 2,19 (s, 3H), 0,42-0,38 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 324,16 LC-MS (m/z): 325,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-metilpirirazina-3-il)-2-(etilamino)acetamida (Compuesto 2)

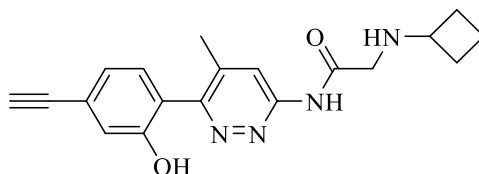


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,56 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,02-8,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, 1H), 7,08-7,05 (d, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,08-3,02 (m, 2H),
15 2,21 (s, 3H), 1,25-1,22 (t, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 310,14 LC-MS (m/z): 311,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-metilpirizidina-3-il)-2-(ciclobutilamino)acetamida (Compuesto 31)

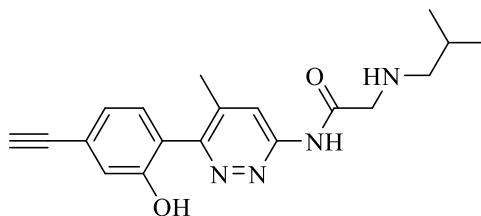


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,19 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z): 337,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 65: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpirirazina-3-il)-2-(isobutilamino)acetamida (Compuesto 32)

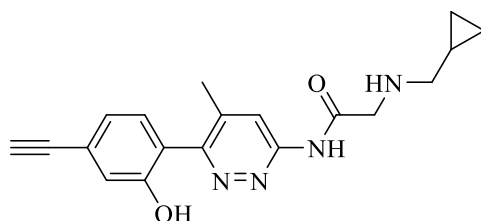


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,11 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,25-7,23 (d, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,18-3,17 (d, 1H), 2,39-2,38 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H), 0,93-0,91 (d, 6H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₂N₄O₂ Peso molecular preciso: 338,17 LC-MS (m/z): 339,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-metilpirirazina-3-il)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamida (Compuesto 34)

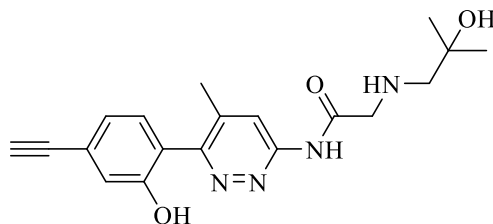


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,47-2,45 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 0,96-0,86 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 2H), 0,16-0,12 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂ Peso molecular preciso: 336,16 LC-MS (m/z): 337,19 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-metilpirirazina-3-il)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamida (Compuesto 35)

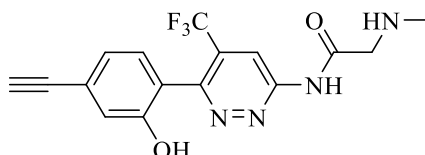


El compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Paso 3 del **Ejemplo 7**.

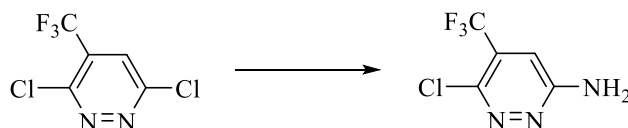
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10,11 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,25-7,23 (d, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,14 (s, 6H).

Fórmula molecular: C₁₉H₂₂N₄O₃ Peso molecular preciso: 354,17 LC-MS (m/z): 355,24[M+H]⁺.

Ejemplo 68: Síntesis del compuesto N-(6-(4-etilil-2-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 41)

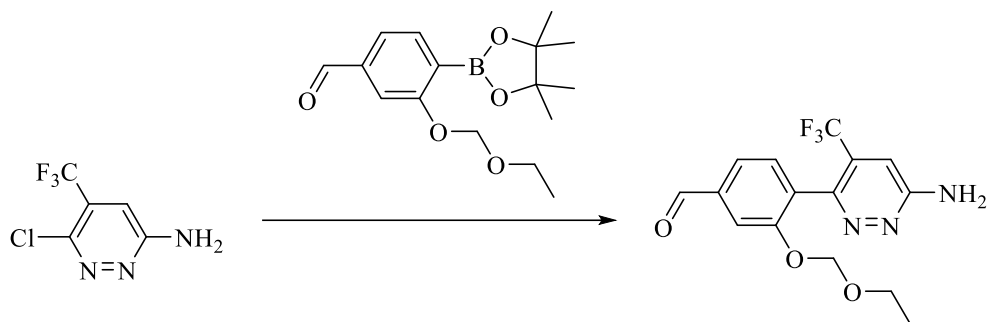


Paso 1: Síntesis de 6-cloro-5-(trifluorometil)pirirazina-3-amina intermedia



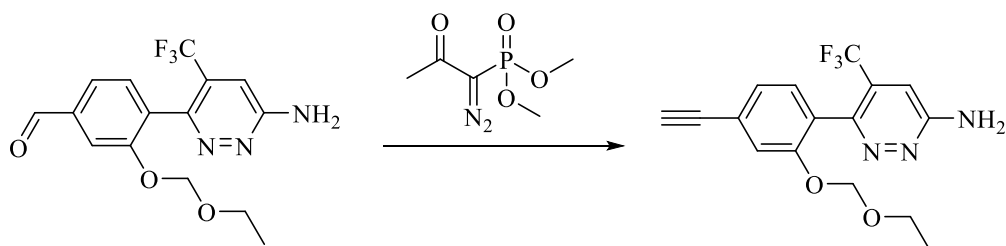
Se disolvió 3,6-dicloro-4-trifluorometilpiridazina (3,0 g, 13,83 mmol, 1,0 eq) en una solución de amoníaco en isopropanol de 3,5 mol/l (30 mL) y el producto resultante se hizo reaccionar en un tubo sellado a 100 °C durante 1 h. La monitorización por TLC indicó la finalización de la reacción. La solución de reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:1), obteniéndose el producto (570 mg, rendimiento: 21,1 %).

Paso 2: Síntesis del intermedio 4-(6-amino-4-(trifluorometil)pirirazina-3-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



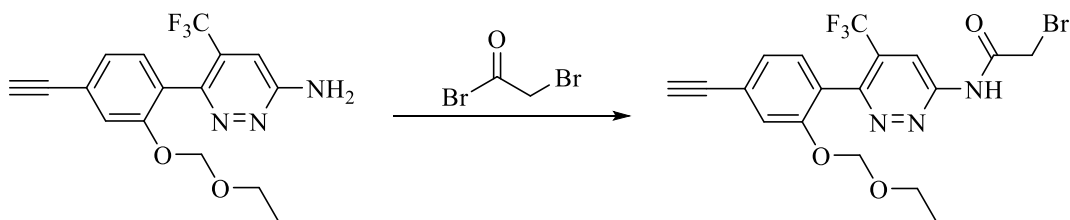
El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1~50:1), para poder obtener el producto (790 mg, rendimiento: 80,4%).

