

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 4 363 406

a nome: Astrazeneca AB

a: 151 85 Södertälje - SVEZIA

dal titolo: Inibitori dell'inflammasoma NLRP3.

DESCRIZIONE

Campo

In questa specificazione vengono descritti composti (che includono i sali di essi) che sono inibitori dell'inflammasoma NLRP3, gli usi di tali composti e le composizioni contenenti tali composti.

Sfondo

L'inflammasoma NLRP3 è un complesso multiproteico consistente nella proteina 3 contenente il dominio della piridina della famiglia NLR (NLRP3), dominio PYD e CARD (ASC, noto anche come PYCARD) e caspasi 1 (CASP1), ed è una via di rivelazione di stress che porta a una risposta infiammatoria (Swanson KV et al. Nat Rev Immunol. ago. 2019; 19(8):477-489). Quando attivate, queste tre proteine si condensano in un grande complesso multiproteico; un granello.

La proteina NLRP3 consiste in tre domini, PYD, NACHT e LRR (Sharif H et al. Nature. giu. 2019; 570(7761):338-343). Si ritiene che il dominio PYD amminotermine sia importante nel legame di NLRP3 al dominio PYD dell'ASC, il dominio NACHT ha un'attività ATPasi che si suggerisce regoli l'oligomerizzazione,

potenzialmente attraverso il cambiamento conformazionale del dominio LRR, e si considera che il dominio LRR induca l'autoinibizione ripiegandosi sul dominio NACHT. L'attività della proteina NLRP3 è inoltre regolata da una moltitudine di modifiche post-traduzionali, che includono fosforilazioni e ubiquitinilazioni.

È stato mostrato che una moltitudine di fattori di stress cellulare, come i motivi molecolari associati ai patogeni (PAMP), i segnali di pericolo endogeni (DAMP) e gli irritanti ambientali portano alla condensazione dell'inflammasoma in un granello. Si considera che l'attivazione dell'inflammasoma richieda due passi (McKee CM et al. *J Leukoc Biol.* sett. 2020; 108(3):937-952). Il passo di priming iniziale serve ad aumentare i livelli dei componenti dell'inflammasoma e può essere iniziato, per esempio, dal lipopolisaccaride (LPS, un comune PAMP). L'LPS viene rilevato attraverso i recettori Toll-like, dando come risultato la trascrizione di NLRP3 e IL1B guidata da NF-κB. Un insulto secondario inizia una rapida oligomerizzazione dei componenti dell'inflammasoma in un granello, producendo la caspasi 1 attivata.

In aggiunta a questo processo in due passi, è stato dimostrato che un'induzione molto elevata della trascrizione di NLRP3 guida l'attivazione dell'inflammasoma in un singolo passo, tipicamente attraverso un'esposizione prolungata a LPS.

Gli effetti a valle di un inflammasoma NLRP3 attivato vengono inoltre ampliati attraverso la scissione mediata da caspasi-1 e perciò l'attivazione della gasdermina D. Quando attivata, la gasdermina D forma un grande poro che porta a una forma regolata di morte cellulare litica chiamata piroptosi (Kovacs SB et al. *Trends Cell Biol.* sett. 2017; 27(9):673-684). In effetti, la piroptosi amplifica l'infiammazione attraverso il rilascio di contenuti cellulari, portando successivamente al reclutamento e all'afflusso di cellule immunitarie aggiuntive.

È probabile che una conduzione disregolata dell'inflammasoma, persino a bassi livelli per svariati anni, possa portare a danno tissutale e malattia cronica. Ciò è comprovato per le sindromi periodiche associate alla criopirina 1, 2 e 3 dove sono state identificate lesioni genetiche causative in NLRP3 (Kacar M et al. *Rheumatology (Oxford)*. 1 nov. 2019; 58(Suppl 6):vi31-vi43).

L'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 è stata collegata a molteplici indicazioni (come disaminato nel presente contesto), spesso con presenza o attività dimostrata nel tessuto interessato e l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 risolve pertanto l'infiammazione sfavorevole.

L'inflammasoma NLRP3 può modulare sia l'insufficienza renale acuta (AKI) sia la malattia renale cronica (CKD); i topi carenti di componenti dell'inflammasoma NLRP3 e dei suoi mediatori a valle possono essere protetti dall'insufficienza renale nei modelli sperimentali sia di AKI sia di CKD (Hutton HL et al. *Nephrology*. 2016 21(9):736-744). L'infiammazione gioca un ruolo chiave nella patogenesi di AKI; dopo un iniziale attacco ischemico, settico o nefrotossico, il rilascio di citochine e chemiochine infiammatorie da parte delle cellule endoteliali renali e dell'epitelio tubulare può dare come risultato il reclutamento dei leucociti e la successiva insufficienza renale. Il ruolo dell'inflammasoma in questo processo è evidente sia negli studi sui biomarcatori sia nei modelli sperimentali di AKI (Andersen K et al. *Kidney Int*. Nov. 2014; 86(5):965-78). Prove crescenti da studi clinici e sperimentali indicano che l'infiammazione renale sia sistemica sia locale ha un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione della malattia renale diabetica (DKD) (Tang SCW et al. *Nat Rev Nephrol*. apr. 2020; 16(4):206-222). Nello specifico, l'inflammasoma NLRP3 collega la rivelazione di stress metabolico nel rene diabetico all'attivazione di cascate pro-infiammatorie tramite l'induzione di

IL-1 β e IL-18 che porta a lesione cronica e declino funzionale renale in CKD/DKD (Shahzad K et al. J Am Soc Nephrol. ago. 2016; 27(8):2270-5).

Studi hanno implicato l'inflammasoma NLRP3 nelle malattie cardiovascolari (An N et al. Front Immunol. 10 lug. 2019; 10:1592). La relazione tra l'inflammasoma NLRP3 e la cardiopatia aterosclerotica coronarica attraverso cristalli di colesterolo/glutammato monosodico e fattori a valle e lesione vascolare è ben descritta (Jin Y et al. J Am Heart Assoc. 18 giu. 2019; 8(12):e012219). In aggiunta, l'inflammasoma NLRP3 può essere implicato anche nel meccanismo patologico delle cardiomiopatie, che includono infarto del miocardio (IM), rimodellamento cardiaco e ipertrofia cardiaca (An N et al. Front Immunol. 10 lug. 2019; 10:1592).

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è definita come un accumulo eccessivo di grasso nel fegato (fegato grasso) maggiore del 5%, indotto da cause diverse dall'assunzione di alcol. La steatosi epatica progredisce in steatoepatite non alcolica (NASH) con o senza fibrosi in una percentuale variabile di individui, portando infine a cirrosi epatica, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare negli individui predisposti (Friedman et al Nat Med. lug. 2018; 24(7):908-922). L'infiammazione, che include l'inflammasoma NLRP3, contribuisce alla patogenesi della maggior parte delle malattie epatiche acute e croniche, che includono NAFLD, NASH, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), lesione da ischemia-riperfusione e lesione epatica indotta da paracetamolo (Szabo et al Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12:387-400). I livelli di NLRP3 epatico e di mRNA bersaglio a valle sono aumentati nella NASH e sono correlati ai livelli di espressione del collagene nel fegato negli esseri umani. In aggiunta, l'attivazione inducibile di NLRP3 aumenta la fibrosi epatica nei topi e i topi knock-out di NLRP3 sono protetti dalla NASH

indotta sperimentalmente, che include l'infiammazione epatica e la fibrosi (Wree et al J Mol Med, 2014, DOI: 10.1007/s00109-014-1170-1). L'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 usando un inibitore a piccole molecole (MCC950) riduce l'infiammazione e la fibrosi epatica nei modelli sperimentali di NASH dove i topi sono stati alimentati con una dieta ricca di grassi o con una dieta carente di metionina e colina (Mridha et al Journal of Hepatology, 2017, DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022). Dunque, l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 può proteggere dalle malattie epatiche, che includono NAFLD e NASH.

Svariate mutazioni di sovrattivazione in NLRP3 sono state collegate a disturbi autoinfiammatori che portano a un rilascio inappropriato di citochine infiammatorie, che includono IL-1 β , e a sintomi infiammatori. Le sindromi periodiche associate alla criopirina, CAPS, includono sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) o malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) (Booshehri ML et al. J Clin Immunol. apr. 2019; 39(3):277-286).

L'inflammasoma NLRP3 è stato indicato anche nella gotta e nella pseudogotta dal momento che l'urato monosodico (MSU) e il pirofosfato di calcio diidrato (CPPD), entrambi cristalli che si trovano nella gotta, sono attivatori dell'inflammasoma NLRP3 (Martinon F et al. Nature 440: 237-241, 2006). Nella sarcoidosi, l'inflammasoma NLRP3 è stato identificato come una delle vie cellulari chiave (Riteau N et al. Eur Respir J. 2020; 55(3):2000149) e un'attività aumentata è stata dimostrata nei polmoni dei pazienti affetti da sarcoidosi.

Le prove suggeriscono che gli inflammasomi svolgono un ruolo nelle malattie autoimmuni e l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 può avere un effetto positivo nell'artrite reumatoide (AR), nella sclerosi multipla (SM), nella malattia di

Addison, nella celiachia, nel lupus eritematoso sistemico (LES) e nella vitiligine (Shaw PJ et al. Trends Mol Med. feb. 2011; 17(2):57-64).

Nelle malattie infiammatorie della pelle, l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 è stata dimostrata nell'acne vulgaris (Li ZJ et al. J Invest Dermatol. nov. 2014; 134(11):2747-2756) e idrosadenite suppurativa (Kelly G et al. Br J Dermatol. dic. 2015; 173(6):1431-9).

Le prove emergenti suggeriscono che l'attivazione persistente di NLRP3 può essere coinvolta nella progressione di svariate malattie polmonari croniche, che includono fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma (De Nardo D. et al. Am J Pathol. gen. 2014; 184(1):42-54).

Nella malattia infiammatoria dell'intestino (IBD) ci sono prove che mostrano che l'IL-1 β e l'IL-18 guidate dall'inflammasoma svolgono un ruolo nella patologia IBD e che gli inibitori dell'inflammasoma NLRP3 possono essere efficaci nella colite ulcerosa (CU) e nel morbo di Crohn. (Zhen Y et al. Front Immunol. 28 feb. 2019; 10:276).

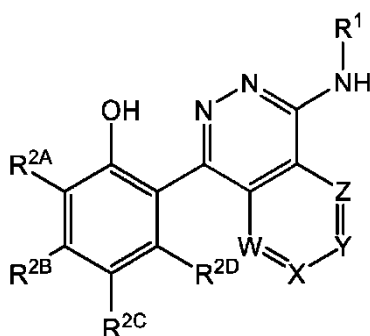
Di conseguenza, gli inibitori dell'inflammasoma NLRP3 possono essere utili nel trattamento delle malattie e delle condizioni descritte nel presente contesto, che sono collegate all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3. Tuttavia, ad oggi, nessun inibitore sintetico a piccole molecole dell'inflammasoma NLRP3 è stato approvato per uso medico.

Gli inibitori a piccole molecole dell'inflammasoma NLRP3 sono stati precedentemente disaminati, per esempio, in WO2020/234715 A1, ma, nonostante quanto precede, continua a esistere la necessità di ulteriori composti che siano inibitori dell'inflammasoma NLRP3, il che può rendere i composti particolarmente

promettenti per lo sviluppo come agenti terapeutici. I composti divulgati nel presente contesto possono anche presentare una inibizione migliorata (in vitro e in vivo) dell'inflammasoma NLRP3 in confronto ad altri inibitori dell'inflammasoma NLRP3 noti. I composti divulgati nel presente contesto possono anche presentare profili tossicologici favorevoli (per esempio, ridotta inibizione dell'hERG), profili farmacocinetici favorevoli e/o proprietà fisiche vantaggiose (per esempio, maggiore solubilità in acqua) in confronto ad altri inibitori dell'inflammasoma NLRP3 noti. Pertanto, tale/i composto/i può/possono essere particolarmente utile/i nel trattamento di stati patologici in cui l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 è di beneficio.

Sommario

L'invenzione riguarda un composto di Formula (I):



Formula (I)

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui

R¹ è selezionato tra



ciascun R^3 è indipendentemente selezionato tra -H e alchile $-C_{1-3}$;

R^4 è selezionato tra -H e alchile $-C_{1-3}$;

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra -H, -F, -Cl, alchile $-C_{1-3}$ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, $-OCF_3$, e $-SO_2Me$;

W, X, Y e Z sono ciascuno indipendentemente selezionati tra CR^5 e N; zero o uno tra W, X, Y e Z sono N, e il resto di W, X, Y e Z sono CR^5 ;

ciascun R^5 è indipendentemente selezionato tra -H, -Me e -F.

Questa specificazione descrive anche, in parte, una composizione farmaceutica che comprende un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Questa specificazione descrive anche, in parte, un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso in terapia.

Questa specificazione descrive anche, in parte, un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso nel trattamento di un

soggetto con una malattia o condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3.

Questa specificazione descrive anche, in parte, un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione selezionata tra malattie renali, malattie cardiovascolari, malattie epatiche, malattie infiammatorie, malattie infiammatorie della pelle, malattie infiammatorie dell'intestino, malattie autoimmuni e malattie respiratorie.

Questa specificazione descrive anche, in parte, l'uso di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso, nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia o condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3.

Questa specificazione descrive anche, in parte, l'uso di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso, nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia o condizione selezionata tra malattie renali, malattie cardiovascolari, malattie epatiche, malattie infiammatorie, malattie infiammatorie della pelle, malattie infiammatorie dell'intestino, malattie autoimmuni e malattie respiratorie.

Questa specificazione descrive anche, in parte, un metodo per trattare una malattia o una condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3, in un soggetto che necessita di tale trattamento, che comprende somministrare a detto soggetto una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

Questa specificazione descrive anche, in parte, un metodo per trattare una malattia o una condizione selezionata tra malattie renali, malattie

cardiovascolari, malattie epatiche, malattie infiammatorie, malattie infiammatorie della pelle, malattie infiammatorie dell'intestino, malattie autoimmuni e malattie respiratorie, in un soggetto che necessita di tale trattamento, che comprende somministrare a detto soggetto una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

Ulteriori aspetti della divulgazione risultano evidenti a un esperto dell'arte dalla lettura di questa specificazione.

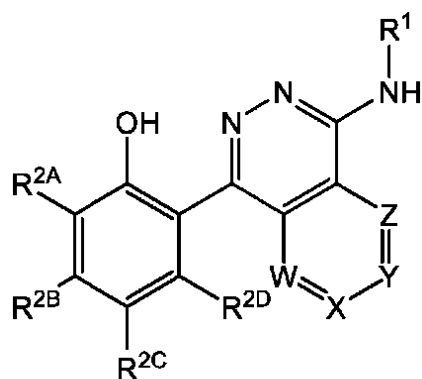
Descrizione delle forme di realizzazione illustrative

L'invenzione è definita nelle rivendicazioni allegate. Le forme di realizzazione non inglobate dalle rivendicazioni sono fornite per scopi di riferimento.

Qualsiasi riferimento nella descrizione ai metodi di trattamento si riferisce ai composti, alle composizioni farmaceutiche e ai medicinali della presente invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento del corpo umano (o animale) mediante terapia.

Molte forme di realizzazione sono dettagliate in tutta la specificazione e sono evidenti al lettore esperto dell'arte. La specificazione non deve essere interpretata come limitata a nessuna particolare forma di realizzazione descritta nel presente contesto.