5 Paso 3: Síntesis del intermedio 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5-(trifluorometilpirirazina-3-amina



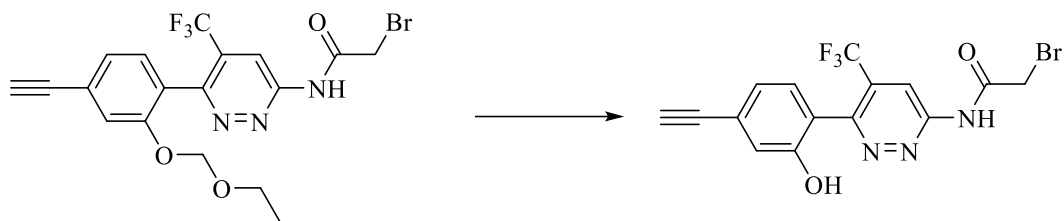
El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 2 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=100:1~20:1), para obtener el producto (430 mg, rendimiento: 55,1%).

10 Paso 4: Síntesis de 2-bromo-N-(6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5-(trifluorometilpirirazina-3-il)acetamida



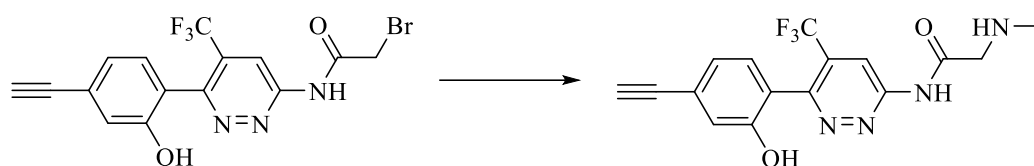
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 7**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (éter de petróleo: acetato de etilo=2:1), para poder aportar el producto (100 mg, rendimiento: 36,8%).

Paso 5: Síntesis de 2-bromo-N-(6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)pirizidina-3-il)acetamida



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 2 del **Ejemplo 7**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (diclorometano: metanol=10:1), para poder aportar el producto (30 mg, rendimiento: 34,5%).

- 5 Paso 6: Síntesis del compuesto *N*-(6-(4-etinil-2-hidroxifenil)-5-(trifluorometil)piridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida

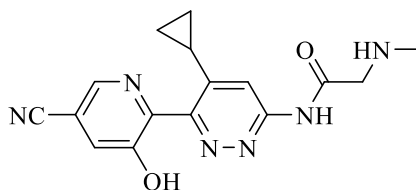


- El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 3 del **Ejemplo 7**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (diclorometano: metanol=7:1), para poder obtener el producto (6 mg, rendimiento: 23,1%).

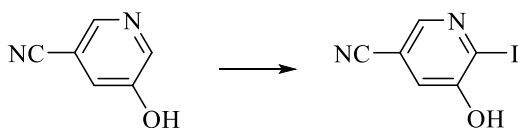
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,70 (s, 1H), 7,26-7,24 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,76(s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 350,10 LC-MS (m/z): 351,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 **Ejemplo 69:** Síntesis de *N*-(6-(5-ciano-3-hidroxipiridina-2-il)-5-ciclopropilpiridizina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (**Compuesto 78**)



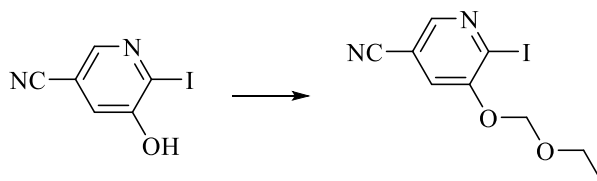
Paso 1: Síntesis de 5-hidroxi-6-iodonicotinonitrilo



- 20 Se añadió 5-hidroxinicotinonitrilo (10,0 g, 83,26 mmol, 1,0 eq.) a agua (100,0 mL), se añadió carbonato de potasio (23,0 g, 166,52 mmol, 2,0 eq.), se agitó el resultante durante 2 min

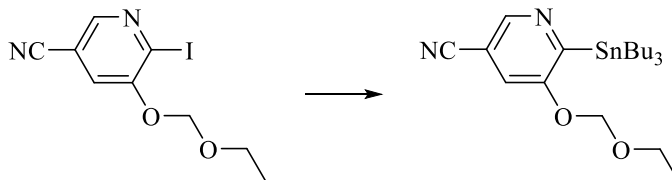
y, a continuación, se añadió yodo (19,0 g, 74,93 mmol, 0,9 eq.). Tras agitar durante 18 h, se añadió sulfito de sodio para detener la reacción. El valor de pH se ajustó a aproximadamente 3 con ácido cítrico. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se sometió el resultante a separación de fases líquido-líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metil tert-butil éter (50 mL), se suspendió el resultante y se sometió a filtración por succión. La torta de filtración se secó a 50°C, para obtener el producto (8,65 g, rendimiento: 42,2%).

Paso 2: Síntesis de 5-(etoximetoxi)-6-iodonicotinonitrilo



Se añadió 5-hidroxi-6-ydonicotinonitrilo (8,6 g, 34,96 mmol, 1,0 eq.) a tetrahidrofurano (100,0 mL). La temperatura se mantuvo a aproximadamente 10 °C. Se añadió hidruro de sodio (2,1 g, 52,44 mmol, 1,5 eq.), se agitó durante 0,5 h y se añadió clorometil etil éter (5,0 g, 52,44 mmol, 1,5 eq.). Tras agitar durante 1 h, la reacción se completó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Se añadieron agua (100,0 mL) y acetato de etilo (100,0 mL), se dejó reposar y se separó en dos fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1), para obtener el producto (5,2 g, rendimiento: 49,0%).

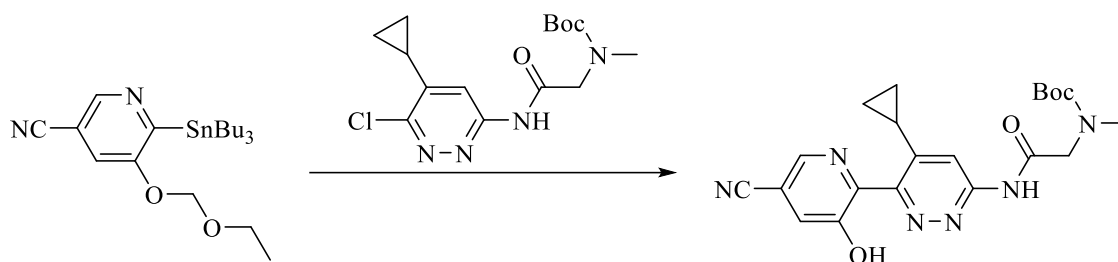
Paso 3: Síntesis de 5-(etoximetoxi)-6-(tributilestanil)nicotinonitrilo



Se añadió 5-(etoximetoxi)-6-ydonicotinonitrilo (2,0 g, 6,58 mmol, 1,0 eq.) a tetrahidrofurano (20,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, la temperatura se mantuvo a -60 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (3,9 mL, 7,90 mmol, 1,2 eq.) y el resultado se agitó durante 0,5 h. Se añadió cloruro de tributilestaño (2,6 g, 7,90 mmol, 1,2 eq.) y el resultado se agitó durante 3 h. La monitorización por TLC mostró la

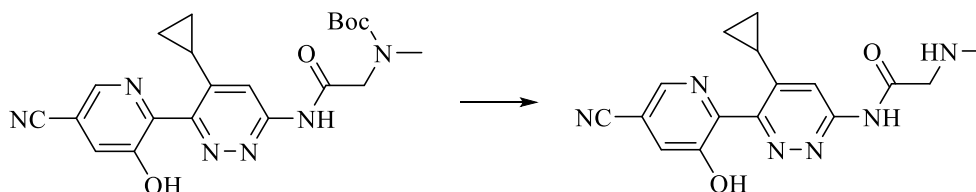
finalización de la reacción. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio (50,0 mL) y el resultado se agitó durante 0,5 h. Se añadió acetato de etilo (50,0 mL) para la extracción. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1), para obtener el producto (0,6 g, rendimiento: 19,4%).