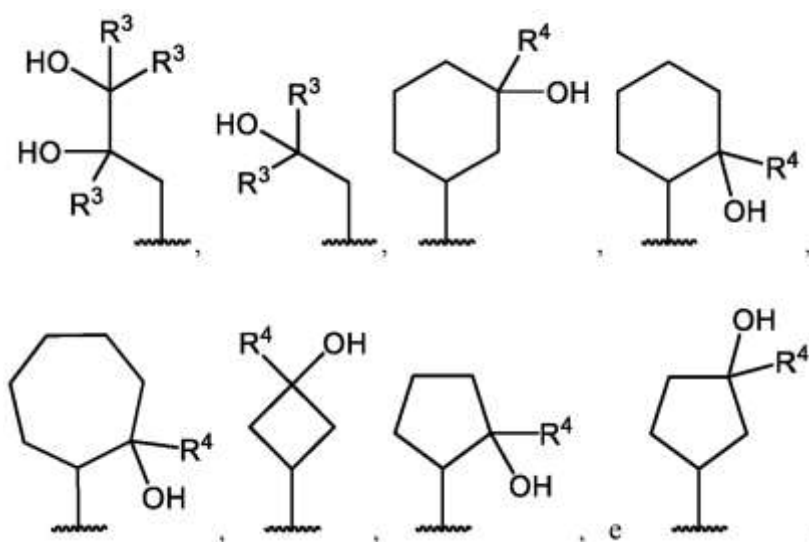
In una forma di realizzazione, è fornito un composto di Formula (I):



Formula (I)

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui

R¹ è selezionato tra



ciascun R³ è indipendentemente selezionato tra -H e alchile -C₁₋₃;

R⁴ è selezionato tra -H e alchile -C₁₋₃;

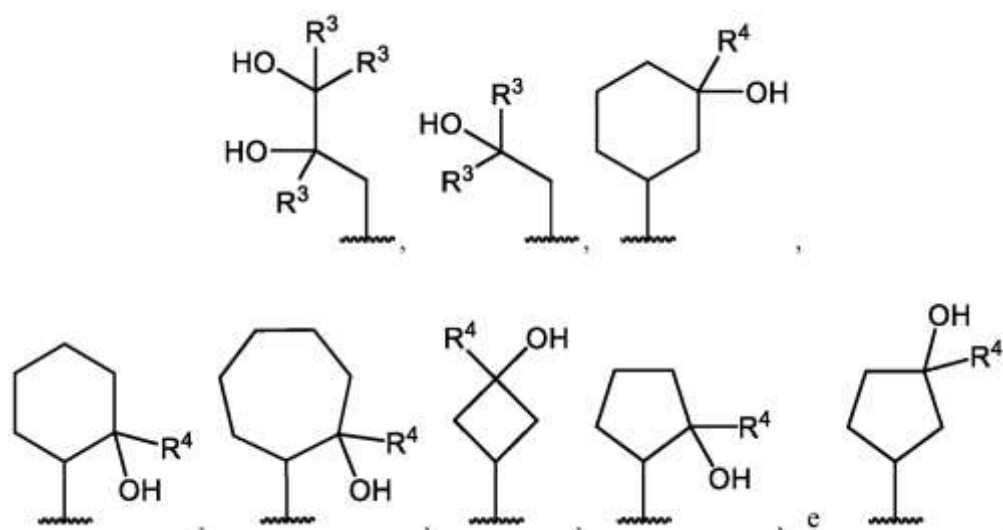
R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra -H, -F, -Cl, alchile -C₁₋₃ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, -OCF₃, e -SO₂Me;

W, X, Y e Z sono ciascuno indipendentemente selezionati tra CR⁵ e N; zero o uno tra W, X, Y e Z sono N, e il resto di W, X, Y e Z sono CR⁵;

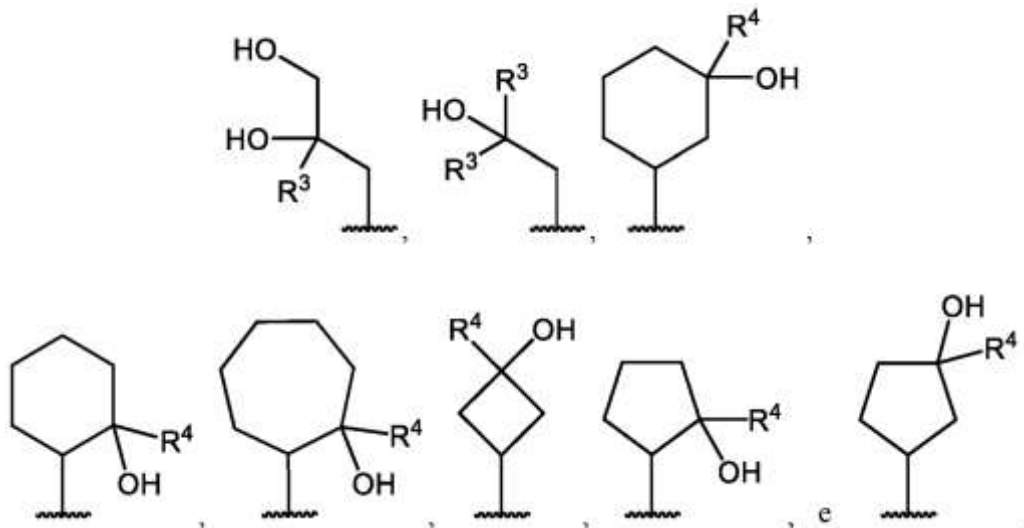
ciascun R⁵ è indipendentemente selezionato tra -H, -Me e -F.

Le seguenti forme di realizzazione dei raggruppamenti R¹, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R³, R⁴, R⁵, W, X, Y, Z possono essere applicate, da sole o in combinazione, alle descrizioni dei composti di Formula (I) forniti nel presente contesto.

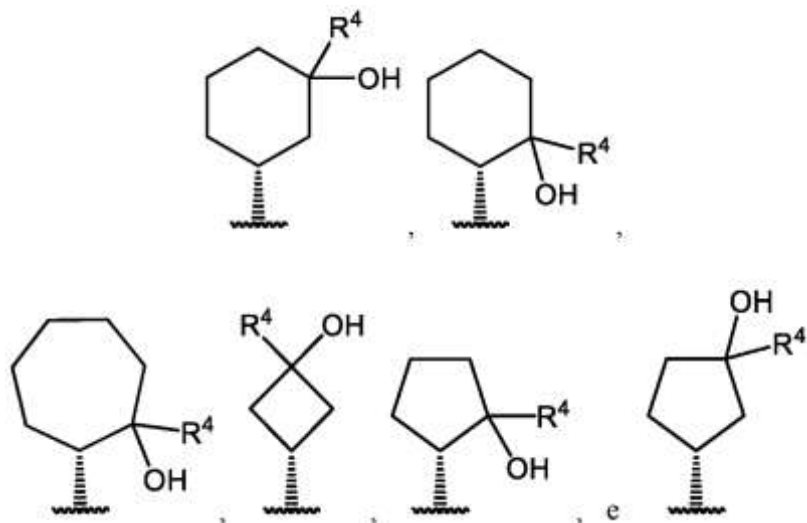
In una forma di realizzazione, R¹ è selezionato tra



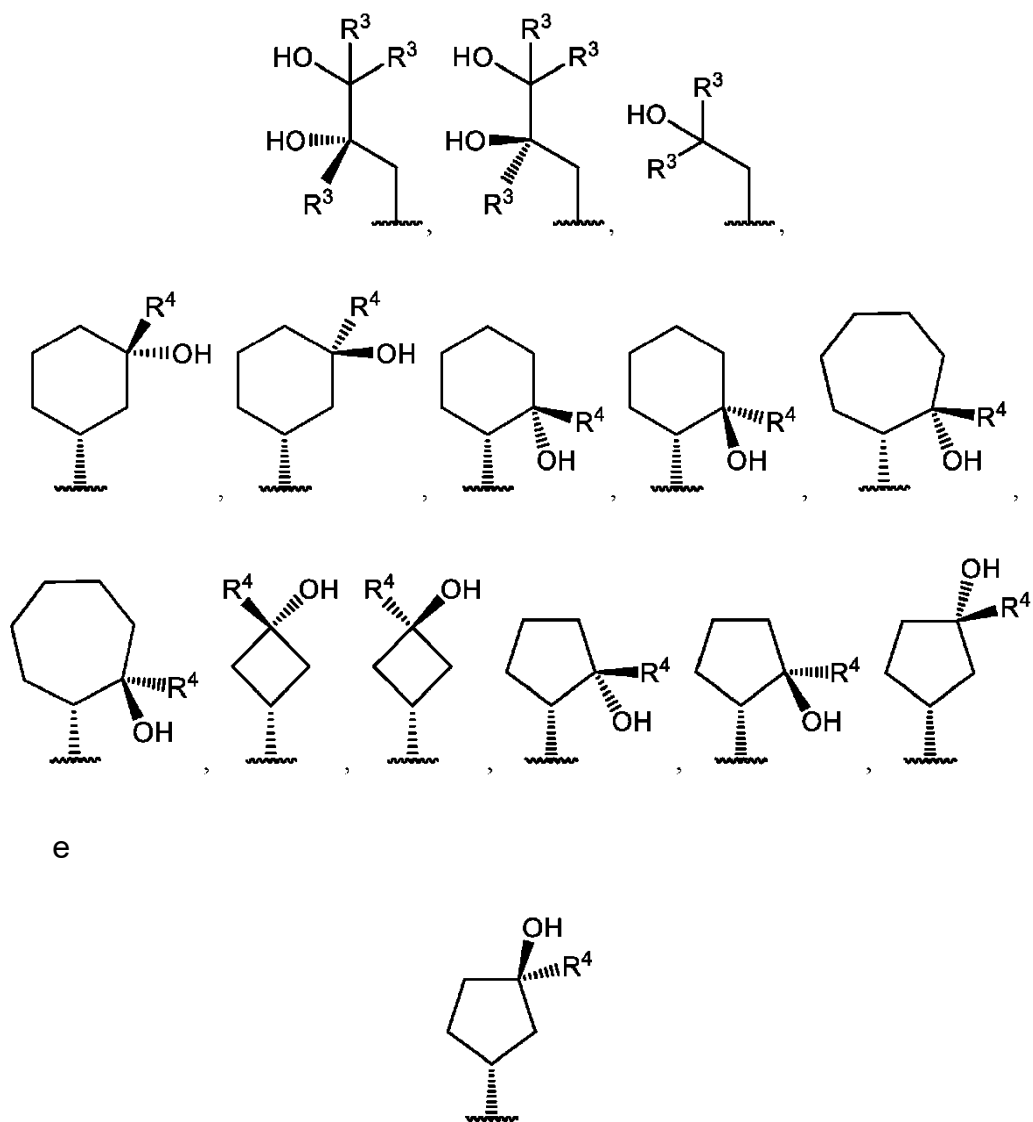
In una forma di realizzazione, R¹ è selezionato tra



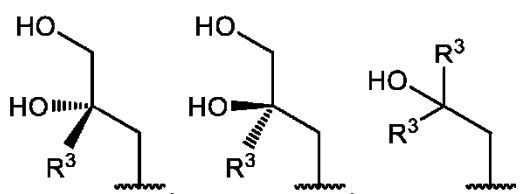
In una forma di realizzazione, R¹ è selezionato tra

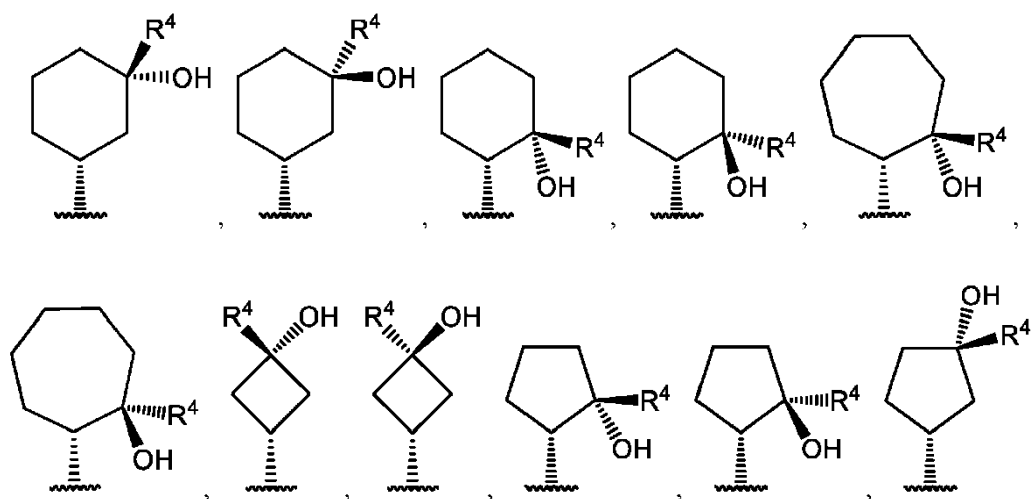


In una forma di realizzazione, R¹ è selezionato tra

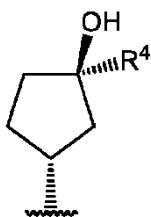


In una forma di realizzazione, R¹ è selezionato tra

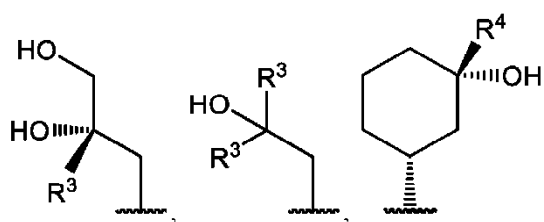




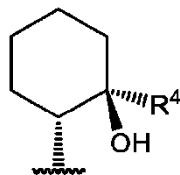
e



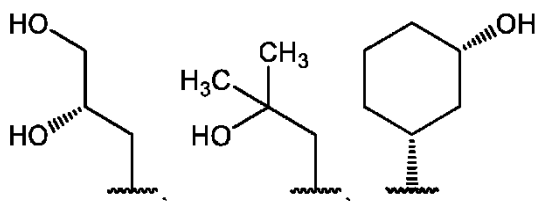
In una forma di realizzazione, R^1 è selezionato tra



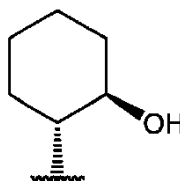
e



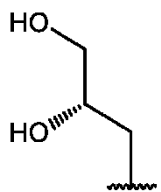
In una forma di realizzazione, R^1 è selezionato tra



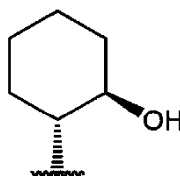
e



In una forma di realizzazione, R^1 è



In una forma di realizzazione, R^1 è



In una forma di realizzazione, ciascun R^3 è indipendentemente selezionato tra -H e alchile $-C_{1-3}$.

In una forma di realizzazione, ciascun R^3 è indipendentemente selezionato tra -H e -Me.

In una forma di realizzazione, ciascun R^3 è -H.

In una forma di realizzazione, ciascun R^3 è -Me.

In una forma di realizzazione, R^4 è selezionato tra -H e alchile $-C_{1-3}$.

In una forma di realizzazione, R^4 è selezionato tra -H e -Me.

In una forma di realizzazione, R^4 è -H.

In una forma di realizzazione, R^4 è -Me.

In una forma di realizzazione, R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra -H, -F, -Cl, alchile $-C_{1-3}$ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, $-OCF_3$, e $-SO_2Me$.

In una forma di realizzazione, R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra -H, -F, -Cl, -Me, -Et, -n-Pr, -i-Pr, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, ciclopropile, $-OCF_3$, e $-SO_2Me$.

In una forma di realizzazione, R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra -H, -F, -Cl, -Me, -Et, ciclopropile, $-CF_3$, $-OCF_3$, e $-SO_2Me$.

In una forma di realizzazione, due, tre o quattro di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono -H, e il resto di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} non sono -H.

In una forma di realizzazione, due o tre di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono -H, e il resto di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} non sono -H.

In una forma di realizzazione, due di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono -H e due di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} non sono -H.

In una forma di realizzazione, tre di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono -H, e uno di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} non è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è selezionato tra -H, -F, -Cl, alchile -C₁₋₃ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è selezionato tra -H, -F, -Cl, -Me, -Et, ciclopropile, -CF₃, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è selezionato tra -H e -F.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -Cl, alchile -C₁₋₃ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -Cl, -Me, -Et, ciclopropile, -CF₃, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -CF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è selezionato tra -F, -CF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2B} non è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è -F.

In una forma di realizzazione, R^{2B} è -CF₃.

In una forma di realizzazione R^2 è -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2C} è selezionato tra -H, -F, -Cl, alchile -C₁₋₃ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2C} è selezionato tra -H, -F, -Cl, -Me, -Et, ciclopropile, -CF₃, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2C} è selezionato tra -H e -F.

In una forma di realizzazione, R^{2C} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2D} è selezionato tra -H, -F, -Cl, alchile -C₁₋₃ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2D} è selezionato tra -H, -F, -Cl, -Me, -Et, ciclopropile, -CF₃, -OCF₃, e -SO₂Me.

In una forma di realizzazione, R^{2D} è selezionato tra -H e -F.

In una forma di realizzazione, R^{2D} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2D} è -F.

In una forma di realizzazione, R^{2A} e R^{2C} sono -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H, R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -CF₃, e -SO₂Me, R^{2C} è -H e R^{2D} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H, R^{2B} è selezionato tra -F, -CF₃, e -SO₂Me, R^{2C} è -H e R^{2D} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H, R^{2B} è -F, R^{2C} è -H e R^{2D} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H, R^{2B} è -CF₃, R^{2C} è -H e R^{2D} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H, R^{2B} è -SO₂Me, R^{2C} è -H e R^{2D} è -H.

In una forma di realizzazione, R^{2A} è -H, R^{2B} è selezionato tra -H o -Cl, R^{2C} è -H e R^{2D} è -F.

In una forma di realizzazione, W, X, Y e Z sono ciascuno indipendentemente selezionati tra CR⁵ e N; zero o uno di W, X, Y e Z sono N, e il resto di W, X, Y e Z sono CR⁵.

In una forma di realizzazione, W, X e Z sono ciascuno CR⁵; e Y è CR⁵ o N.

In una forma di realizzazione, W, X, Y e Z sono ciascuno CR⁵.

In una forma di realizzazione, W, X e Z sono ciascuno CR⁵ e Y è N.

In una forma di realizzazione, uno tra W, X, Y e Z è CR⁵; zero o uno tra W, X, Y e Z è N; e il resto di W, X, Y e Z sono CH.

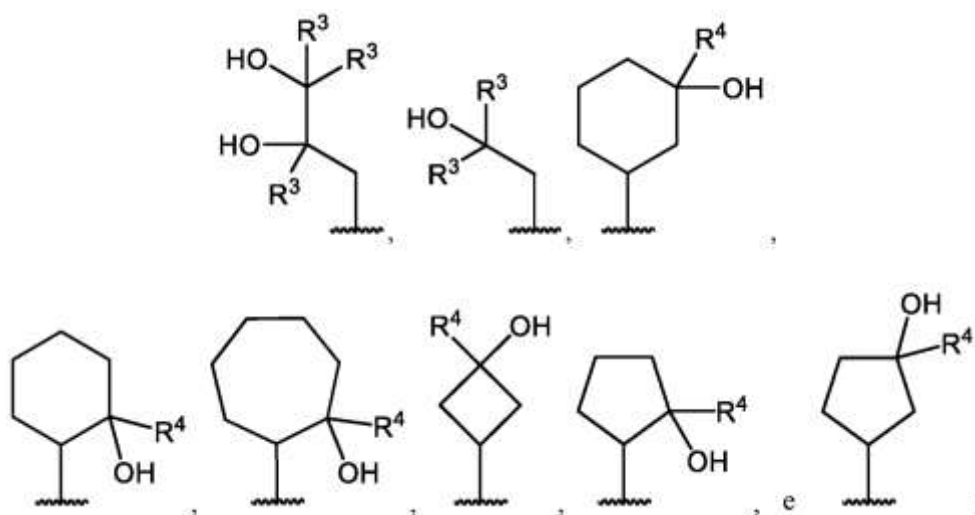
In una forma di realizzazione, ciascun R⁵ è indipendentemente selezionato tra -H, -Me e -F.

In una forma di realizzazione, ciascun R^5 è -H.

In una forma di realizzazione, W, X, Y e Z sono ciascuno CH.

In una forma di realizzazione, W, X e Z sono ciascuno CH e Y è N.

In una forma di realizzazione, R^1 è selezionato tra



ciascun R^3 è indipendentemente selezionato tra -H e -Me,
facoltativamente ciascun R^3 è -H;

R^4 è selezionato tra -H e -Me: facoltativamente R^4 è -H;

R^{2A} e R^{2C} sono ciascuno -H;

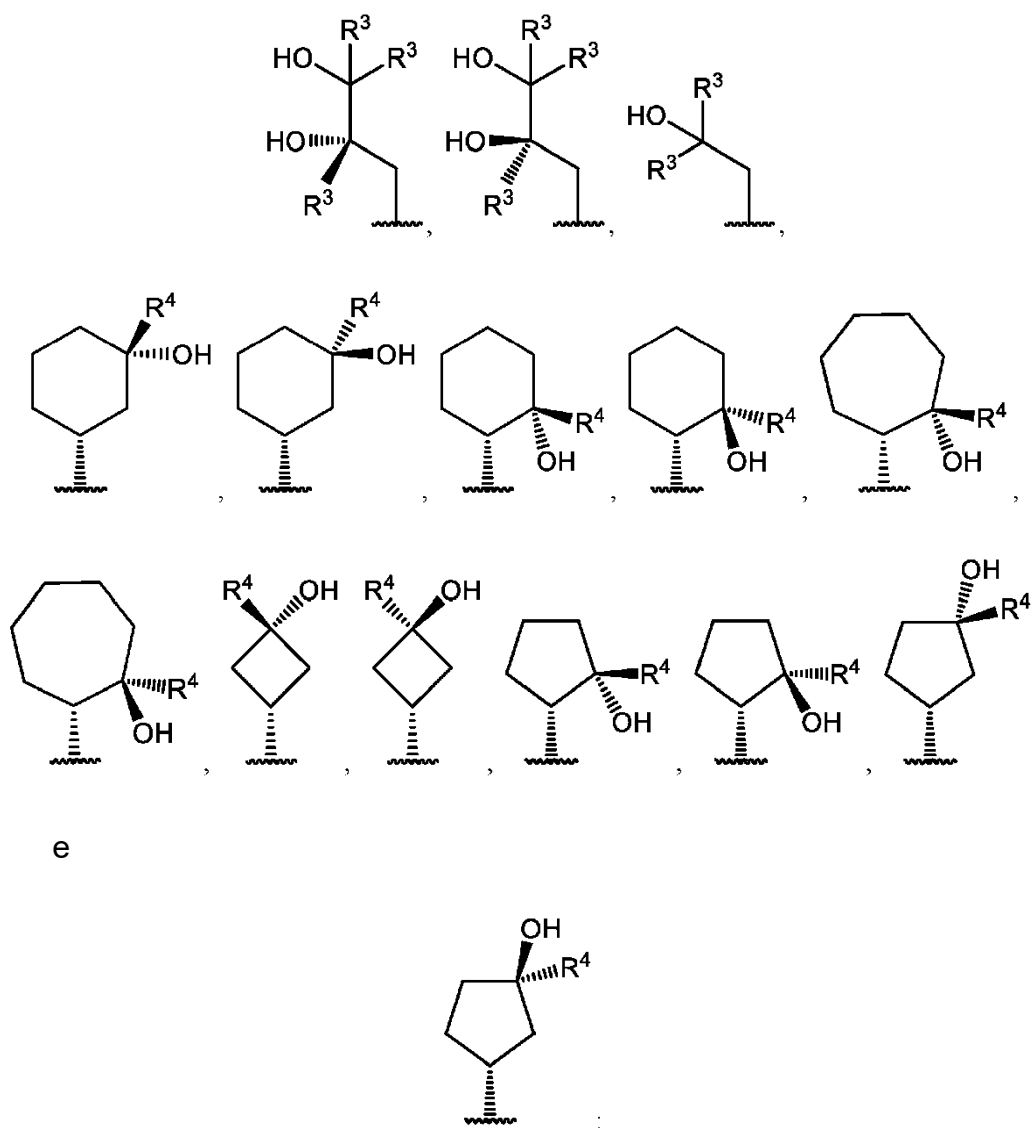
R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -CF₃, e -SO₂Me; facoltativamente R^{2B} è -CF₃;

R^{2D} è selezionato tra -H e -F; facoltativamente R^{2D} è -H;

uno tra W, X, Y e Z è CR⁵; zero o uno tra W, X, Y e Z è N; e il resto di W, X, Y e Z sono CH;

R⁵ è selezionato tra -H, -Me e -F.

In una forma di realizzazione, R¹ è selezionato tra



e

ciascun R^3 è indipendentemente selezionato tra -H e -Me,
facoltativamente ciascun R^3 è -H;

R^4 è selezionato tra -H e -Me: facoltativamente R^4 è -H;

R^{2A} e R^{2C} sono ciascuno -H;

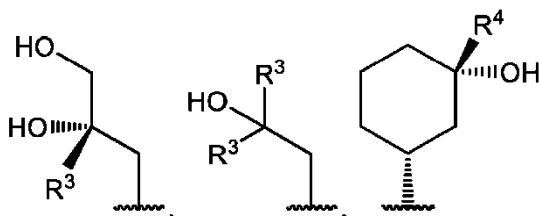
R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -CF₃, e -SO₂Me; facoltativamente R^{2B} è -CF₃;

R^{2D} è selezionato tra -H e -F; facoltativamente R^{2D} è -H;

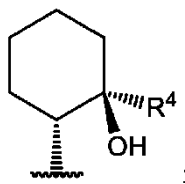
uno tra W, X, Y e Z è CR⁵; zero o uno tra W, X, Y e Z è N; e il resto di W,
X, Y e Z sono CH;

R^5 è selezionato tra -H, -Me e -F.

In una forma di realizzazione, R^1 è selezionato tra



e



ciascun R^3 è indipendentemente selezionato tra -H e -Me,
facoltativamente ciascun R^3 è -H;

R^4 è selezionato tra -H e -Me: facoltativamente R^4 è -H;

R^{2A} e R^{2C} sono ciascuno -H;

R^{2B} è selezionato tra -H, -F, $-CF_3$, e $-SO_2Me$; facoltativamente R^{2B} è $-CF_3$;

R^{2D} è selezionato tra -H e -F; facoltativamente R^{2D} è -H;

W, X e Z sono ciascuno CH; e Y è CH o N.

In una forma di realizzazione, è fornito un composto selezionato tra:

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(4-cloro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-
1,2-diolo;

3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-cloro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-idrossi-4-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

2-[4-[[3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-metilsolfonil-fenolo;

2-[4-[[2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]cicloeptanolo;

2-(4-((3-idrossicicloesil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-((3-idrossiciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)fenolo;

2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[3-idrossi-3-metil-ciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[1-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenolo;

5-etil-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-ciclopropil-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

2-[4-[[3-idrossi-3-metil-cicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometossi)fenolo;

3-fluoro-2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-cloro-2-fluoro-6-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

4,5-difluoro-2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3,5-difluoro-2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-fluoro-2-(4-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[3-idrossiciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

5-fluoro-2-(4-((3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-((3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo;

2-[8-[[3-idrossicicloesil]ammino]pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-(8-((3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)fenolo;

2-[8-[[3-idrossicicloesil]ammino]-2-metil-pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo; e

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]-2-metil-propan-1,2-diolo; o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione, è fornito un composto selezionato tra:

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo,

(2S)-3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4-cloro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4-cloro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo,

(2S)-3-[[4-(2-cloro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-cloro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-idrossi-4-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-idrossi-4-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

2-[4-[[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-metilsolfonil-fenolo;
2-[4-[[(1S,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-metilsolfonil-fenolo;
2-[4-[[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-metilsolfonil-fenolo;
2-[4-[[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-metilsolfonil-fenolo;
2-[4-[[(1R,2S)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1R,2R)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1S,2R)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1S,2S)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;
2-[4-[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

(1R,2R)-2-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]cicloeptanolo;

(1S,2S)-2-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]cicloeptanolo;

(1R,2S)-2-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]cicloeptanolo;

(1S,2R)-2-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]cicloeptanolo;

2-(4-(((1R,3R)-3-idrossicicloesil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1S,3S)-3-idrossicicloesil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1R,3R)-3-idrossiciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1S,3S)-3-idrossiciclobutil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)fenolo;

2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metil-ciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1R,3S)-3-idrossi-3-metil-ciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metil-ciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1S,3R)-3-idrossi-3-metil-ciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[1-(((1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[1-[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[1-[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[1-[[(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-2-[4-[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

2-[4-[[[(1R,3 S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[1R,3 S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenolo;

5-etil-2-[4-[[1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-etil-2-[4-[[1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-etil-2-[4-[[1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-etil-2-[4-[[1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-ciclopropil-2-[4-[[1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-ciclopropil-2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-ciclopropil-2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-ciclopropil-2-[4-[[[(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1S,3 S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

2-(4-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1S,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1S,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metil-cicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1R,3S)-3-idrossi-3-metil-cicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1S,3R)-3-idrossi-3-metil-cicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metil-cicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometossi)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-cloro-2-fluoro-6-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-cloro-2-fluoro-6-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

4,5-difluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

4,5-difluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-cloro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3,5-difluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3,5-difluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-cloro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

3-fluoro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo,

3-fluoro-2-(4-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo,

3-fluoro-2-(1-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

2-[4-[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1S,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1S,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1S,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

(2S)-3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo;

2-[8-[[1-(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[8-[[1-(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[8-[[1-(1R,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[8-[[1-(1S,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-(8-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)fenolo;

3-fluoro-2-(8-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)fenolo;

2-[8-(((1R,3S)-3-idrossicicloesil)ammino)-2-metil-pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[8-(((1S,3R)-3-idrossicicloesil)ammino)-2-metil-pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[8-(((1R,3R)-3-idrossicicloesil)ammino)-2-metil-pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

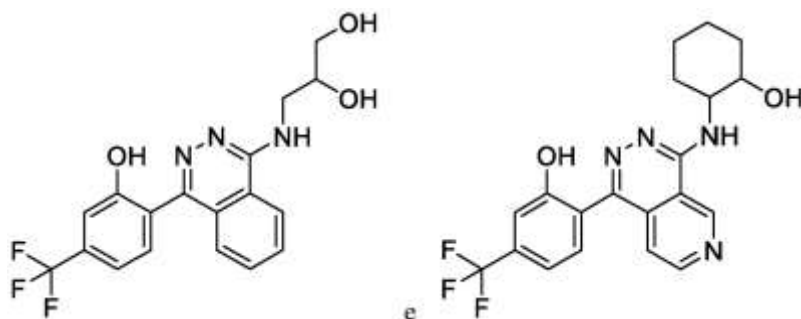
2-[8-(((1S,3S)-3-idrossicicloesil)ammino)-2-metil-pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

(S)-3-((4-(2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)ammino)-2-metilpropan-1,2-diolo; e

(R)-3-((4-(2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)ammino)-2-metilpropan-1,2-diolo;

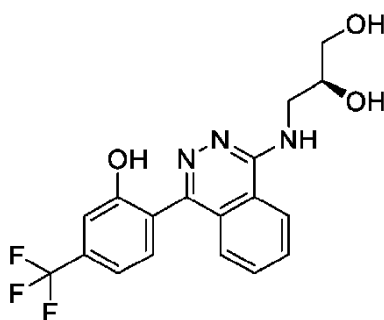
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione, è fornito un composto selezionato tra:



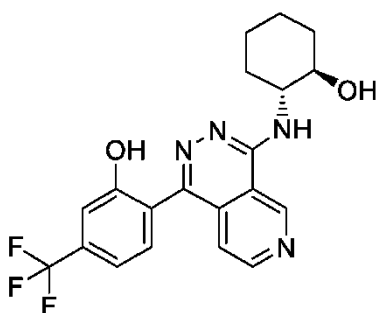
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione, è fornito un composto che è:



o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione, è fornito un composto che è:



o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

I termini non specificamente definiti nel presente contesto devono essere intesi avere il significato che è loro attribuito da un esperto dell'arte alla luce della divulgazione e del contesto. Tuttavia, come usati nella specificazione, salvo specificato il contrario, i seguenti termini hanno il significato indicato e vengono rispettate le seguenti convenzioni. Nei gruppi definiti nel seguito, il numero degli atomi di carbonio è spesso specificato dopo il gruppo, per esempio, alchile C₁₋₃ significa un gruppo alchile o radicale avente da 1 a 3 atomi di carbonio.

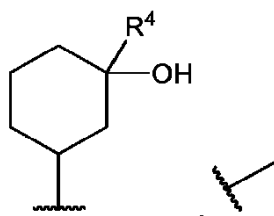
"Alchile" significa un gruppo idrocarburico alifatico saturo, ramificato o a catena lineare, avente il numero specificato di atomi di carbonio. Per esempio, alchile C₁₋₃ significa un gruppo avente 1-3 atomi di carbonio in una sistemazione lineare o ramificata, come -CH₂CH₂CH₃ o -CH(CH₃)₂.

"Alogeno" significa un radicale fluoro (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o iodio (iodio).

I nomi chimici dei composti descritti in questa specificazione sono stati generati usando ChemDraw[®] Professional versione 19.0.0.22 di PerkinElmer[®] o Biovia Draw 2020 EE. L'esperto comprende che software di denominazione chimica diversi possono generare nomi chimici diversi per un particolare composto. Nel caso in cui un composto descritto nel presente contesto sia raffigurato sotto forma di nome chimico e come formula, in caso di qualsiasi discrepanza prevale la formula.

Nei sostituenti come -OH e -CN, "-" indica il punto di attacco del sostituente al resto della molecola.

In frammenti come



designa il punto di attacco del frammento al resto della molecola.

L'espressione "farmaceuticamente accettabile" viene usata per specificare che un oggetto (per esempio un sale, una forma di dosaggio o un eccipiente) è idoneo per l'uso in pazienti. Un elenco esemplificativo di sali farmaceuticamente accettabili può essere trovato nell'*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl e C. G. Wermuth, editori, Weinheim/Zurigo:Wiley-YCH/VHCA, 2002. Un sale farmaceuticamente accettabile idoneo di un composto di Formula (I) è, per esempio, un sale di addizione acida o un sale di addizione basica. Un sale di addizione acida di un composto di formula (I) può essere formato portando il composto a contatto con un acido inorganico od organico idoneo in condizioni note all'esperto. Un sale di addizione acida può essere formato, per esempio, usando un acido inorganico selezionato dal gruppo consistente in acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico e acido fosforico. Un sale di addizione acida può anche essere formato usando un acido organico selezionato dal gruppo consistente in acido trifluoroacetico, acido citrico, acido maleico, acido ossalico, acido acetico, acido formico, acido benzoico, acido fumarico, acido succinico, acido tartarico, acido lattico, acido piruvico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico e acido *para*-toluensolfonico.

Pertanto, in una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un acido cloridrico, acido bromidrico, acido

solforico, acido fosforico, acido trifluoroacetico, acido citrico, acido maleico, acido ossalico, acido acetico, acido formico, acido benzoico, acido fumarico, acido succinico, acido tartarico, acido lattico, acido piruvico, acido metansolfonico, acido benzensolfonico o sale dell'acido *para*-toluensolfonico.

I composti descritti in questa specificazione possono formare sali di addizione basica. Un sale di addizione basica di un composto di Formula (I) può essere formato portando il composto a contatto con una base inorganica o organica idonea in condizioni note all'esperto. Per esempio, può essere possibile realizzare un sale di metallo alcalino (come sodio, potassio o litio) o di metallo alcalino-terroso (come calcio) trattando un composto con un idrossido o un alcossido di metallo alcalino o alcalino-terroso (ad es., un etossido o un metossido) o un'ammina organica idoneamente basica (ad es., una colina o una meglumina) in un mezzo acquoso. Pertanto, in una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale di sodio, potassio, litio, calcio, colina o meglumina.

In una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione, è fornito un composto di Formula (I).



In una forma di realizzazione, è fornito un sale farmaceuticamente accettabile di un composto di Formula (I).

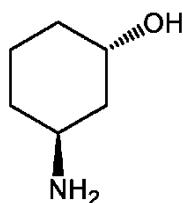
I composti e i sali descritti in questa specificazione possono esistere in forme solvate e forme non solvate. Per esempio, una forma solvatata può essere una forma idratata, come un emiidrato, un monoidrato, un diidrato, un

triidrato o una quantità alternativa di essi. Nel presente contesto sono inglobate tutte tali forme solvate e non solvate dei composti di Formula (I).

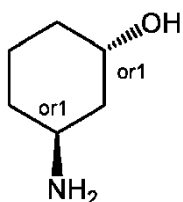
Gli atomi dei composti e dei sali descritti in questa specificazione possono esistere come loro isotopi. Tutti i composti di Formula (I) dove un atomo è sostituito da uno o più dei suoi isotopi (per esempio un composto di Formula (I) dove uno o più atomi di carbonio sono un isotopo di carbonio ^{11}C o ^{13}C , o dove uno o più atomi di idrogeno sono un isotopo H^2 o H^3) sono inclusi nel presente contesto.

I composti della domanda di brevetto possono esistere in una o più forme geometriche, ottiche, enantiomeriche e diastereomeriche, che includono, ma non limitate a, forme cis e trans, forme E e Z e forme R, S e meso. Salvo affermato altrimenti, un riferimento a un particolare composto include tutte tali forme isomeriche, che includono miscele racemiche e altre di esse. Dove appropriato, tali isomeri possono essere separati dalle loro miscele mediante l'applicazione o l'adattamento di metodi noti (ad es. tecniche cromatografiche e tecniche di ricristallizzazione).