Paso 4: Síntesis de *tert*-butil (2-(((6-(5-ciano-3-hidroxipiridina-2-il)-5-ciclopropilpiridina-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato



Se añadió 5-(etoximetoxi)-6-(tributilestannil)nicotinonitrilo (0,6 g, 1,28 mmol, 1,0 eq.) a N,N-dimetilformamida (5,0 mL), y se añadieron 2-(((6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,77 mmol, 0,6 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,13 mmol, 0,1 eq.), fluoruro de cesio (0,4 g, 2,56 mmol, 2,0 eq.) y yoduro cuproso (24,7 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq.). Bajo protección de nitrógeno, el resultante se hizo reaccionar a 150 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La monitorización por TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió agua (20,0 mL) y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo (20,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1), obteniéndose el producto (90,0 mg, rendimiento: 16,6%).

Paso 5: Síntesis de *N*-(6-(5-ciano-3-hidroxipiridina-2-il)-5-ciclopropilpiridazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida



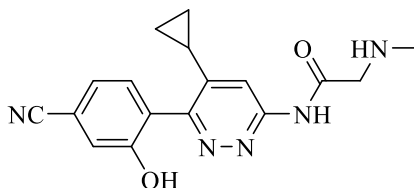
Se añadió 2-(((6-(5-ciano-3-hidroxipiridina-2-il)-5-ciclopropilpiridazina-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (90,0 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) a un disolvente mixto de

diclorometano y metanol (1,0 mL/1,0 mL), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2,0 mL) y el resultado se agitó durante 1 h. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. El valor de pH se ajustó a aproximadamente 8 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y el resultado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió con un disolvente mixto de diclorometano y metanol (20,0 mL/2 mL), seguido de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano:metanol=7:1), para obtener el producto (10,0 mg, rendimiento: 14,7%).

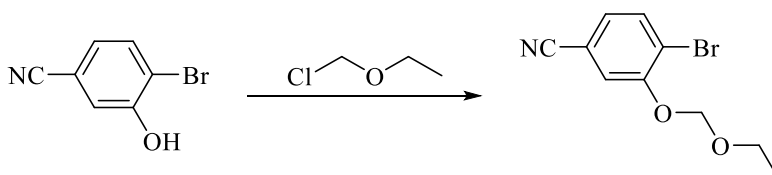
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8,60-8,59 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,03-1,00 (m, 2H), 0,75 (s, 2H).

Fórmula molecular: C₁₆H₁₆N₆O₂ Peso molecular preciso: 324,13 LC-MS (m/z)=325,09[M+H]⁺.

Ejemplo 70: Síntesis del compuesto N-(6-(4-ciano-2-hidroxifenil)-5-ciclopropilpirizidina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 72)

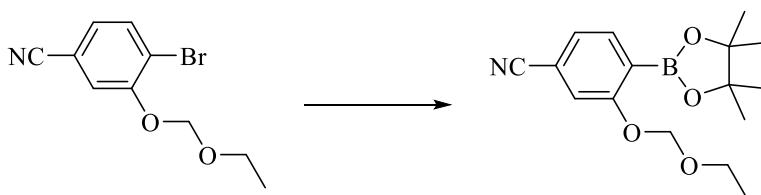


Paso 1: Síntesis de 4-bromo-3-(etoximetoxi)benzonitrilo intermedio



El producto (3,5 g, rendimiento: 93,7%) se preparó de acuerdo con el método del Paso 1 del ejemplo 6 de preparación intermedia.

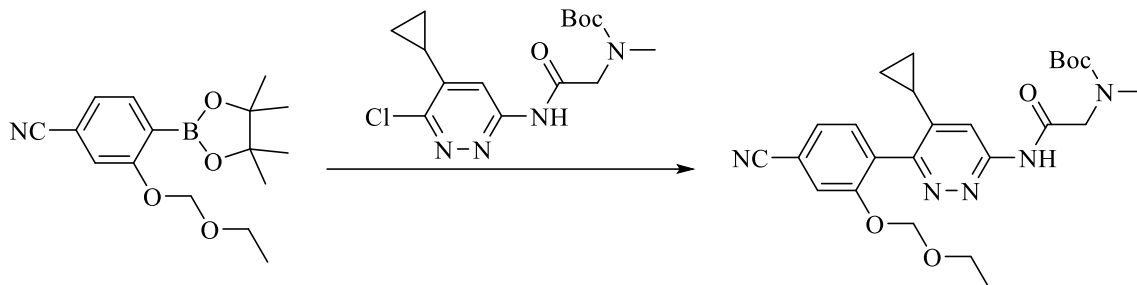
Paso 2: Síntesis de 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



El producto (1,1 g, rendimiento: 46,4%) se preparó de acuerdo con el método del Paso 3

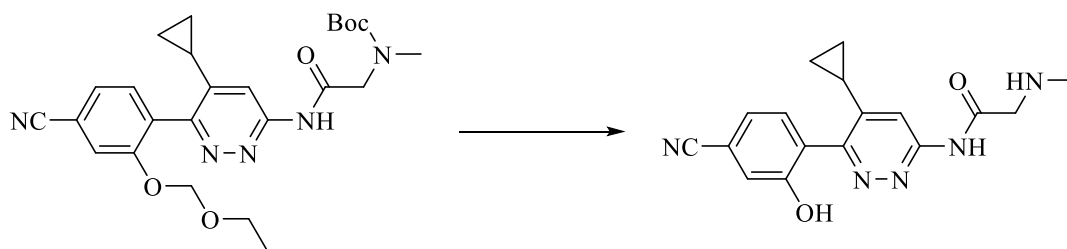
del ejemplo de preparación intermedia 5.

Paso 3: Síntesis de *tert*-butil (2-(((6-(4-ciano-2-(etoximetoxi)fenil)-5-ciclopropilpirizidina-3-il)amino)-2-oxoetilo)(metil)carbamato



5 El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 1 del **Ejemplo 46**, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=50:1), para poder obtener el producto (producto crudo de 600 mg).