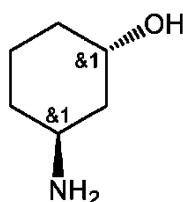
I composti di Formula (I) possono includere uno o più centri chirali. Nella misura in cui una struttura o un nome chimico in questa specificazione non indica chiralità, la struttura o il nome intende inglobare qualsiasi singolo stereoisomero corrispondente a tale struttura o nome, nonché qualsiasi miscela di stereoisomeri (ad es. un racemato). Dove una struttura in questa specificazione include legami disegnati come cunei pieni o tratteggiati (vale a dire  e ) , si intende che i cunei pieni e tratteggiati indicano la configurazione assoluta di un centro chirale, a meno che i flag chirali "or" o "&" non siano presenti in corrispondenza del centro chirale. I gruppi di flag chirali correlati sono indicati con lo stesso numero intero, per esempio "or1", "&1", "or2", "&2" ecc. L'esperto comprende il significato dei flag chirali in corrispondenza dei centri chirali. Per esempio, la struttura



indica che il composto è un singolo stereoisomero con la configurazione assoluta definita. Come ulteriore esempio, la struttura



indica che il composto è un singolo stereoisomero con la configurazione relativa definita in corrispondenza dei centri chirali con flag, ma la configurazione assoluta non nota in corrispondenza dei centri chirali con flag. Come ulteriore esempio, la struttura



indica che il composto è una miscela di stereoisomeri aventi la configurazione relativa definita in corrispondenza dei centri chirali con flag.

È ben noto nell'arte come possono essere separate tali forme otticamente attive. Per esempio, un singolo stereoisomero può essere ottenuto isolandolo da una miscela di isomeri (ad es. un racemato) usando, per esempio, la separazione

cromatografica chirale. In altre forme di realizzazione, un singolo stereoisomero viene ottenuto attraverso sintesi diretta, per esempio, da un materiale di partenza chirale.

Secondo una forma di realizzazione, è fornito un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, che è un singolo enantiomero con un eccesso di enantiomero (%ee) di $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. Opportunamente un singolo enantiomero è presente in un eccesso di enantiomero di $\geq 99\%$.

Secondo una forma di realizzazione, è fornito un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, che è un singolo enantiomero con un eccesso di enantiomero (%ee) nell'intervallo dal 95 al 100%.

Secondo una forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica, che comprende un composto di Formula (I) che è un singolo enantiomero con un eccesso di enantiomero (%ee) di $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$ o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in associazione con un diluente o un veicolo farmaceuticamente accettabile. Opportunamente, il singolo enantiomero è presente in un eccesso di enantiomero di $\geq 99\%$.

Secondo una forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica, che comprende un composto di Formula (I) che è un singolo enantiomero con eccesso di enantiomero (%ee) nell'intervallo dal 95 al 100%, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in associazione con un diluente o un veicolo farmaceuticamente accettabile.

I composti della domanda di brevetto possono esistere in una o più forme tautomeriche, che includono, ma non limitate a, le forme cheto ed enolo. Un riferimento a un particolare composto include tutte le forme tautomeriche, che

includono le miscele di esse. Di conseguenza, una struttura raffigurata nel presente contesto come un tautomero intende includere anche altri tautomeri.

I composti di Formula (I) possono essere somministrati sotto forma di un profarmaco, che è un composto che viene scomposto nel corpo umano o animale per rilasciare il composto di Formula (I). Tali profarmaci farmaceuticamente accettabili dei composti di Formula (I) sono descritti ma non rivendicati.

Nell'arte sono note varie forme di profarmaci. Per esempio, si vedano

- a) Design of Pro-drugs, a cura di H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, a cura di Krogsgaard-Larsen e H Bundgaard, Capitolo 5 "Design and Application of Pro-drugs", di H. Bundgaard pagg. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); e
- e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

In una forma di realizzazione è fornito un profarmaco di un composto di Formula (I) come definito nel presente contesto, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione è fornito un N-ossido di un composto di Formula (I) come definito nel presente contesto, o un profarmaco o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

Come conseguenza della loro attività inibitoria sull'inflammasoma NLRP3, si prevede che i composti di Formula (I) e i sali farmaceuticamente accettabili di essi siano utili in terapia.

Il termine "terapia" intende avere il suo significato normale di occuparsi di una malattia o una condizione al fine di alleviarne interamente o parzialmente uno, alcuni o tutti i sintomi, o di correggere o compensare la patologia sottostante. Il termine "terapia" include anche "profilassi", salvo vi siano specifiche indicazioni contrarie. I termini "terapeutico" e "terapeuticamente" devono essere interpretati in maniera corrispondente.

Il termine "profilassi" intende avere il suo significato normale e include profilassi primaria per prevenire lo sviluppo della malattia o della condizione e profilassi secondaria per cui la malattia o la condizione si è già sviluppata e il paziente è temporaneamente o permanentemente protetto dall'aggravamento o dal peggioramento della malattia o della condizione, o dallo sviluppo di nuovi sintomi associati alla malattia o alla condizione.

Il termine "trattamento" è usato come sinonimo di "terapia". Similmente, il termine "trattare" può essere ritenuto come "applicare la terapia", dove "terapia" è come definito nel presente contesto.

Di conseguenza, i composti o le composizioni farmaceutiche descritti nel presente contesto possono essere usati in terapia, per esempio per trattare una malattia o un disturbo. Viene anche fornito un metodo di trattamento di una malattia o un disturbo che comprende somministrare a un soggetto o paziente che necessita una quantità terapeuticamente efficace dei composti descritti nel presente contesto.

In una forma di realizzazione è fornito un metodo per trattare una malattia o una condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3, in un soggetto che necessita di tale trattamento, che comprende somministrare a detto soggetto una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione è fornito un metodo per trattare una malattia o una condizione selezionata tra malattie renali come insufficienza renale acuta, malattia renale cronica e malattia renale diabetica; malattie cardiovascolari come cardiopatia coronarica aterosclerotica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca e lesione da ischemia-riperfusion; malattie epatiche come steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, e lesione epatica indotta da paracetamolo; malattie infiammatorie come disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) e malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID); malattie infiammatorie della pelle come acne vulgaris e idrosadenite suppurativa; malattie infiammatorie dell'intestino come la colite ulcerosa (CU) e il morbo di Crohn; malattie autoimmuni come gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES) e vitiligine; e malattie respiratorie come malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma, in un soggetto che necessita di tale trattamento, che comprende la somministrazione a detto soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I) o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione è fornito un metodo per trattare una malattia o condizione selezionata tra insufficienza renale acuta, malattia renale cronica, malattia renale diabetica, malattia cardiaca aterosclerotica coronarica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca, lesione da ischemia-riperfusion, steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, lesione epatica indotta da paracetamolo, disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), acne vulgaris, idrosadenite suppurativa, colite ulcerosa (CU), morbo di Crohn, gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES), vitiligine, malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma, in un soggetto che necessita di tale trattamento, che comprende somministrare a detto soggetto una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

In una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso in terapia.

In una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso nel trattamento di un soggetto con una malattia o condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3.

In una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione selezionata tra malattie renali come insufficienza renale acuta, malattia

renale cronica e malattia renale diabetica; malattie cardiovascolari come cardiopatia coronarica aterosclerotica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca e lesione da ischemia-riperfusion; malattie epatiche come steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, e lesione epatica indotta da paracetamolo; malattie infiammatorie come disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) e malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID); malattie infiammatorie della pelle come acne vulgaris e idrosadenite suppurativa; malattie infiammatorie dell'intestino come la colite ulcerosa (CU) e il morbo di Crohn; malattie autoimmuni come gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES) e vitiligine; e malattie respiratorie come malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma.

In una forma di realizzazione è fornito un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione selezionata tra insufficienza renale acuta, malattia renale cronica, malattia renale diabetica, malattia cardiaca aterosclerotica coronarica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca, lesione da ischemia-riperfusion, steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, lesione epatica indotta da paracetamolo, disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), acne vulgaris,

idrosadenite suppurativa, colite ulcerosa (CU), morbo di Crohn, gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES), vitiligine, malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma.

In una forma di realizzazione è fornito l'uso di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso, nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia o condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3.

In una forma di realizzazione è fornito l'uso di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso, nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia o condizione selezionata tra malattie renali come insufficienza renale acuta, malattia renale cronica e malattia renale diabetica; malattie cardiovascolari come cardiopatia coronarica aterosclerotica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca e lesione da ischemia-riperfusion; malattie epatiche come steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, e lesione epatica indotta da paracetamolo; malattie infiammatorie come disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) e malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID); malattie infiammatorie della pelle come acne vulgaris e idrosadenite suppurativa; malattie infiammatorie dell'intestino come la colite ulcerosa (CU) e il morbo di Crohn; malattie autoimmuni come gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES) e

vitiligine; e malattie respiratorie come malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma.

In una forma di realizzazione è fornito l'uso di un composto di Formula (I), o di un sale farmaceuticamente accettabile di esso, nella fabbricazione di un medicinale per il trattamento di una malattia o condizione selezionata tra insufficienza renale acuta, malattia renale cronica, malattia renale diabetica, malattia cardiaca aterosclerotica coronarica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca, lesione da ischemia-riperfusion, steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, lesione epatica indotta da paracetamolo, disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da raffreddore (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), acne vulgaris, idrosadenite suppurativa, colite ulcerosa (CU), morbo di Crohn, gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES), vitiligine, malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma.

L'espressione "quantità terapeutamente efficace" si riferisce a una quantità di un composto di Formula (I) come descritto in qualsiasi delle forme di realizzazione nel presente contesto che è efficace nel fornire "terapia" a un soggetto o nel "trattare" una malattia o una condizione in un soggetto. La quantità terapeutamente efficace può provocare qualsiasi dei cambiamenti osservabili o misurabili in un soggetto come descritto nella definizione di "terapia", "trattamento" e "profilassi" di cui sopra. Come riconosciuto dagli esperti

dell'arte, le quantità efficaci possono variare a seconda della via di somministrazione, dell'impiego dell'eccipiente e dell'impiego concomitante con altri agenti. Per esempio, dove viene usata una terapia combinata, la quantità del composto di Formula (I) o del sale farmaceuticamente accettabile descritto in questa specificazione e la quantità dell'altro/degli altri agente/i farmaceuticamente attivo/i sono, quando combinati, efficaci congiuntamente per trattare un disturbo o una condizione mirata nel soggetto. In questo contesto, le quantità combinate sono in una "quantità terapeuticamente efficace" se, quando combinate, sono sufficienti a diminuire i sintomi di una malattia o condizione che risponde all'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 come descritto sopra. Tipicamente, tali quantità possono essere determinate da un esperto dell'arte, per esempio partendo con l'intervallo di dosaggio descritto in questa specificazione per il composto di Formula (I) o per un sale farmaceuticamente accettabile di esso e da un intervallo/i di dosaggio approvato/i o altrimenti pubblicato/i dell'altro/degli altri composto/i farmaceuticamente attivo/i.

I "soggetti" includono, per esempio, i mammiferi, per esempio gli esseri umani.

I composti di Formula (I) e i sali farmaceuticamente accettabili di essi possono essere somministrati come composizioni farmaceutiche, comprendenti uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Pertanto, in una forma di realizzazione è fornita una composizione farmaceutica comprendente un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

L'/gli eccipiente/i selezionato/i per l'inclusione in una particolare composizione dipende/ono da fattori come la modalità di somministrazione e la forma della composizione fornita. Gli eccipienti farmaceuticamente accettabili idonei sono ben noti agli esperti dell'arte e sono descritti, per esempio, nell'*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sesta edizione, Pharmaceutical Press, a cura di Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Gli eccipienti farmaceuticamente accettabili possono funzionare, per esempio, come adiuvanti, diluenti, veicoli, stabilizzanti, aromatizzanti, coloranti, riempitivi, leganti, disintegranti, lubrificanti, agenti scivolanti, agenti addensanti e agenti di rivestimento. Come gli esperti dell'arte apprezzano, certi eccipienti farmaceuticamente accettabili possono avere più di una funzione e possono avere funzioni alternative a seconda di quanto eccipiente è presente nella composizione e di quali altri eccipienti sono presenti nella composizione.

In una forma di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica comprendente un composto di Formula (I), o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile, in cui la quantità di eccipiente farmaceuticamente accettabile nella composizione è maggiore di o uguale a 1 mg. In un'ulteriore forma di realizzazione, la quantità di eccipiente farmaceuticamente accettabile nella composizione è maggiore di o uguale a 10 mg. In un'ulteriore forma di realizzazione, la quantità di eccipiente farmaceuticamente accettabile nella composizione è maggiore di o uguale a 100 mg.

Le composizioni farmaceutiche possono essere in una forma idonea all'uso orale (per esempio come compresse, pasticche, capsule rigide o molli, sospensioni acquose od oleose, emulsioni, polveri o granuli dispersibili, sciroppi o elisir), per uso topico (per esempio come creme, unguenti, gel o soluzioni o sospensioni acquose od oleose), per somministrazione mediante inalazione (per

esempio come polvere divisa finemente o aerosol liquido), per somministrazione mediante insufflazione (per esempio come polvere divisa finemente) o per somministrazione parenterale (per esempio come soluzione acquosa o oleosa sterile per dosaggio endovenoso, sottocutaneo, intramuscolare o intramuscolare) o come supposta per dosaggio rettale. Le composizioni possono essere ottenute mediante procedure convenzionali ben note nell'arte. Le composizioni intese per l'uso orale possono contenere componenti aggiuntivi, per esempio uno o più agenti coloranti, dolcificanti, aromatizzanti e/o conservanti.

Il composto di Formula (I) viene normalmente somministrato a un soggetto a una monodose entro l'intervallo 2,5-5000 mg/m² di area corporea del soggetto, o approssimativamente 0,05-100 mg/kg, e questo normalmente fornisce una dose terapeutamente efficace. Una forma monodose, come una compressa o una capsula, può contenere, per esempio, 0,1-400 mg di principio attivo. La dose giornaliera viene necessariamente variata a seconda dell'ospite trattato, della particolare via di somministrazione, di qualsiasi terapia somministrata in concomitanza e della gravità della malattia o della condizione trattata.

Le composizioni farmaceutiche descritte nel presente contesto comprendono composti di Formula (I) o un sale farmaceuticamente accettabile di essi e pertanto si prevede che siano utili in terapia.

Come tale, in una forma di realizzazione è fornita una composizione farmaceutica come divulgato nel presente contesto per l'uso in terapia.

In una forma di realizzazione è fornita una composizione farmaceutica come divulgato nel presente contesto per l'uso nel trattamento di un soggetto con una malattia o condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3.

In una forma di realizzazione è fornita una composizione farmaceutica come divulgato nel presente contesto per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione selezionata tra malattie renali come insufficienza renale acuta, malattia renale cronica e malattia renale diabetica; malattie cardiovascolari come cardiopatia coronarica aterosclerotica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca e lesione da ischemia-riperfusion; malattie epatiche come steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, e lesione epatica indotta da paracetamolo; malattie infiammatorie come disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) e malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID); malattie infiammatorie della pelle come acne vulgaris e idrosadenite suppurativa; malattie infiammatorie dell'intestino come la colite ulcerosa (CU) e il morbo di Crohn; malattie autoimmuni come gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES) e vitiligine; e malattie respiratorie come malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma.

In una forma di realizzazione è fornita una composizione farmaceutica come divulgato nel presente contesto per l'uso nel trattamento di una malattia o condizione selezionata tra insufficienza renale acuta, malattia renale cronica, malattia renale diabetica, malattia cardiaca aterosclerotica coronarica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca, lesione da ischemia-riperfusion, steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, lesione epatica indotta da paracetamolo, disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate

alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID), acne vulgaris, idrosadenite suppurativa, colite ulcerosa (CU), morbo di Crohn, gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), malattia di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES), vitiligine, malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma.

Metodi sintetici

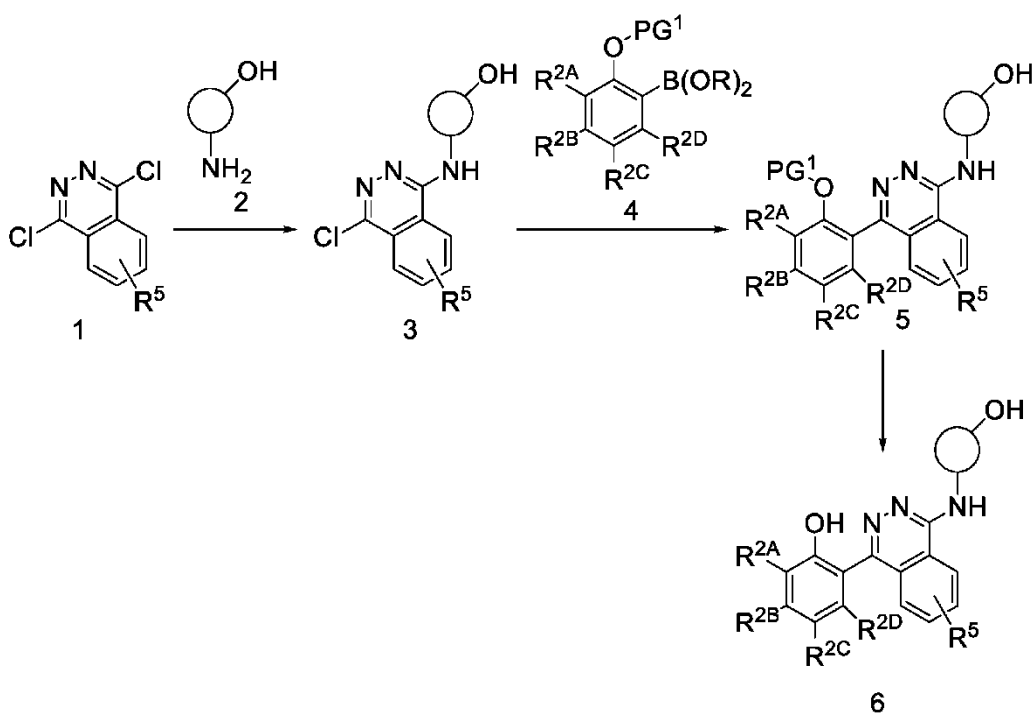
I composti di Formula (I) possono essere preparati secondo le procedure degli schemi seguenti, usando materiali appropriati, e sono inoltre esemplificati dagli esempi specifici forniti nel presente contesto. Oltretutto, utilizzando le procedure descritte nel presente contesto, un esperto dell'arte può facilmente preparare composti aggiuntivi che rientrano nell'ambito delle presenti rivendicazioni. Gli esempi illustrano inoltre i dettagli per la preparazione dei composti divulgati nel presente contesto. Gli esperti dell'arte comprendono facilmente che per preparare questi composti possono essere usate varianti note delle condizioni e dei processi delle seguenti procedure preparative.