Paso 4: Síntesis de *N*-(6-(4-ciano-2-hidroxifenil)-5-ciclopropilpirizidina-3-il)-2-(metilamino)acetamida



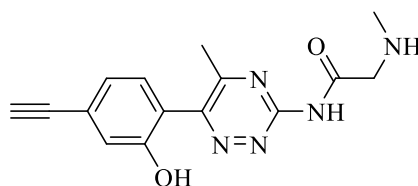
10

El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 5 del **Ejemplo 69**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada (diclorometano: metanol=10:1), para obtener el producto (80 mg, producción: 24,7%).

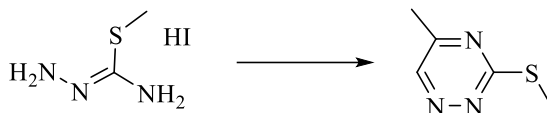
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,82 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, 1H), 7,42-7,40 (d, 1H),
15 7,34 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₁₇H₁₇N₅O₂ Peso molecular preciso: 323,14 LC-MS (m/z): 324,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 71: Síntesis del compuesto *N*-(6-(2-hidroxi-4-etilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 21)

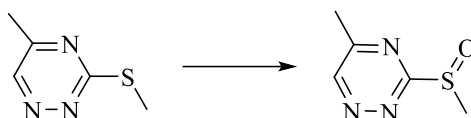


Paso 1: Síntesis de 5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina



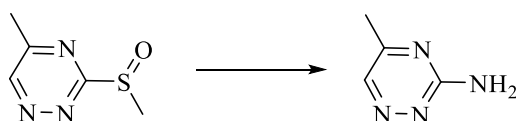
El hidruro de S-metilisotiosemicarbazida (30,92 g, 0,429 mol, 1,0 eq) se disolvió en
 5 agua (300 mL). En un baño de agua con hielo, se añadió bicarbonato sódico (36,04 g, 0,429 mol, 1,0 eq), se añadió lentamente una solución acuosa (360 mL) de 2-oxopropionaldehído (100 g, 0,429 mol, 1,0 eq) gota a gota, y el resultado reaccionó a 25°C durante 24 horas. El seguimiento mediante TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se extrajo con diclorometano (100 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio
 10 anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1~4:1), para poder obtener el producto (24 g, rendimiento: 39%).

Paso 2: Síntesis de 5-metil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazina



La 5-metil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina (20 g, 0,1416 mol, 1,0 eq) se disolvió en
 15 diclorometano (200 mL). En un baño de agua con hielo, se añadió lentamente ácido m-cloroperoxibenzoico al 85% (31,63 g, 0,1833 mol, 1,1 eq), y el resultado reaccionó durante 40 minutos. El seguimiento mediante TLC mostró la finalización de la reacción. El resultado se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en
 20 columna de gel de sílice (diclorometano), para poder obtener el producto (17,5 g, rendimiento: 78,6%).

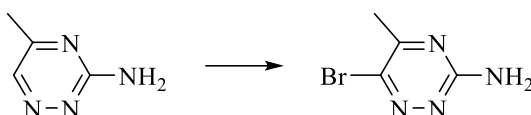
Paso 3: Síntesis de 5-metil-1,2,4-triazina-3-amina



Se disolvió 5-metil-3-(metilsulfinil)-1,2,4-triazina (17,5 g, 0,1113 mol, 1,0 eq) en

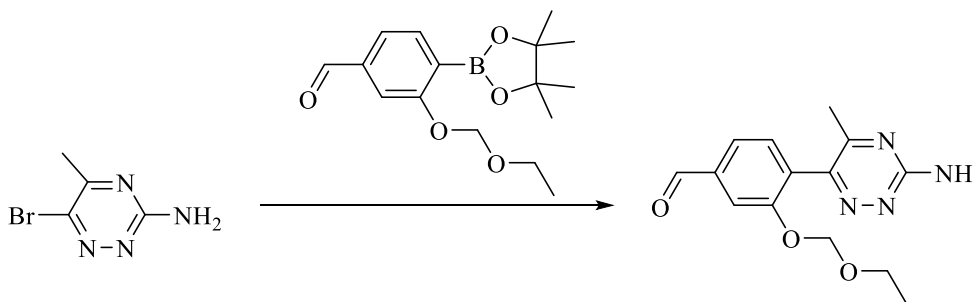
tetrahidrofurano (25 mL). En un baño de agua helada, se añadió lentamente, gota a gota, el compuesto resultante a una solución de amoníaco en isopropanol (175 mL) y se dejó reaccionar durante 2,5 horas. La cromatografía en capa fina (CCF) mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 0-1:10), obteniéndose el producto (4,16 g, rendimiento: 34%).

Paso 4: Síntesis de 6-bromo-5-metil-1,2,4-triazina-3-amina intermedia



Se disolvió 5-metil-1,2,4-triazin-3-amina (1 g, 9,1 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 mL). A -10 °C, se añadió dibromohidantoína (1,56 g, 5,4 mmol, 0,6 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a 25 °C durante 1 hora. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL) y el producto resultante se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1), para obtener el producto (1,1 g, rendimiento: 64,3 %).

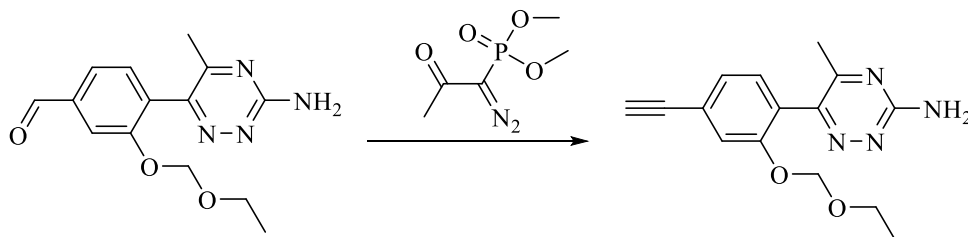
Paso 5: Síntesis de 4-(3-amino-5-metil-1,2,4-triazina-6-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



Se añadieron 6-bromo-5-metil-1,2,4-triazin-3-amina (1,1 g, 5,8 mmol, 1,0 eq), 3-(etoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (3,86 g, 8,7 mmol, 1,5 eq), una solución acuosa (2 mL) de bicarbonato de sodio (0,49 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,426 g, 0,6 mmol, 0,1 eq) a 1,4-dioxano (8 mL). Bajo protección de nitrógeno, el producto resultante se dejó reaccionar a 110 °C durante 3,5 horas. La cromatografía en capa fina (CCF) mostró la finalización de la reacción. La solución

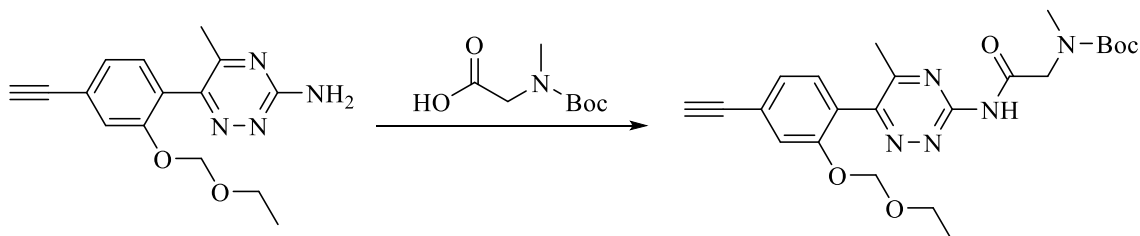
de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se añadió con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1), obteniéndose el producto (0,8 g, rendimiento: 50%).