I composti esemplificati nel presente contesto possono anche essere isolati sotto forma di loro sali farmaceuticamente accettabili, come quelli descritti in precedenza nel presente contesto.

Potrebbe essere necessario proteggere i gruppi funzionali reattivi (ad es. idrossi) negli intermedi usati nella preparazione dei composti di formula (I) per evitare la loro partecipazione indesiderata a una reazione che porta alla

formazione dei composti. Possono essere usati gruppi protettivi convenzionali, per esempio quelli descritti da PGM Wuts in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", quinta edizione, John Wiley & Sons Inc., 2014. Per esempio, dove un gruppo idrossi fenolico è protetto come metiletere, il gruppo protettivo può essere rimosso usando BBr_3 in diclorometano. I gruppi protettivi benzile possono essere rimossi mediante idrogenazione su un catalizzatore al palladio, e i gruppi parametossibenzile possono essere rimossi usando HCl in un alcol. I gruppi protettivi acetale dei dioli possono essere rimossi mediante trattamento con un acido (per esempio $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, o HCl in 1,4-diossano).

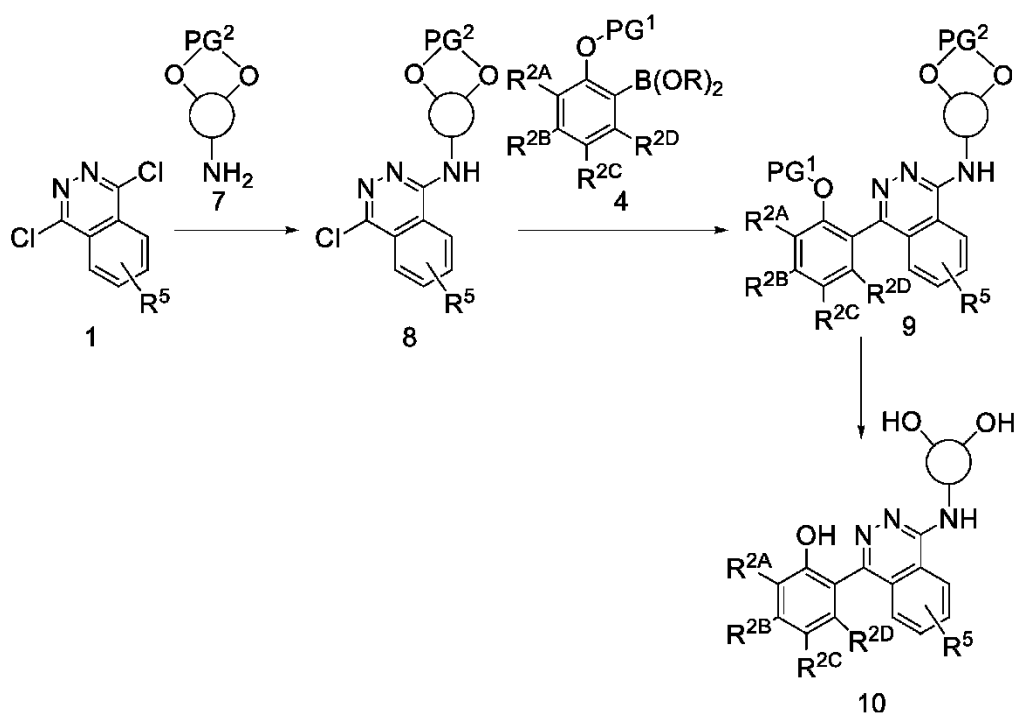
Schema 1



Il composto 6 può essere preparato mediante il processo illustrato nello Schema 1. Il composto 1 può reagire con un aminoalcol (2) in presenza di una

base (come DIPEA) in un solvente polare (come NMP) per conseguire il composto 3. Quando R^5 non è -H, i regioisomeri risultanti possono essere separati usando tecniche di separazione appropriate come la cromatografia. Il composto 3 può reagire con un estere di acido aril boronico/boronato (4) facoltativamente protetto in una reazione di accoppiamento incrociato di Suzuki in presenza di un catalizzatore di metallo di transizione idoneo per conseguire il composto 5. PG^1 è un gruppo protettivo idrossi fenolico appropriato come metile, benzile o 4-metossibenzile. Il composto 6 è conseguito mediante rimozione del gruppo protettivo PG^1 (quando presente) usando condizioni appropriate.

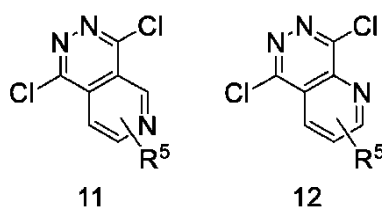
Schema 2



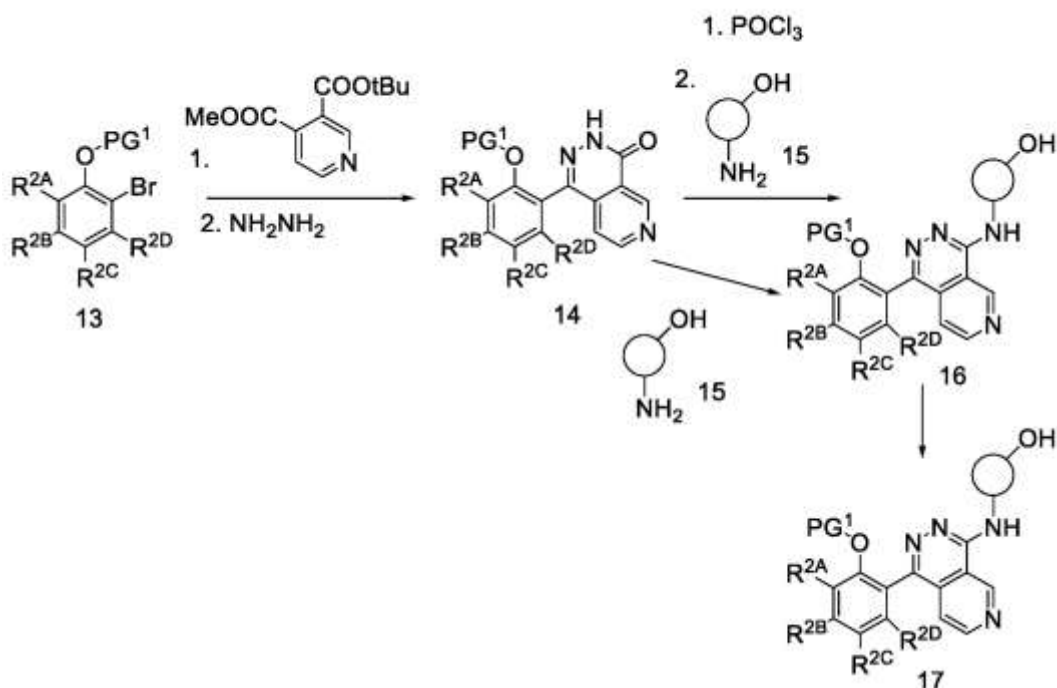
Il composto 10 può essere preparato mediante il processo illustrato nello Schema 2. Il composto 1 può reagire con un amminodiolo (7) facoltativamente

protetto in presenza di una base (come DIPEA) in un solvente polare (come NMP) per conseguire il composto 8. PG² è un gruppo protettivo appropriato per un diolo, come un acetale. Quando R⁵ non è -H, i regioisomeri risultanti possono essere separati usando tecniche di separazione appropriate come la cromatografia. Il composto 8 può reagire con un estere di acido aril boronico/boronato (4) facoltativamente protetto in una reazione di accoppiamento incrociato di Suzuki in presenza di un catalizzatore di metallo di transizione idoneo per conseguire il composto 9. PG¹ è un gruppo protettivo idrossi fenolico appropriato come metile, benzile o 4-metossibenzile. Il composto 10 è conseguito mediante rimozione dei gruppi protettivi PG¹ e PG² (quando presenti) usando condizioni appropriate. In alternativa, nel primo passo può essere usato un amminodiolo non protetto e il gruppo protettivo PG² introdotto prima della reazione di accoppiamento incrociato di Suzuki.

I derivati aza dei composti 6 e 10 possono essere preparati usando i processi illustrati nello Schema 1 e nello Schema 2, usando i composti 11 e 12 invece del composto 1 e separando i regioisomeri risultanti usando tecniche di separazione appropriate, come la cromatografia.



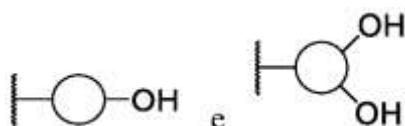
Schema 3



Il composto 17 può essere preparato mediante il processo illustrato nello Schema 3. Il composto 14 è conseguito mediante scambio litio-alogeno del composto 13 con un alchillitio (come n-BuLi) in un solvente come THF, seguito da aggiunta di 3-(terz-butil)-4-metilpiridin-3,4-dicarbossilato e reazione con idrazina per conseguire il composto 14. PG¹ è un gruppo protettivo idrossi fenolico appropriato come metile, benzile o 4-metossibenzile. Il composto 16 può essere clorurato con un agente clorurante come fosforiltricloruro in presenza di una base (come piridina) e un solvente (come 1,4-diossano), seguito da reazione con l'amminoalcol 15 in presenza di una base (come trietilammina) e un solvente polare (come MeCN). In alternativa, il composto 16 può essere conseguito mediante accoppiamento con l'amminoalcol 15 in presenza di un reagente di accoppiamento (come BOP) e una base (come DBU) in

presenza di un solvente polare (come DMF). Il composto 17 è conseguito mediante rimozione del gruppo protettivo PG¹ dal composto 16 usando condizioni appropriate.

Negli schemi 1-3 di cui sopra,



rappresentano R¹ come descritto nel presente contesto.

Esempi

I composti descritti in questa specificazione sono inoltre illustrati nei seguenti Esempi. Questi Esempi sono dati solo a titolo di illustrazione e non sono limitativi.

Negli esempi, gli spettri di massa ad alta risoluzione sono stati registrati su uno spettrometro di massa Micromass LCT equipaggiato con un'interfaccia elettrospray (LC-HRMS).

Le misurazioni ¹H NMR sono state eseguite sugli spettrometri Bruker Avance III 300, 400, 500 e 600, operanti a frequenze ¹H rispettivamente di 300, 400, 500 e 600 MHz. Gli esperimenti sono stati tipicamente registrati a 25 °C. Gli spostamenti chimici sono dati in ppm con il solvente come standard interno. I protoni sugli eteroatomi, come i protoni NH e OH, vengono segnalati solo quando rilevati in NMR e possono pertanto essere assenti. Sono state usate le seguenti abbreviazioni (e i derivati di esse, ad es. dd, doppietto di doppietti, ecc.): s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto; q, quartetto; m, multipletto; br, ampio; qn, quintetto; p, pentetto.

La cromatografia flash è stata svolta usando silice in fase normale FLASH+® (40M, 25M o 12M), cartucce Biotage® SNAP KP-Sil (340, 100, 50 o 10), cartucce Biotage® SNAP KP-NH (340, 100, 50 o 10) o cartucce Agela® per colonna di silice CS flash (330, 180, 120, 80), salvo affermato altrimenti.

La cromatografia flash a fase inversa è stata svolta usando cartucce Agela® sferiche C-18 da 20-35 µm 100A, salvo affermato altrimenti.

Le purificazioni sono state svolte mediante HPLC preparativa, SFC preparativa o cromatografia flash a fase inversa su un'apparecchiatura standard, usando la raccolta di frazioni innescata da MS o UV e usando le condizioni affermate.

In generale, tutti i solventi usati erano disponibili in commercio e di grado analitico. Per le reazioni sono stati solitamente usati solventi anidri.

Le reazioni a microonde sono state eseguite su un Biotage® Initiator+ usando il reattore in vetro adeguato.

Gli Intermedi e gli Esempi denominati nel seguito sono stati denominati usando ChemDraw Professional versione 19.0.0.22 di PerkinElmer o Biovia Draw 2020 EE. L'esperto comprende che software di denominazione chimica diversi possono generare nomi chimici diversi per un particolare composto.

Elenco delle abbreviazioni

AcOH = acido acetico

acq. = acquoso

BOP = esafluorofosfato di (benzotriazol-1-ilossi)tris(dimetilammino)fosfonio

gg = giorni

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCM = diclorometano

DIPEA = N,N-diisopropiletilammina

DMAP = 4-dimetilamminopiridina

DME = dimetossietano

DMF = dimetilformammide

DMSO = dimetilsolfossido

DMSO-d6 = esadeuterodimetilsolfossido

Et₂O = dietiletere

EtOAc = acetato di etile

EtOH = etanolo

h = ore

HPLC = cromatografia liquida ad alta prestazione

IPA = 2-propanolo

IPE = isopropiletere

iPrOAc = isopropilacetato

KOAc = acetato di potassio

LCMS = cromatografia liquida-spettrometria di massa

MeCN = acetonitrile

MeLi = metillitio

MeOH = metanolo

min = minuti

MS (ESI)/HRMS (ESI) = spettrometria di massa (ionizzazione elettrospray)/spettrometria di massa ad alta risoluzione

MTBE = *terz*-butilmetiletere

NaOAc = acetato di sodio

n-BuLi = 1-butillitio

n-BuNH₂ = 1-butilammina

NMP = N-metil-2-pirrolidone

Pd/C = palladio su carbonio

PdCl₂(Amphos)₂ = bis(di-*terz*-butil(4-dimetilamminofenil)fosfina)dicloropalladio(II)

Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 = [1,1'\text{-bis}(\text{difenilfosfino})\text{ferrocene}]\text{dicloropalladio}(\text{II})$,
complesso con diclorometano

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 = \text{tetrakis}(\text{trifenilfosfina})\text{palladio}(0)$

PMBCl = 4-metossibenzilcloruro

ta = temperatura ambiente

TR = tempo di ritenzione

sat. = saturo

SFC = cromatografia fluida supercritica

SPhos Pd G3 = (2-dicicloesilfosfin-2',6'-dimetossibifenil) [2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) metansolfonato

TEA = trimetilammina

TFA = acido trifluoroacetico

THF = tetraidrofurano

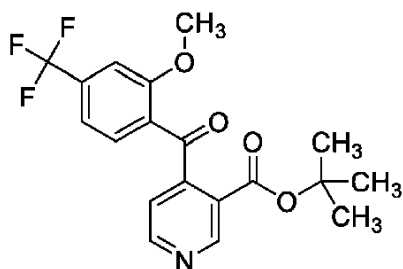
TLC = cromatografia su strato sottile

Xphos Pd G3 = (2-dicicloesilfosfin-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-ammino-1,1'-bifenil)]palladio(II) metansolfonato

Intermedi

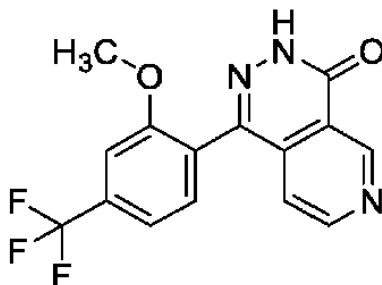
Intermedio 1

Passo 1: Intermedio 2: *terz-butil-4-[2-metossi-4-(trifluorometil)benzoi]piridin-3-carbossilato*



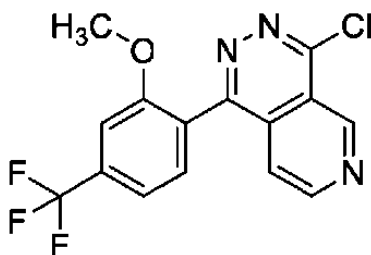
Ad una soluzione di 1-bromo-2-metossi-4-(trifluorometil)benzene (37,7 g, 148,0 mmol, 1,0 eq) in THF (100 ml) è stato aggiunto *n*-BuLi (100 ml, 158,0 mmol, 1,1 eq) (1,6 M in esani) a -78 °C e la soluzione è stata rimescolata a -78 °C. Dopo 10 min, O3-*terz*-butil O4-metilpiridin-3,4-dicarbossilato (35,1 g, 148,0 mmol, 1,0 eq) in THF (20 ml) è stato aggiunto a gocce mediante siringa per 20 min e la miscela di reazione è stata rimescolata a -78 °C per 2 h. Alla miscela è stato aggiunto AcOH (9,1 ml) in 350 ml di H₂O a -78 °C e la miscela di reazione è stata lasciata raggiungere la ta. Alla miscela è stato aggiunto EtOAc e le due fasi sono state separate, e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄ e fatto evaporare per dare il composto del titolo (57,5 g, 62%) come olio marrone. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: 382,2.

Passo 2: Intermedio 3: *1-[2-metossi-4-(trifluorometil)fenil]-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-one*



L'Intermedio 2 (57,4 g, 91,8 mmol, purezza del 61% in peso) è stato dissolto in EtOH (306 ml) ed è stato aggiunto idrazina monoidrato (26,8 ml, 551,1 mmol, 6,0 eq) e la miscela è stata rimescolata per 10 min, quindi NaOH acq. 4,0 M (92,0 ml, 367,4 mmol, 6,0 eq) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata rimescolata a ta per 2 h. Alla miscela è stato aggiunto AcOH (31,5 ml, 551,1 mmol, 6,0 eq) e il prodotto ha iniziato a precipitare. La miscela di reazione è stata filtrata e la sostanza solida è stata lavata con EtOH/H₂O (1:1, 400 ml) ed essiccata per dare il composto del titolo (21,7 g, 68%) come sostanza solida giallo pallido. MS (ESI): m/z [M+H]⁺: 322,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,51 (d, 1H), 13,24 (br s, 1H).

Passo 3: Intermedio 1: 4-cloro-1-[2-metossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazina

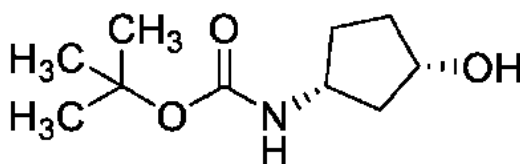


A una sospensione di Intermedio 3 (32 g, 100 mmol) in 1,4-diossano (100 ml) e fosforiltricloruro (200 g, 1304 mmol) è stata aggiunta piridina (12 ml, 149,6 mmol) a

ta. La miscela è stata riscaldata a 110 °C e rimescolata per 1 h. La miscela è stata concentrata nel vuoto e quindi il residuo era azeotropico con toluene. Il residuo è stato dissolto in CHCl₃ (amilene aggiunto) e salamoia, e lo strato è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc, lo strato organico combinato è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo era azeotropico con toluene, e quindi la miscela grezza è stata triturrata con esano/EtOAc (8:2) e filtrata per dare l'Intermedio 1 (22,3 g, 66%) come sostanza solida marrone. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: 340,1/342,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H), 9,82 (d, 1H).

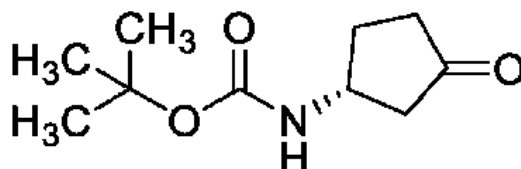
Intermedi 4 e 5

Passo 1: Intermedio 6: *tert*-butil-N-[(1R,3S)-3-idrossiciclopentil]carbammato



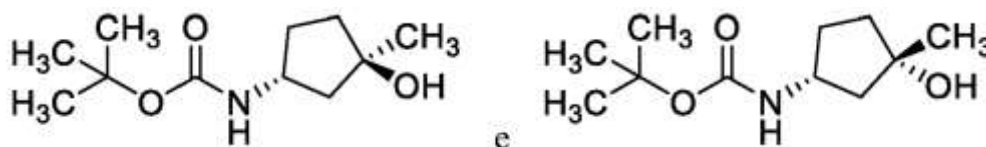
A una soluzione di (1S,3R)-3-amminociclopentanolcloridrato (3,0 g, 21,8 mmol) e TEA (6,1 ml, 43,6 mmol) in THF (50 ml) è stato aggiunto di-*tert*-butil dicarbonato (5,7 g, 26,2 mmol) a ta. La miscela è stata riscaldata a 60 °C e rimescolata per 16 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e filtrata. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc del 40-100% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (4,3 g, 97%) come sciroppo incolore. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: 202,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,87-2,12 (m, 2H), 2,31-2,52 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 4,31-4,42 (m, 1H), 5,05-5,33 (m, 1H).

Passo 2: Intermedio 7: *tert*-butil-N-[(1R)-3-ossociclopentil]carbammato



Ad una soluzione di Intermedio 6 (4,3 g, 21,1 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) è stato aggiunto lentamente (1,1-diacetossi-3-osso-1λ⁵,2-benziodossol-1-il) acetato (13,5 g, 31,8 mmol) a 0 °C. La miscela di reazione è stata rimescolata per 2 h a 0 °C. La miscela di reazione è stata spenta con NaHC₃ acq. sat. e rimescolata per 20 min e quindi alla miscela è stato aggiunto Na₂S₂O₃ acq. sat. e la miscela è stata rimescolata per 20 min. La miscela è stata estratta con CHCl₃. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando un gradiente di EtOAc al 10-60% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (3,8 g, 90%) come polvere incolore. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 4,23 (br d, 1H), 4,64 (br s, 1H).

Passo 3: Intermedio 4: *tert*-butil-N-[(1R,3S)-3-idrossi-3-metilciclopentil]carbammato e **Intermedio 5:** *tert*-butil-N-[(1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclopentil]carbammato

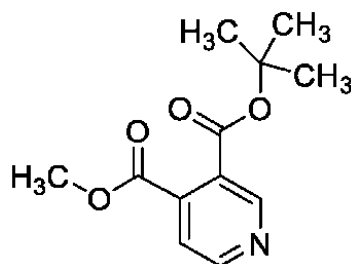


Ad una soluzione dell'Intermedio 7 (3,8 g, 19,0 mmol) in THF (160 ml) è stato aggiunto MeLi (24,5 ml, 3,1 mol/l in Et₂O, 76 mmol) a gocce a -78 °C e la miscela è stata rimescolata a -78 °C. Dopo 1 h, alla miscela di reazione è stato aggiunto MeLi (24,5 ml, 3,1 mol/l in Et₂O, 76 mmol) a gocce a -78 °C e la miscela è stata rimescolata a -78 °C per 1 h. Alla miscela è stato aggiunto NH₄Cl acq. sat e la miscela è stata riscaldata a ta. La miscela è stata estratta con EtOAc, lavata mediante salamoia, essiccata su Na₂SO₄ e concentrata nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc al 20-70% in esano come fase mobile per dare l'Intermedio 4 (926 mg, 23%) come liquido incolore e l'Intermedio 5 (779 mg, 19%) come liquido incolore.

Intermedio 4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,44 (br s, 1H), 3,96-4,16 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H).

Intermedio 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 3H), 1,44 (s, 11H), 1,66-1,84 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,21-2,33 (m, 1H), 4,11-4,30 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H).

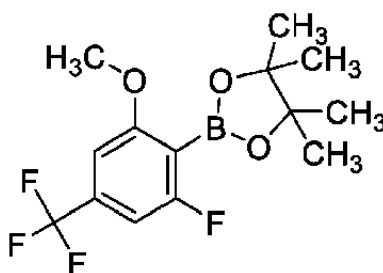
Intermedio 8: 3-(terz-butil)4-metil piridin-3,4-dicarbossilato



Terz-butanolo (200 ml) è stato aggiunto all'acido 4-(metossicarbonil)nicotinico (25,0 g, 138 mmol) seguito dall'aggiunta di di-terz-

butildicarbonato (60,2 g, 276 mmol) e piridina (25 ml). È stato aggiunto DMAP (100 mg, cat.) e la reazione è stata rimescolata a 35 °C per tutta la notte. Sono stati aggiunti acqua e *i*PrOAc e le due fasi sono state separate. L'estratto organico è stato lavato con due porzioni di acqua, fatto evaporare e il residuo è stato fatto evaporare due volte con toluene. Il residuo è stato filtrato attraverso una colonna di silice usando MTBE al 40% in eptano come fase mobile per conseguire il composto del titolo (27,7 g, 84%) come un olio giallo pallido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,52 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 7,65 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

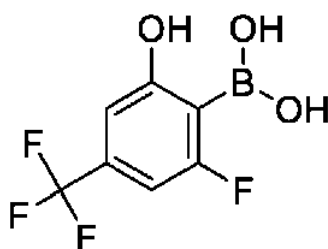
Intermedio 9: 2-[2-fluoro-6-metossi-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano



Ad una soluzione di 1-fluoro-3-metossi-5-(trifluorometil)benzene (2,00 g, 10,3 mmol) in THF (20 ml) è stato aggiunto *n*-BuLi (6,5 ml, 10,3 mmol) a -78 °C e la miscela è stata rimescolata a -78 °C. Dopo 1 h, alla miscela di reazione è stato aggiunto 2-isopropossi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (2,3 ml, 11,0 mmol) a -78 °C e la miscela è stata rimescolata a -78 °C per 2 h. Alla miscela sono stati aggiunti acido citrico acq. al 10% ed EtOAc, e la miscela è stata riscaldata a ta, estratta con EtOAc, lavata mediante salamoia, essiccata su Na₂SO₄ e filtrata. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata triturrata con IPE e filtrata per dare il composto del titolo (1055 mg, 32%) come polvere incolore. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta e la miscela

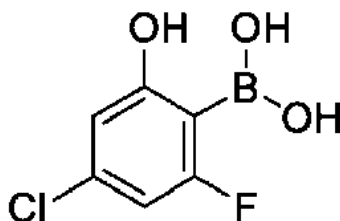
grezza è stata purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc al 20-50% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (1814 mg, 55%) come polvere incolore. MS (ESI): m/z $[M-C_6H_{11}]^-$ 237,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,39 (s, 12H), 3,85 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H).

Intermedio 10: acido [2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]boronico



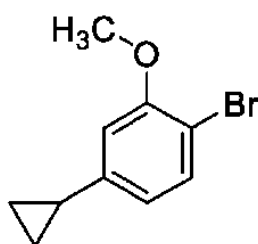
A una soluzione dell'Intermedio 9 (614,6 mg, 1,9 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) a 0 °C è stato aggiunto BBr_3 (6,0 ml, 6,0 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) e rimescolato a 0 °C per 1 h. La miscela di reazione è stata versata in acqua ghiacciata ed estratta con $CHCl_3$. Lo strato organico è stato separato e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato triturato con esano e filtrato per dare il composto del titolo (285 mg, 50%) come polvere rosa. MS (ESI): m/z $[M-H]^-$ 222,9. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,87 (br d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

Intermedio 11: acido (4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)boronico



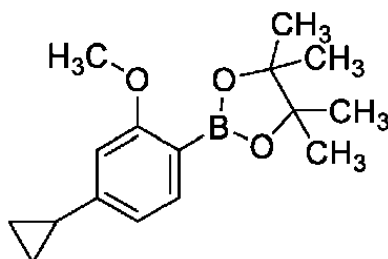
Il composto del titolo (2,2 g, 77%) come polvere bianca è stato preparato analogamente all'Intermedio 10 usando acido (4-cloro-2-fluoro-6-metossi-fenil)boronico (3,0 g, 14,7 mmol). MS (ESI): m/z [M-H]⁻ 188,9/190,9. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,37 (s, 1H), 6,59-6,66 (m, 2H).

Intermedio 12: 1-bromo-4-ciclopropil-2-metossi-benzene



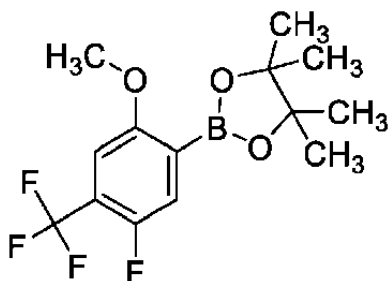
Ad una sospensione di 1-bromo-4-iodo-2-metossi-benzene (2,0 g, 6,4 mmol) e potassio-ciclopropil(trifluoro)boridruo (1,4 g, 9,7 mmol) in toluene (12 ml) e H₂O (6 ml) sono stati aggiunti Cs₂CO₃ (6,3 g, 19,3 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (230 mg, 0,64 mmol) e diacetossipalladio (74 mg, 0,33 mmol) a ta. La miscela è stata riscaldata a 100 °C e rimescolata per 6 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e ad essa è stata aggiunta H₂O, e la miscela è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc allo 0-10% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (992,7 mg, 48%) come liquido marrone. MS (ESI): m/z [M-H]⁻ non rilevato. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,65-0,71 (m, 2H), 0,95-1,01 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

Intermedio 13: 2-(4-ciclopropil-2-metossi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano



Il composto del titolo (371 mg, 43%) come sostanza solida marrone è stato preparato analogamente all'Intermedio 9 usando l'Intermedio 12 (987,2 mg, 3,1 mmol). MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 275,1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,70-0,75 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,88 (tt, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,59 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H).

Intermedio 14: 2-[5-fluoro-2-metossi-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano

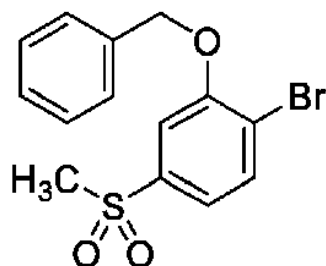


Ad una soluzione di 1-fluoro-5-iodo-4-metossi-2-(trifluorometil)benzene (2,8 g, 8,8 mmol) in 1,4-diossano (30 ml) sono stati aggiunti 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1,3,2-diossaborolano (2,8 g, 11,0 mmol), KOAc (2,5 g, 25,4 mmol) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (689 mg, 0,84 mmol) a ta. La miscela è stata riscaldata a 100 °C e rimescolata per 4 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e ad essa è stata aggiunta H_2O , e la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato estratto con EtOAc (2 volte). Lo strato organico è stato lavato con salamoia,

essiccato su Na_2SO_4 e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc al 10-40% in esano come fase mobile per dare una gomma marrone. Il risultato è stato triturato con EtOAc e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto vuoto per dare il composto del titolo (459,7 mg, 16%) come gomma nera. MS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ non rilevato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (s, 12H), 3,85 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

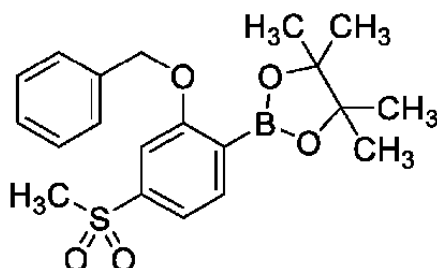
Intermedio 15

Passo 1: Intermedio 16: 2-benzilossi-1-bromo-4-metilsolfonil-benzene



A una sospensione di idruro di sodio (60% in olio minerale, 1,9 g, 48,0 mmol, 1,1 eq) in DMF (80 ml, 0,5 M), è stato aggiunto benzilalcol (5,0 ml, 48,0 mmol, 1,1 eq) a 0 °C e la soluzione è stata rimescolata per 5 min. Quindi, 2-bromo-5-metilsolfonilfenolo (11,1 g, 43,9 mmol, 1,0 eq) è stato aggiunto alla miscela a 0 °C. La miscela è stata riscaldata a t_a e rimescolata per 2 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C e quindi è stata aggiunta H_2O (100 ml) lentamente. Il precipitato è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con H_2O (100 ml). Il precipitato è stato lavato con esano/EtOAc = 48/2 (300 ml) per dare il composto del titolo (16,3 g, 47,7 mmol, quant.) come sostanza solida bianca. MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,7/340,9.

Passo 2: Intermedio 15: 2-(2-benzilossi-4-metilsolfonil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano



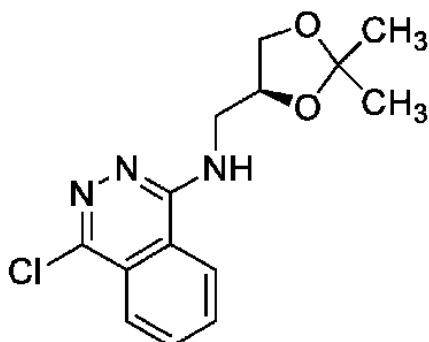
Ad una soluzione dell'Intermedio 16 (13,9 g, 40,6 mmol, 1,0 eq) in 1,4-diossano (135 ml), bis(pinacolato)diboro (15,5 g, 60,9 mmol, 1,5 eq), KOAc (10,0 g, 102,0 mmol, 2,5 eq) e Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,7 g, 2,0 mmol, 0,05 eq) sono stati aggiunti a ta. La miscela è stata riscaldata a 110 °C e rimescolata per 26 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e filtrata attraverso Celite®. Gli insolubili sono stati lavati con EtOAc (300 ml). Il filtrato è stato lavato con H₂O (100 ml) e salamoia (30 ml). Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc al 20-40% in esano come fase mobile per dare uno sciroppo giallo pallido. Quindi, lo sciroppo risultante è stato cristallizzato con esano per dare il composto del titolo (11,0 g, 69%) come una polvere bianca; MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 389,3.

Esempi

Gli esempi 1-15, 23-26, 40, 54-58, 75-81, 88 e 92 sono esempi dell'invenzione, gli altri esempi sono esempi di riferimento.

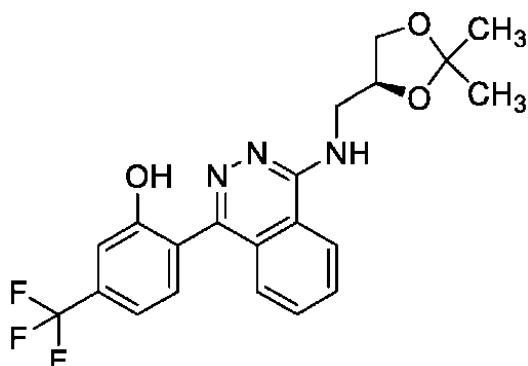
Esempio 1

Passo 1: Intermedio 17: 4-cloro-N-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metil]ftalazin-1-ammina



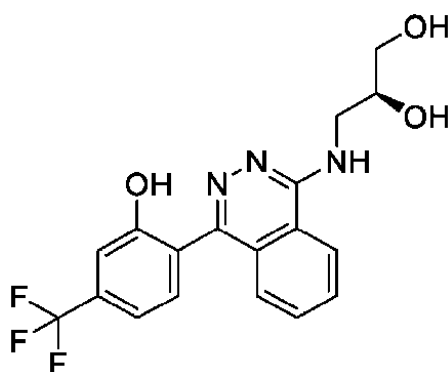
A una soluzione di 1,4-dicloroftalazina (177 g, 889 mmol, 1,0 eq) in NMP anidro (450 ml) sono stati aggiunti DIPEA (310 ml, 1,78 mmol, 2,0 eq) e (S)-(2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)metanammina (123 g, 938 mmol, 1,05 eq) a ta e la miscela è stata rimescolata a 110 °C per 5 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e versata in H₂O. La miscela è stata estratta con EtOAc/esano=1:1 e lavata mediante H₂O. Lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato triturato con IPE e filtrato per dare il composto del titolo (212 g, 81%) come una polvere giallo pallido. MS(ESI): *m/z* 294,1/296,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,50-3,77 (m, 3H), 4,00-4,20 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 8,05-8,11 (m, 1H), 8,35-8,41 (m, 1H).