Paso 6: Síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4-etilfenilo)-5-metil-1,2,4-triazina-3-amina



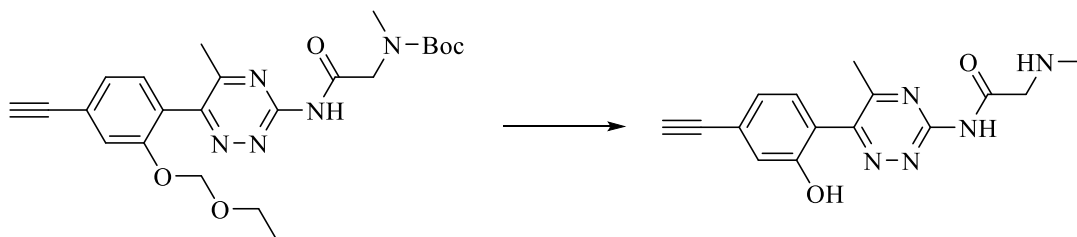
El compuesto se preparó según el método del Paso 2 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1), para obtener el producto (610 mg, rendimiento: 77%).

Paso 7: Síntesis de *tert*-butil intermedio (2-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etilfenilo)-5-metil-1,2,4-triazina-3-il)amino)-2-oxoetilo)(metil)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=4:1~solo acetato de etilo), para poder obtener el producto (210 mg, producción: 87,5%).

Paso 8: Síntesis del compuesto *N*-(6-(2-hidroxi-4-etilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida



El compuesto se preparó según el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para poder obtener el producto

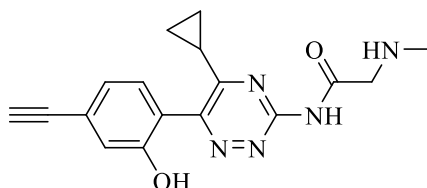
(13 mg, rendimiento: 19,9%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,49 (s, 1H), 7,23-7,22 (d, 1H), 7,05-7,03 (d, 2H), 6,97-6,95 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

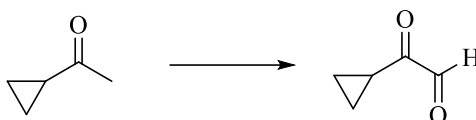
Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 297,12 LC-MS (m/z): 298,17

5 [M+H] $^+$.

Ejemplo 72: Síntesis del compuesto *N*-(6-(2-hidroxi-4-etinilfenilo)-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 48)



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

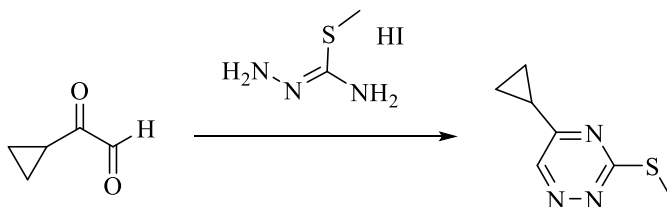


10

Se añadieron dióxido de selenio (18,47 g, 0,1664 mol, 1,4 eq), ácido acético (4,76 mL, 0,0832 mol, 0,7 eq) y agua (3,32 g, 0,1842 mol, 1,55 eq) a 1,4-dioxano (75 mL), y el producto resultante se calentó a reflujo durante dos horas. Se añadió 1-ciclopropiletan-1-ona (10 g, 0,1189 mmol, 1,0 eq) y el producto resultante se dejó reaccionar a reflujo durante 22 horas. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. La solución de reacción se filtró y la torta de filtración se enjuagó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró y el producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso.

15

Paso 2: Síntesis del intermedio 5-ciclopropil-3-(metiltio)-1,2,4-triazina

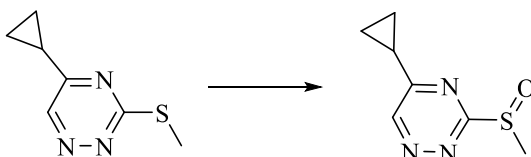


20

Se disolvió hidroyoduro de S-metilisotiosemicarbazida (35,58 g, 0,153 mol, 1,1 eq) en agua (100 mL). En un baño de agua helada, se añadió bicarbonato de sodio (28,31 g, 0,337 mol, 2,43 eq), se añadió lentamente gota a gota una mezcla de la solución anterior de 2-ciclopropil-2-oxoacetaldehído y agua (50 mL), y el producto resultante se dejó reaccionar a 25 °C durante 24

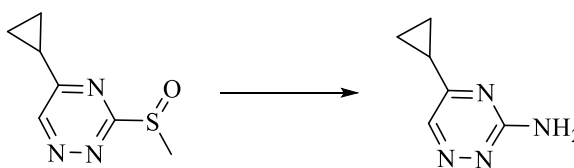
h. La monitorización por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió diclorometano (300 mL×3) para la extracción. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1~4:1), para obtener el producto (11,02 g, rendimiento en dos etapas: 55,4%).

Paso 3: Síntesis de 5-ciclopropil-3-(metilsulfinilo)-1,2,4-triazina intermedia



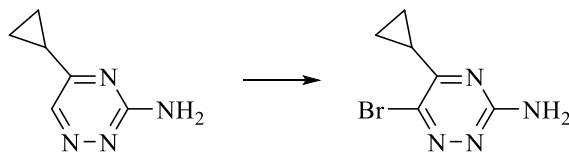
El compuesto se preparó según el método del Paso 2 del **Ejemplo 71**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1), para poder obtener el producto (8,72 g, rendimiento 72,2%).

Paso 4: Síntesis de 5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-amina intermedia



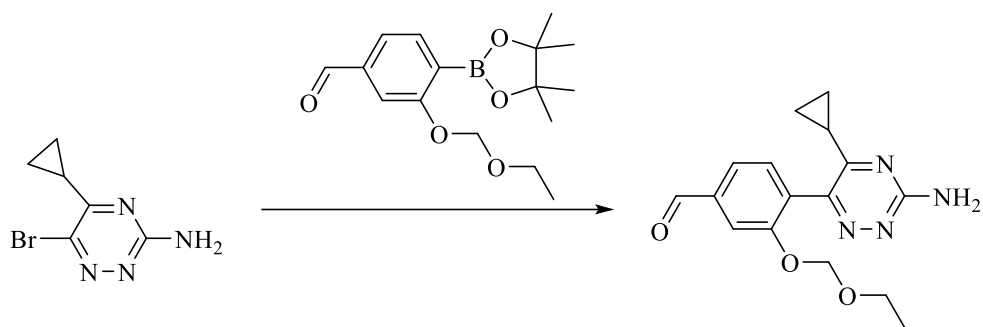
El compuesto se preparó según el método del Paso 3 del **Ejemplo 71**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), para obtener el producto (5,86 g, rendimiento: 90,4%).

Paso 5: Síntesis del intermedio 6-bromo-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-amina



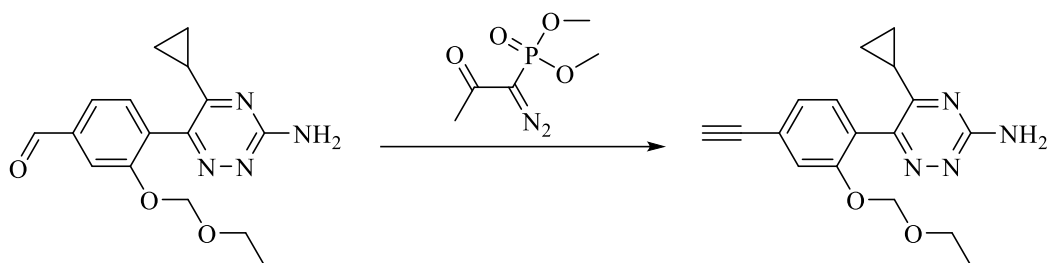
El compuesto se preparó según el método del Paso 4 del **Ejemplo 71**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=2:1), para obtener el producto (4,8 g, rendimiento: 58,6%).

Paso 6: Síntesis del intermedio 4-(3-amino-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-6-il)-3-(etoximetoxi)benzaldehído



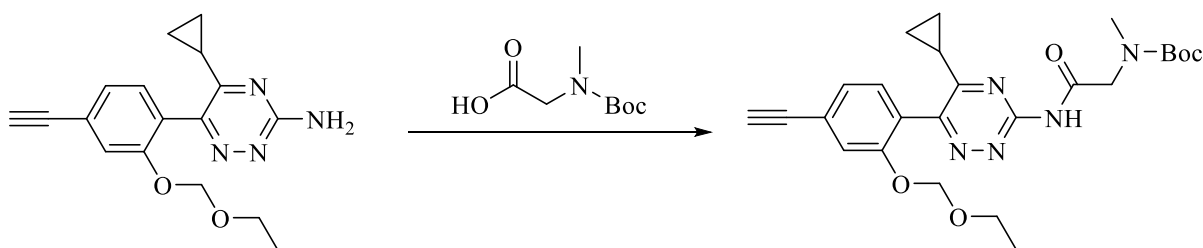
El compuesto se preparó según el método del Paso 5 del **Ejemplo 71**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=2:1), para obtener el producto (980 mg, rendimiento: 67,1%).

5 Paso 7: Síntesis del compuesto 6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-amina



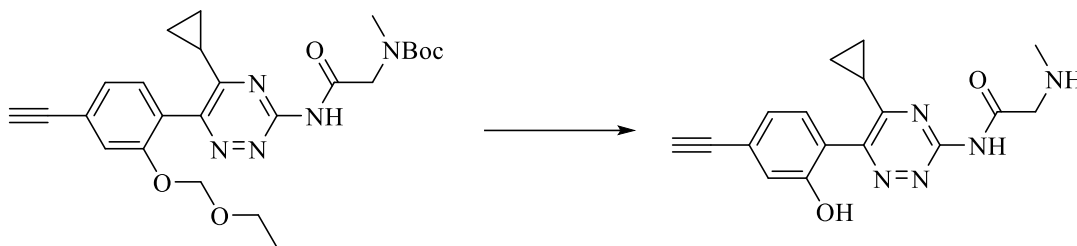
El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 2 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=2:1), para obtener el producto (860 mg, rendimiento: 89,6%).

10 Paso 8: Síntesis de *tert*-butil intermedio (2-((6-(2-(etoximetoxi)-4-etinilfenilo)-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato



El compuesto se preparó según el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1), para poder obtener el producto (790 mg, rendimiento: 59,4%).

15 Paso 9: Síntesis del compuesto *N*-(6-(2-hidroxi-4-etinilfenil)-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida

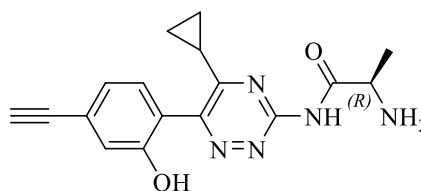


El compuesto se preparó según el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina, para poder obtener el producto (8 mg, rendimiento: 2,3%).

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 3H), 4,21 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,04-0,97 (m, 4H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 323,14 LC-MS (m/z): 324,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 73: Síntesis de (*R*)-2-amino-N-(6-(2-hidroxi-4-etilfenilo)-5-ciclopropil-1,2,4-triazina-3-il)propanamida (Compuesto 49)**

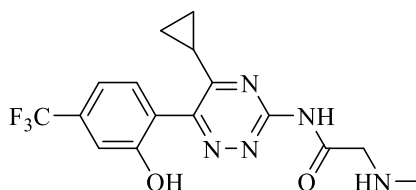


El compuesto se preparó de acuerdo con los métodos sintéticos de los Pasos 8 y 9 del **Ejemplo 72**.

15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,05 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29-7,27 (d, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,67(s, 1H), 1,36-1,34(d, 3H), 1,05-0,95 (m, 4H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 323,14 LC-MS (m/z): 324,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

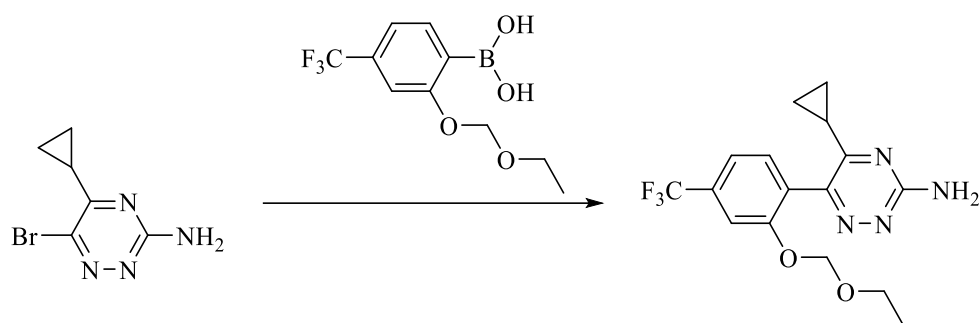
Ejemplo 74: Síntesis de N-(5-ciclopropil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 60)



20

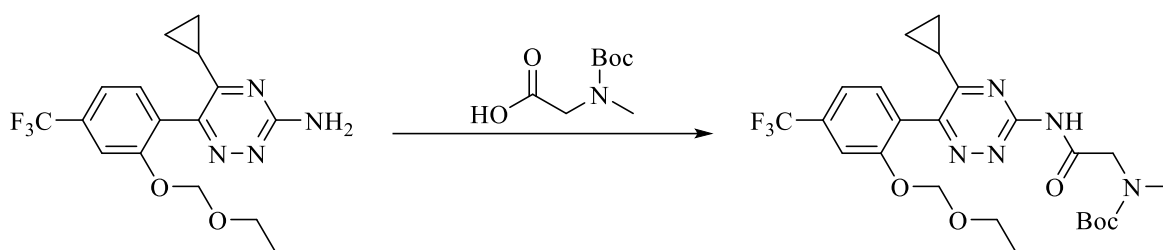
Paso 1: Síntesis de 5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina-