Passo 2: Intermedio 18: 2-[4-[[4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metilammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



A una sospensione dell'Intermedio 17 (203 g, 691 mmol, 1,0 eq) e acido (2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)boronico (213 g, 1,03 mol 1,5 eq) in 1,4-diossano (1,7 L) e Na_2CO_3 acq. 2,0 M (1,04 l, 2,08 mol, 3,0 eq) è stato aggiunto $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11,3 g, 13,8 mmol, 0,02 eq) e la miscela è stata rimescolata e reflussata sotto atmosfera di argon per 6 h. Alla miscela di reazione sono stati aggiunti acido (2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)boronico (28,5 g, 138 mmol) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11,3 g, 13,8 mmol, 0,02 eq). Dopo 3 h, la miscela è stata raffreddata a ta e versata in H_2O ed EtOAc. Al solvente è stato aggiunto carbone attivato e la miscela è stata rimescolata e filtrata attraverso Celite[®]. Il filtrato è stato estratto con EtOAc e lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0-19/1-8/2$). Le frazioni raccolte sono state inoltre purificate mediante cromatografia flash (NH-silice; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0-39/1-8/2$) per dare il composto del titolo (112 g, 39%) come sostanza solida marrone. MS(ESI) m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 2H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,41-7,57 (m, 2H), 7,69-7,91 (m, 3H) 8,32-8,38 (m, 1H), 10,3 (br s, 1H).

Passo 3: Esempio 1: (2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo



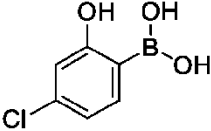
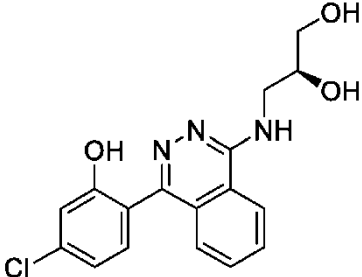
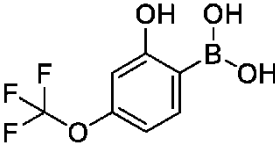
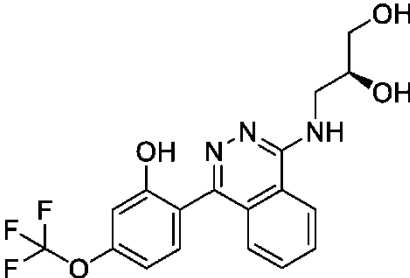
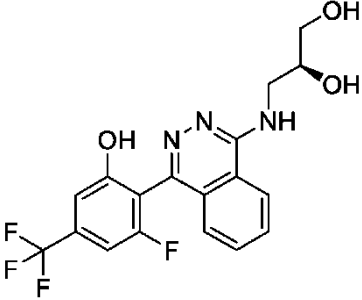
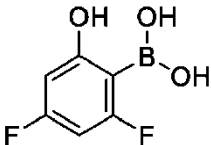
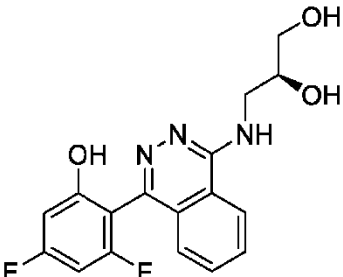
Ad una sospensione dell'Intermedio 18 (112 g, 267 mmol) in AcOH (240 ml) è stata aggiunta H₂O (80 ml) e la miscela è stata rimescolata a 80 °C per 5 h. La miscela è stata raffreddata a ta e fatta evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice; CHCl₃/MeOH=100/0-90/10-80/20) per dare il composto del titolo (65,3 g, 57%) come sostanza solida incolore. Il residuo (65,3 g+7,51 g (il residuo di una carica precedente)) è stato tritato con MeOH e filtrato. Al solido ottenuto è stato aggiunto EtOH e il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta per dare il composto del titolo (62,7 g, 86%) come sostanza solida incolore. MS(ESI): *m/z* 380,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 5,21-5,29 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 1H), 8,32-8,41 (m, 1H), 10,37 (br s, 1H).

Gli Esempi 2-11 nella Tabella 1 nel seguito sono stati sintetizzati dall'Intermedio 17, usando gli acidi boronici specificati nel seguito in analogia con

la procedura dell'Esempio 1. L'Esempio 12 è stato sintetizzato usando l'*R*-enantiomero dell'Intermedio 17 in analogia con la preparazione dell'Esempio 1.

Tabella 1

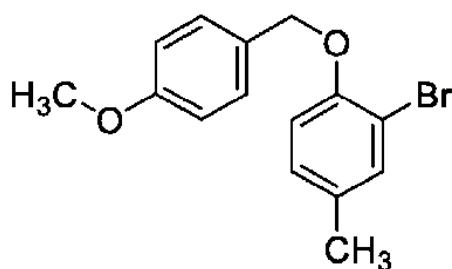
Es n.	Nome	Acido boronico	Prodotto
2	(2S)-3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		
3	(2S)-3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		
4	(2S)-3-[[4-(2-fluoro-6-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		

Es n.	Nome	Acido boronico	Prodotto
5	(2S)-3-[[4-(4-cloro-2-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		
6	(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		
7	(2S)-3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo	Intermedio 10	
8	(2S)-3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		

Es n.	Nome	Acido boronico	Prodotto
9	(2S)-3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo	Intermedio 11	
10	(2S)-3-[[4-(2-cloro-6-idrossifenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		
11	(2S)-3-[[4-(2-idrossi-4-metilfenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		
12	(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo		

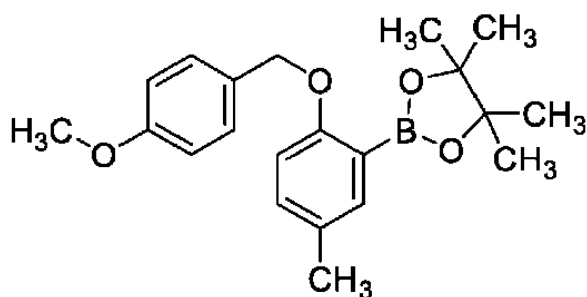
Esempio 13

Passo 1: Intermedio 19: 2-bromo-1-[(4-metossifenil)metossi]-4-metil-benzene



Ad una sospensione di 2-bromo-4-metil-fenolo (1,0 g, 5,3 mmol) e K_2CO_3 (2,2 g, 16 mmol) in DMF (9 ml) è stato aggiunto PMBCl (1,0 g, 6,4 mmol) a ta e la miscela è stata rimescolata a ta per 4 gg. La miscela di reazione è stata versata in H_2O ed estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato mediante H_2O e fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice normale; esano/EtOAc = 95/5-80/20) per dare il composto del titolo (1,7 g, quant.) come olio incolore. MS(ESI): non rilevato.

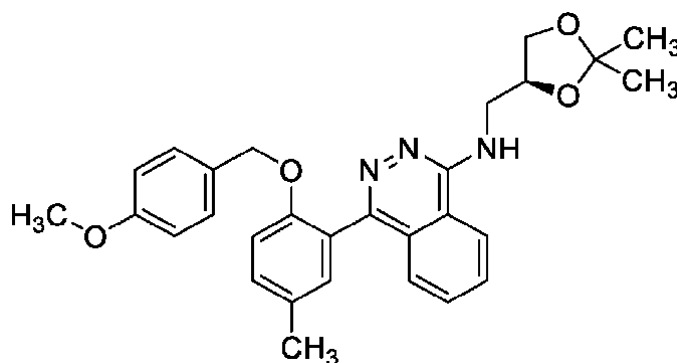
Passo 2: Intermedio 20: 2-[2-[(4-metossifenil)metossi]-5-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano



A una sospensione di Intermedio 19 (1,7 g, 5,5 mmol), NaOAc (1,1 g, 11 mmol) e bis(pinacolato)diboro (1,7 g, 6,7 mmol) in 1,4-diossano (14 ml) è

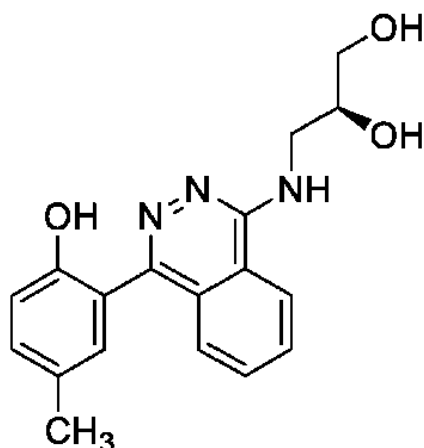
stato aggiunto $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,45 g, 0,55 mmol) e la miscela è stata riscaldata a 100 °C e rimescolata per 4 h. La miscela è stata raffreddata a ta, versata in H_2O e filtrata attraverso Celite®. Il solvente è stato estratto con EtOAc e fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice; esano/EtOAc=100/0-80/20) per dare il composto del titolo (1,73 g, 88%) come olio giallo. MS(ESI): m/z 355,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passo 3: Intermedio 21: N-[[4S]-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metil]-4-[2-[(4-metossifenil)metossi]-5-metil-fenil]ftalazin-1-ammina



Ad una sospensione dell'Intermedio 20 (271 mg, 0,766 mmol), dell'Intermedio 17 (150 mg, 0,511 mmol) e di Na_2CO_3 (162 mg, 1,53 mmol) in 1,4-diossano (2,6 ml) e H_2O (0,5 ml) è stato aggiunto SPhos Pd G3 (40 mg, 0,051 mmol). La fiala è stata sigillata e la reazione è stata condotta a 120 °C per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata versata in salamoia ed estratta con CHCl_3 . Lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0-93/7$). Le frazioni raccolte sono state inoltre purificate mediante cromatografia flash (NH-silice; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0-90/10$) per dare il composto del titolo (182 mg, 73%) come un amorfo giallo. MS(ESI): m/z 484,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$

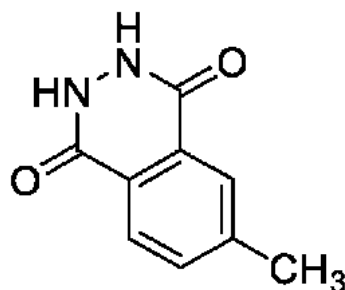
Passo 4: Esempio 13: (2S)-3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo



A una sospensione di Intermedio 21 (180 mg) in MeOH (1 ml) è stato aggiunto HCl 2 M in 1,4-diossano (1 ml) e la miscela di reazione è stata rimescolata a ta per 2 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice; da 100/0 a 85/15) e cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 20-50% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq) come fase mobile per dare il composto del titolo (55 mg, 46%) come un amorfo giallo pallido. MS(ESI): *m/z* 326,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 1H), 4,84-4,91 (m, 1H), 5,30-5,38 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,16 (m, 2H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,75-7,90 (m, 2H), 8,30-8,35 (m, 1H), 9,30-9,45 (m, 1H).

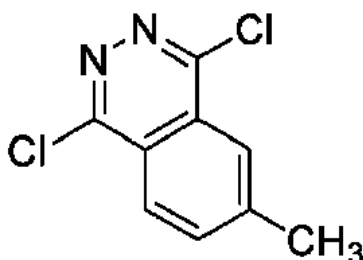
Esempio 14 ed Esempio 15

Passo 1: Intermedio 22: 6-metil-2,3-diidroftalazin-1,4-dione



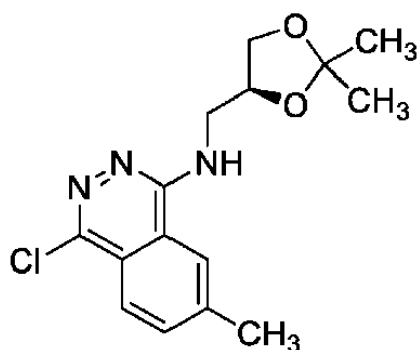
A una soluzione di 5-metilisobenzofuran-1,3-dione (5,0 g, 31 mmol) in AcOH (15 ml) è stata aggiunta idrazina monoidrato (4,9 ml, 0,10 moli) a ta e la miscela è stata rimescolata a ta per 16 h e riscaldata a 110 °C. Dopo 1 h, la miscela è stata raffreddata a ta e alla miscela sono stati aggiunti IPE ed EtOH. Il precipitato è stato filtrato e versato in H₂O. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato per dare il composto del titolo (4,97 g, 91%) come polvere incolore. MS(ESI): m/z 177,1 [M+H]⁺.

Passo 2: Intermedio 23: 1,4-dicloro-6-metil-ftalazina

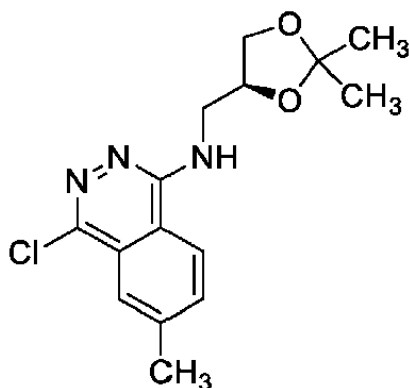


A una soluzione dell'Intermedio 22 (4,97 g, 28,2 mmol) in toluene (1,0 ml) e piridina (4,5 ml) è stato aggiunto fosforiltricloruro (13,2 ml) a ta e la miscela è stata rimescolata a 100 °C per 2 h. La miscela è stata raffreddata a ta e fatta evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata versata in H₂O a 0 °C e rimescolata a ta. Il precipitato è stato filtrato ed essiccato per dare il composto del titolo (5,10 g, 83%) come una polvere giallo pallido. MS(ESI): m/z 213,1/215,1 [M+H]⁺.

Passo 3: Intermedio 24: 4-cloro-N-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metil]-7-metil-ftalazin-1-ammina



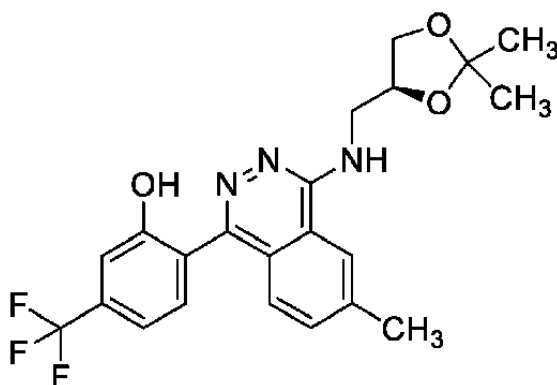
e Intermedio 25: 4-cloro-N-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metil]-6-metil-ftalazin-1-ammina



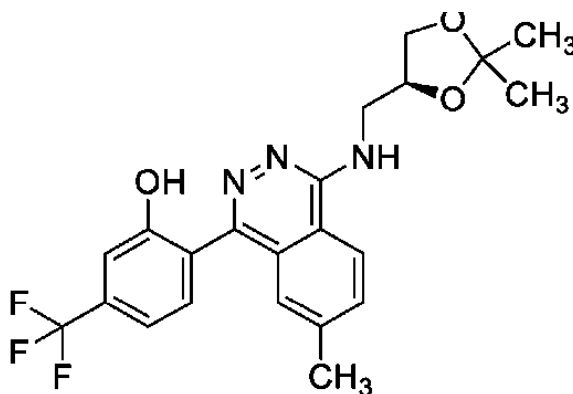
A una soluzione di Intermedio 23 (2,10 g, 9,86 mmol) in NMP anidro (10 ml) sono stati aggiunti DIPEA (4,11 ml, 29,6 mmol) e (S)-(2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)metanammia (1,40 g, 10,7 mmol) a ta e la miscela è stata rimescolata a 100 °C per 4 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e versata in H₂O. La miscela è stata estratta con EtOAc e lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice,

esano/EtOAc=100/0-20/80) per dare una miscela 1:1 di intermedi 22 e 23 (0,898 g, 30%) come un amorpho giallo pallido. MS(ESI): m/z 308,1/310,1 $[M+H]^+$

Passo 4: Intermedio 26: 2-[4-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metilammino]-6-metil-ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



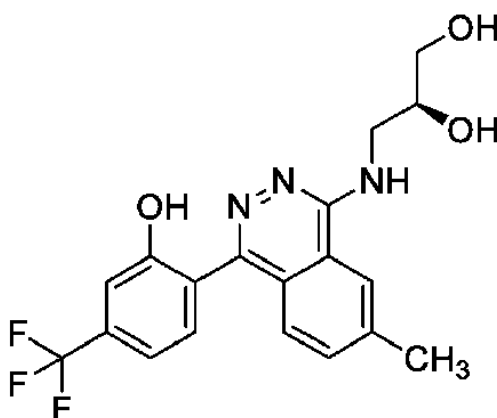
e Intermedio 27: 2-[4-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metilammino]-7-metil-ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



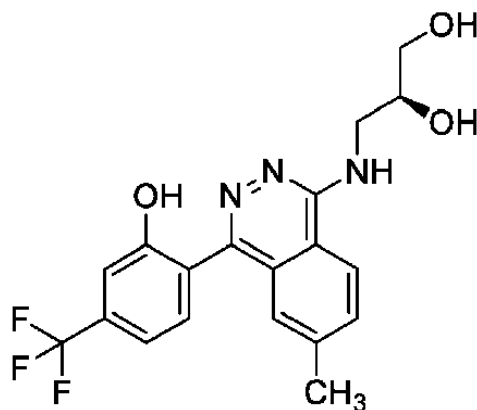
A una sospensione di una miscela 1:1 di Intermedio 24 e Intermedio 25 (400 mg, 1,30 mmol), acido (2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)boronico (401 mg, 1,95 mmol) e Na_2CO_3 (413 mg, 3,90 mmol) in 1,4-diossano (3,2 ml) e H_2O (1 ml)

è stato aggiunto SPhos Pd G3 (101 mg, 0,130 mmol). La fiala è stata sigillata e la reazione è stata condotta a 120 °C per 30 min in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata versata in H₂O ed estratta con CHCl₃. Lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia su colonna (silice, CHCl₃/MeOH=100/0-95/5). Le frazioni raccolte sono state inoltre purificate mediante cromatografia su colonna (NH-silice, CHCl₃/MeOH = 100/0-95/5) per dare il composto del titolo (180 mg, 32%) come un amorfo giallo. Il materiale isolato aveva un rapporto 6-metile/7-metile di 1:1. MS(ESI): *m/z* 434,2 [M+H]⁺

Passo 5: Esempio 14: (2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo



ed Esempio 15: (2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo



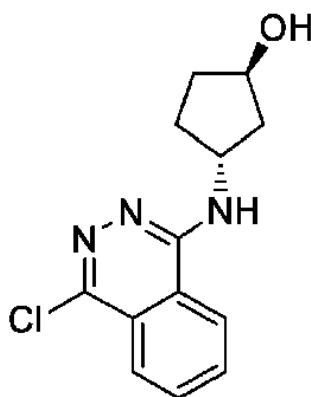
A una sospensione di una miscela 1:1 di Intermedio 26 e Intermedio 27 (179 mg, 0,41 mmol) in MeOH (1 ml) è stato aggiunto HCl 2 M in 1,4-diossano (4 ml) e la miscela di reazione è stata rimescolata a ta per 1 h. Il solvente è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice normale; CHCl₃/MeOH = 100/0-80/20) per dare l'Esempio 14 (24 mg, 15%) come un amorfo giallo pallido e l'Esempio 15 (64 mg, 39%) come un amorfo giallo pallido.