3-amina



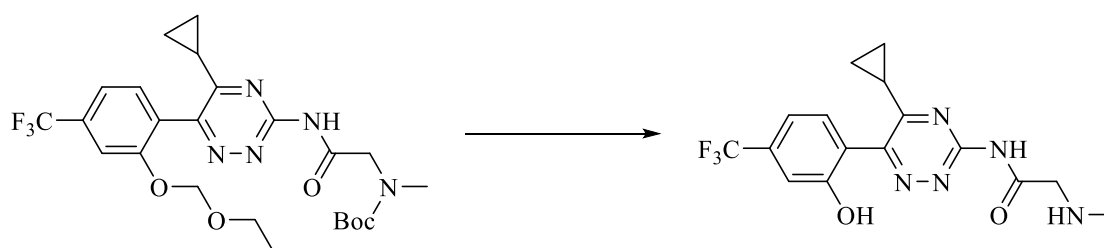
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1), de modo que se obtuviera el producto (1,47g, rendimiento: 91,8%).

Paso 2: Síntesis de *tert*-butil (2-((5-ciclopropil-6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenilo)-1,2,4-triazina-3-il)amino)-2-oxoetilo)(metil)carbamato



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**, para poder obtener el producto (0,51 g, rendimiento: 80,0%).

Paso 3: Síntesis de *N*-(5-ciclopropil-6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida



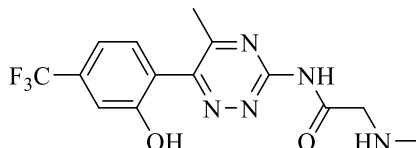
El compuesto se preparó según el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, para poder obtener el producto (21 mg).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,63-7,61 (d, 1H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,18

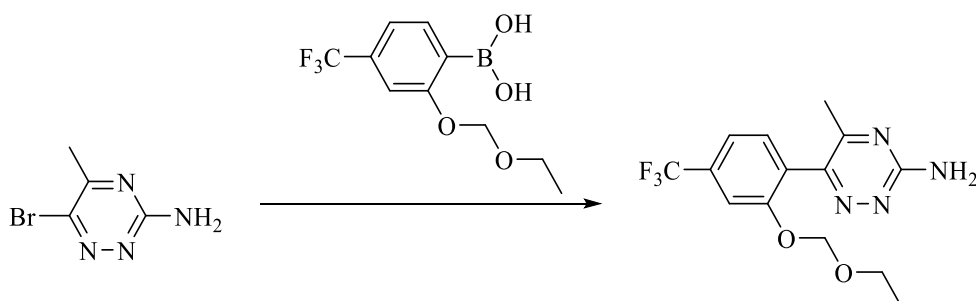
(s, 3H).

Fórmula molecular: C₁₆H₁₆F₃N₅O₂ Peso molecular preciso: 368,26 LC-MS (m/z): 367,13 [M+H]⁺.

Ejemplo 75: Síntesis de N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida (Compuesto 22)

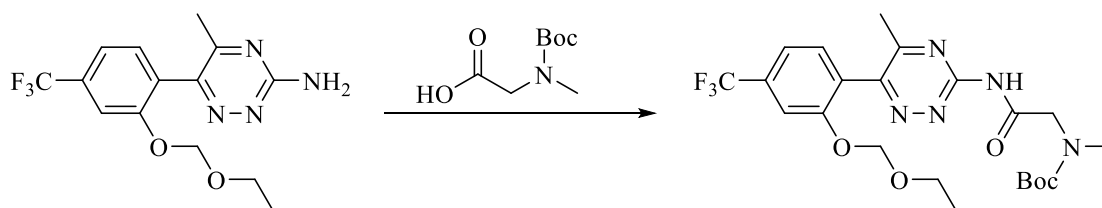


Paso 1: Síntesis de 6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometilfenil)-5-metil-1,2,4-triazina-3-amina



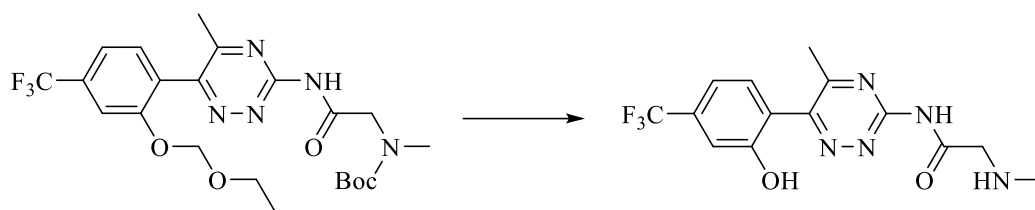
El compuesto se preparó según el método del Paso 1 del **Ejemplo 6**, para poder obtener el producto (0,64 g, rendimiento: 52,9%).

Paso 2: Síntesis de *tert*-butilo (2-((6-(2-(etoximetoxi)-4-(trifluorometil)fenilo)-5-metil-1,2,4-triazina-3-il)amino)-2-ox-etil)(metil)carbamato



El producto (0,36 g, rendimiento: 69,6%) se preparó de acuerdo con el método del Paso 3 del **Ejemplo 6**.

Paso 3: Síntesis de N-(6-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-5-metil-1,2,4-triazina-3-il)-2-(metilamino)acetamida



El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Paso 4 del **Ejemplo 3**, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, para poder obtener el producto (4,0 mg).

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,49 (s, 1H), 7,46-7,44 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ Peso molecular preciso: 341,11 LC-MS (m/z): 342,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo experimental 1: Ensayo celular de la actividad inhibidora de los compuestos de la presente divulgación contra el inflamasoma NLRP3**

Compuestos de prueba: Los compuestos de la presente divulgación se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos.

THP-1 era una línea celular de macrófagos humanos inmortalizados.

Instrumento de prueba: Lector de microplacas (fabricado por PE).

15 Método experimental:

1. Las células THP-1 se cultivaron en medio completo 1640 (500 ml de 1640 + 56 ml de FBS + 560 μl de 1000 $\times$ P/S + 2 μl de mercaptoetanol) y se utilizaron en un periodo de 3 a 20 pases.

20 2. Recubrimiento de las placas de cultivo: Se añadieron 100 μl de solución de polilisina a una placa de cultivo celular de 96 pocillos y se incubó a 37 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. La solución se descartó y la placa se lavó dos veces con PBS para su uso posterior.

25 3. Inducción de la diferenciación de THP-1: Las células THP-1 se resuspendieron en una cantidad adecuada de medio completo con 10 ng/ml de PMA para alcanzar una densidad celular de 5×10^{-1} células/ml. La suspensión celular se añadió a una placa de 96 pocillos con 100 μl de suspensión celular por pocillo, y la placa se cultivó durante la noche durante 16 horas en una incubadora de células con CO_2 a 37 $^\circ\text{C}$.

4. Estimulación de THP-1:

a. Se añadió medio de cultivo de THP-1 sin suero con LPS para alcanzar una concentración final de 500 ng/ml, y el resultado se cultivó en una incubadora de células con CO₂ a 37 °C durante 3 h.

5 b. Los compuestos a ensayar se prepararon en soluciones madre con gradientes de concentración de DMSO. Las soluciones resultantes se añadieron a las células, se mezclaron uniformemente y finalmente se diluyeron a 1:1000. La placa de 96 pocillos se cultivó en una incubadora de células con CO₂ a 37 °C durante 1 h.

10 c. Se añadió nigericina a cada pocillo para alcanzar una concentración final de 10 µg/ml, y el medio resultante se cultivó en una incubadora de células con CO₂ a 37 °C durante 30 min.

d. El medio de cultivo resultante de cada pocillo se transfirió a una nueva placa de cultivo, que se centrifugó a 3000 rpm durante 5 min. Posteriormente, el sobrenadante se transfirió a una nueva placa de 96 pocillos.

15 e. Las muestras de sobrenadante del medio de cultivo celular se determinaron utilizando un kit comercial de caspasa-1 glo, y el contenido de caspasa-1 humana activa se determinó según las instrucciones del fabricante.

Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Actividad inhibitoria de los compuestos de la presente divulgación contra NLRP3 en células THP-1

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)
Compuesto 1	16.5
Compuesto 2	18.1
Compuesto 3	32.4
Compuesto 7	1.3
Compuesto 8	1.4
Compuesto 9	9.7
Compuesto 10	19.2
Compuesto 13	23.2
Compuesto 16	8.5

Compuesto 17	17.8
Compuesto 19	3.4
Compuesto 20	0.3
Compuesto 31	13.1
Compuesto 33	14.5
Compuesto 34	18.8
Compuesto 36	2.9
Compuesto 37	29.4
Compuesto 43	21.4
Compuesto 44	6.4
Compuesto 50	6.8
Compuesto 51	14.6
Compuesto 52	12.9
Compuesto 53	5.9
Compuesto 55	23.6
Compuesto 56	7.1
Compuesto 57	17.5
Compuesto 59	32.3
Compuesto 60	32.1
Compuesto 61	6.2
Compuesto 62	20.9
Compuesto 63	7.2
Compuesto 64	14.1
Compuesto 65	31.5
Compuesto 66	13.9
Compuesto 67	5.6

Como se puede ver en los resultados experimentales de la Tabla 2, los compuestos de la presente divulgación mostraron una buena actividad inhibitoria contra el inflamasoma NLRP3.

Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación podrían utilizarse para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el inflamasoma NLRP3.

Ejemplo experimental 2: Protocolo experimental para la farmacocinética de los compuestos en ratones

- 5 1. Tensión del ratón: C57BL/6J.
2. Se formuló un vehículo mixto utilizando dimetilsulfóxido (5%), PEG400 (20%) y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno al 20% (75%). Se pesó y disolvió una cantidad adecuada del compuesto de la presente revelación en dicho vehículo mixto para administración oral e intravenosa.
- 10 3. Tiempos para la toma de muestras de sangre: para la extracción oral: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h tras la administración; para administración intravenosa: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h tras la administración.
4. Método de análisis de muestras: Las muestras a analizar se agitaron en vórtex durante 5 min. Se pipetearon con precisión 10 µL de muestras de plasma de diferentes individuos en tubos
15 de centrífuga de 1,5 mL y, a continuación, se añadió la solución de trabajo del estándar interno (por ejemplo, una solución de tolbutamida en acetonitrilo). El resultado se mezcló uniformemente, se agitó en vórtex durante 5 min y, a continuación, se centrifugó a 12000 rpm durante 5 min. Se pipetearon con precisión 50 µL del sobrenadante en una placa de 96 pocillos, previamente añadida con 150 µL de agua por pocillo. La mezcla resultante se agitó en vórtex, se
20 mezcló uniformemente y, a continuación, se sometió a análisis por LC-MS/MS.
5. Método de procesamiento de datos: Las concentraciones de los compuestos de prueba se obtuvieron mediante Analyst 1.6.3 (AB Sciex). Parámetros como la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación se calcularon con Microsoft Excel (los parámetros generados directamente por Analyst 1.6.3 no requirieron cálculo). Los parámetros
25 farmacocinéticos se calcularon utilizando el NCA en el software WinNonlin Phenoix 8.2 (T_{máx} representaba la mediana).

Ejemplo experimental 3: Protocolo experimental para la inhibición del canal iónico potásico hERG por compuestos

1. Cultivo celular
- 30 1.1 La línea celular HEK-293, que expresa de forma estable el canal iónico de potasio hERG,

se cultivó en medio DMEM con 10 % de suero fetal bovino y 0,8 mg/ml de G418.

1.2 Antes del ensayo de fijación de parche, las células se desprendieron con TrypLE™ Express. Se sembraron 4×10^3 células en un cubreobjetos y se cultivaron en una placa de 24 pocillos.

2. Método de formulación de las soluciones madre de los compuestos de la presente divulgación

Se pesó la masa adecuada del compuesto. El volumen de DMSO necesario se calculó mediante la siguiente ecuación: $\text{volumen de DMSO} = \text{masa real} \times \text{pureza (contenido)} / (\text{peso molecular} \times \text{concentración teórica})$. Se pipeteó el volumen correspondiente de DMSO y, a continuación, el compuesto pesado se disolvió con el DMSO pipeteado.

3. Método de formulación de las soluciones de trabajo de los compuestos de la presente divulgación

La concentración de prueba más alta del compuesto se logró diluyendo directamente la solución madre con líquido extracelular o diluyéndola aún más con DMSO según fuera necesario.

Otras concentraciones se obtuvieron formulando diluciones seriadas de alta a baja concentración con DMSO y luego diluyendo las diluciones con líquido extracelular hasta alcanzar las concentraciones de las soluciones de trabajo.

4. Prueba de fijación de parche

Tras formar una configuración de célula completa, el voltaje de la membrana celular se fijó a -80 mV. El voltaje de fijación se despolarizó de -80 mV a -50 mV durante 0,5 s (para detectar la corriente de fuga), luego se incrementó a 30 mV durante 2,5 s y regresó rápidamente a -50 mV durante 4 s, para obtener la corriente de cola del canal hERG. Los datos se recopilaron repetidamente cada 10 s para observar el efecto de los compuestos en la corriente de cola hERG. La estimulación a -50 mV durante 0,5 s se utilizó para detectar la corriente de fuga. Los datos experimentales se recopilaron mediante un amplificador EPC 10 (HEKA) y se almacenaron en el software PatchMaster (HEKA).

5. Análisis de datos

El cálculo de IC_{50} y el ajuste de la curva se realizaron con el software GraphPad Prism. Las descripciones anteriores son solo ejemplos preferentes de la presente divulgación y no pretenden limitarla. Cualquier modificación, sustitución equivalente, mejora o similar realizada

dentro del espíritu y los principios de la presente divulgación se incluirá dentro del alcance de protección de la misma.