Esempio 14: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,47 (s, 3H), 3,38-3,78 (m, 4H), 3,85-3,93 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,80-7,91 (m, 1H), 8,45-8,60 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 394,1 [M+H]⁺.

Esempio 15: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,47 (s, 3H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 8,60-8,67 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 394,1 [M+H]⁺.

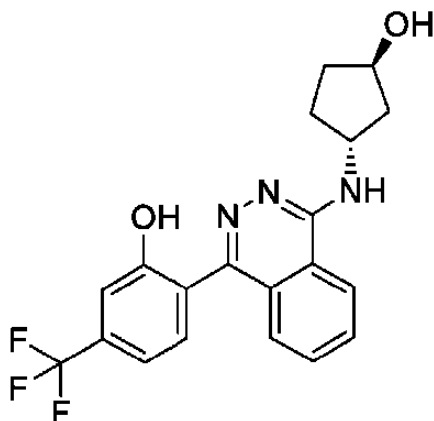
Esempio 16

Passo 1: Intermedio 28: (1R,3R)-3-[(4-cloroftalazin-1-il)ammino]ciclopentanol



A una soluzione di 1,4-dicloroftalazina (1,40 g, 7,0 mmol) in NMP (9 ml), sono stati aggiunti (1R,3R)-3-amminociclopentanolcloridrato (0,97 g, 7,0 mmol, 1,0 eq) e DIPEA (6,1 ml, 35 mmol, 5,0 eq) a ta e la miscela di reazione è stata riscaldata a 110 °C per 22 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta, spenta con soluzione acquosa satura di NaHCO₃ ed estratta con CHCl₃. Lo strato organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato a pressione ridotta per dare un materiale grezzo. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (silice, CHCl₃/MeOH = 100:0-90:10) per dare il composto del titolo (1,37 g, 74%) come polvere marrone. MS(ESI): *m/z* 264,1/266,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52-1,54 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 8,17-8,20 (m, 1H).

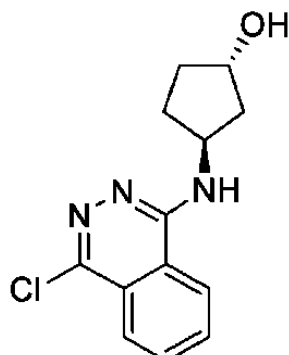
Passo 2: Esempio 16: 2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



A una soluzione di Intermedio 28 (400 mg, 27,0 mmol, 1,1 eq) e acido [2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]boronico (310 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) in DME (5,0 ml) sono stati aggiunti Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (124 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq) e Na₂CO₃ acq. 2 M (2,3 ml, 3,0 eq) a ta. La miscela è stata riscaldata a 85 °C e rimescolata per 5 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e ad essa è stata aggiunta H₂O, quindi la miscela è stata estratta con CHCl₃ (3 volte). Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (NH-silice, CHCl₃/MeOH = 100:0-80:20). Le frazioni raccolte sono state inoltre purificate mediante cromatografia su colonna (gel di silice, CHCl₃/MeOH = 100:0-90:10) per dare il composto del titolo (217 mg, 37%) come polvere gialla. MS(ESI): *m/z* 390,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 -1,68 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,77-4,88 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,0-10,6 (m, 1H).

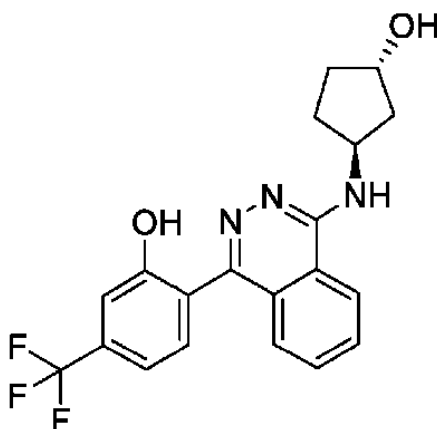
Esempio 17

Passo 1: Intermedio 29: (1S,3S)-3-[(4-cloroftalazin-1-il)ammino]ciclopentanololo



Il composto del titolo è stato preparato usando la stessa procedura dell'Intermedio 28 usando il materiale di partenza (1S,3S)-3-amminociclopentanolcloridrato. Il composto è stato isolato come una sostanza solida marrone. MS(ESI): m/z 264,1/266,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50-1,54 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 8,17-8,20 (m, 1H).

Passo 2: Esempio 17: 2-[4-[[1S,3S)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo

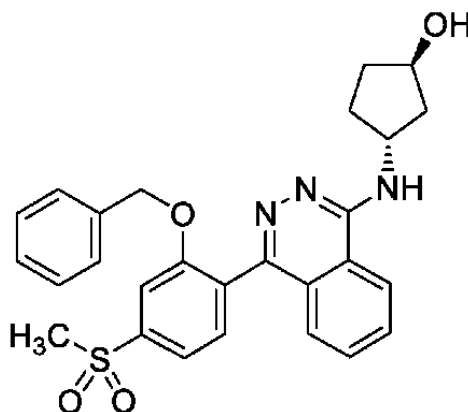


Il composto del titolo è stato preparato usando la stessa procedura dell'Esempio 16, usando l'Intermedio 29 come materiale di partenza. Il composto è stato isolato come una sostanza solida marrone.

MS(ESI): m/z 390,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,69 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,94-2,12 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,77-4,88 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,0-10,6 (m, 1H).

Esempio 18

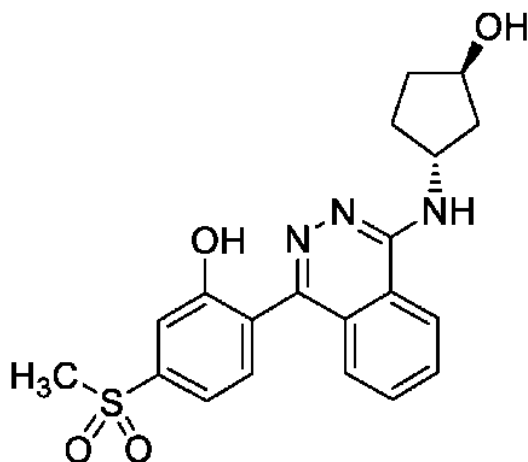
Passo 1: Intermedio 30: (1R,3R)-3-[[4-(2-benzilossi-4-metilsolfonil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]ciclopentanololo



A una soluzione di Intermedio 28 (70 mg, 0,265 mmol, 1,0 eq) e Intermedio 15 (104 mg, 0,268 mmol, 1,0 eq) in DME (0,5 ml) sono stati aggiunti Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (22 mg, 0,0265 mmol, 0,1 eq) e Na₂CO₃ acq. 2 M (0,8 ml, 3,0 eq) a ta. La miscela è stata riscaldata a 90 °C e rimescolata per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e ad essa è stata aggiunta H₂O, quindi la miscela è stata estratta con EtOAc (3 volte). Lo strato organico è stato essiccato

su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (silice, EtOAc/MeOH = 100:0-93:7) per dare il composto del titolo (34,3 mg, 26%) come sostanza solida arancione. MS(ESI): *m/z* 490,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,70 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,05-5,18 (m, 3H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H).

Passo 2: Esempio 18: 2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-metilsolfonil-fenolo



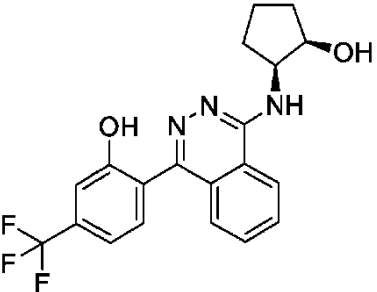
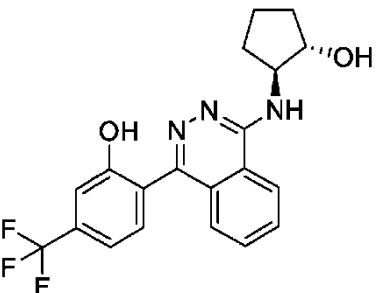
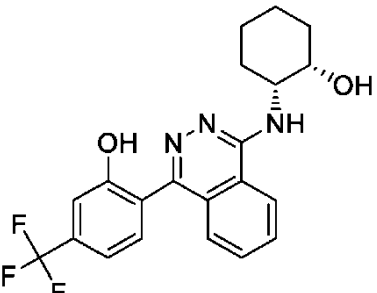
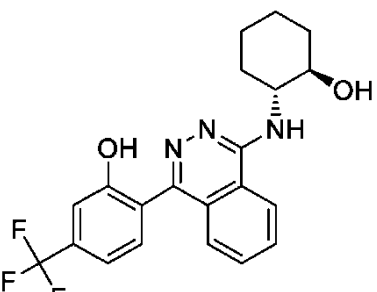
A una soluzione di Intermedio 30 (34,3 mg, 0,070 mmol, 1,0 eq) in EtOH (2 ml) è stato aggiunto Pd/C (26,0 mg, umido al 5%) in atmosfera di azoto. Quindi l'azoto è stato sostituito da 1 atm di idrogeno e la miscela di reazione è stata rimescolata per 7 h a ta. La miscela è stata filtrata attraverso un tampone di Celite[®]. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash usando un gradiente di MeOH al 5-10% in EtOAc come fase mobile, per dare il composto del titolo (24,7 mg, 88%) come una polvere

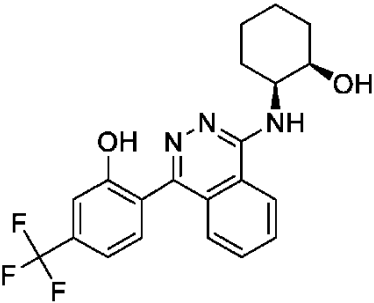
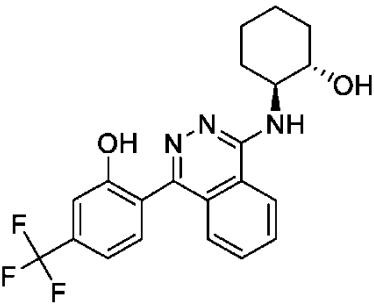
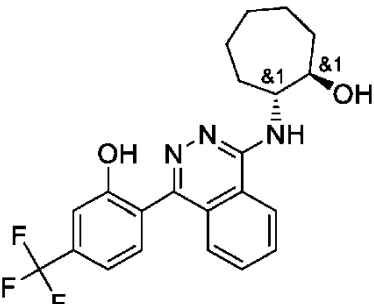
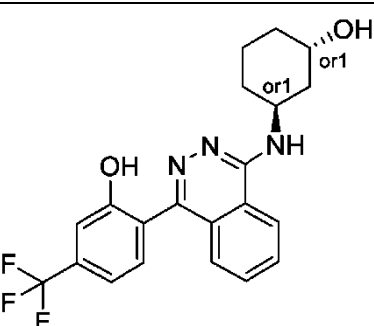
giallastra. MS(ESI): m/z 400,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,69 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 4,27-4,33 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,78-4,90 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,2-10,7 (m, 1H).

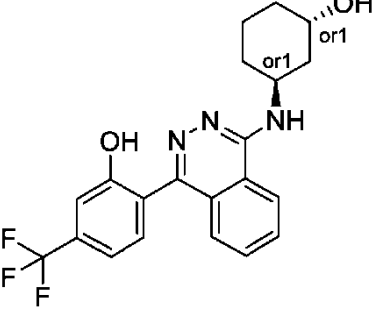
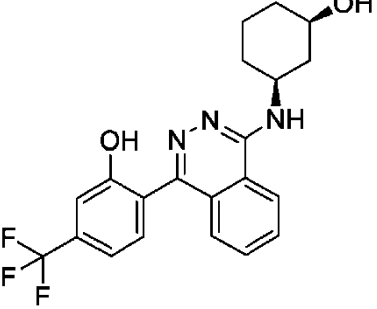
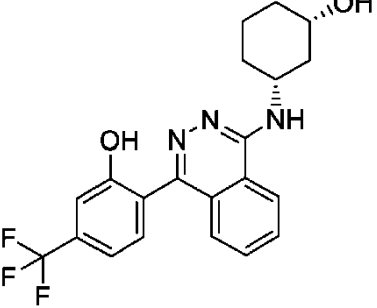
Gli **Esempi da 19 a 37** nella Tabella 2 sono stati tutti preparati analogamente alla procedura per l'**Esempio 17** usando l'amminoalcol appropriato.

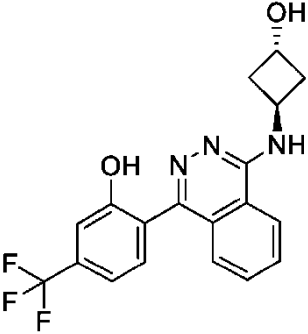
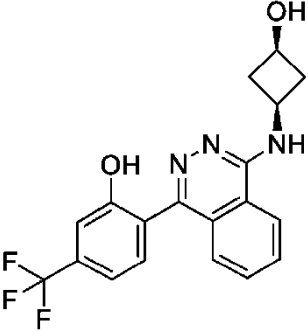
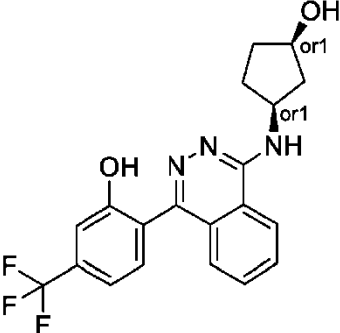
Tabella 2

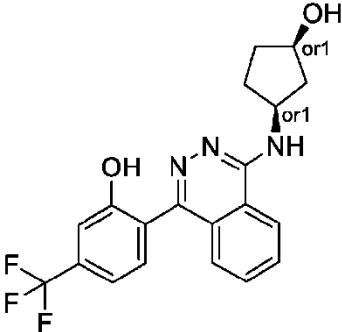
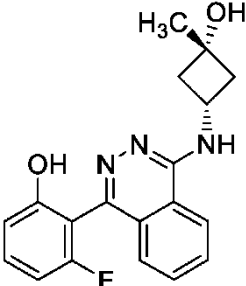
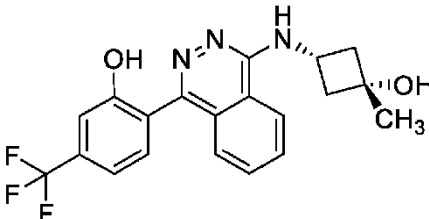
Es n.	Nome	Prodotto
19	2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
20	2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	

Es n.	Nome	Prodotto
21	2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
22	2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossiciclopentil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
23	2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
24	2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	

Es n.	Nome	Prodotto
25	2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
26	2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
27	rac-(1R,2R)-2-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]cicloeptanolo	
28	rel-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossicicloesil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo (Enantiomero opposto all'Esempio 29, configurazione assoluta non nota)	

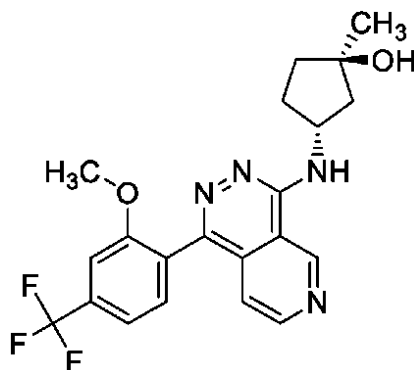
Es n.	Nome	Prodotto
29	rel-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossicicloesil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo (Enantiomero opposto all'Esempio 28, configurazione assoluta non nota)	
30	2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	
31	2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	

Es n.	Nome	Prodotto
32	2-(4-(((1R,3R)-3-idrossiciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo	
33	2-(4-(((1S,3S)-3-idrossiciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo	
34	rel-2-(4-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo (Enantiomero opposto all'Esempio 35, configurazione assoluta non nota)	

Es n.	Nome	Prodotto
35	rel-2-(4-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo (Enantiomero opposto all'Esempio 34, configurazione assoluta non nota)	
36	3-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)fenolo	
37	2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo	

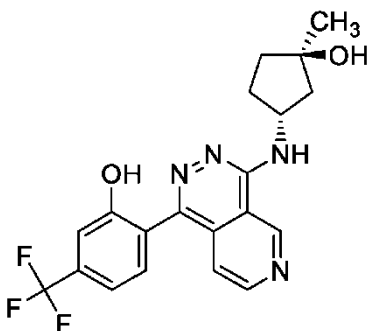
Esempio 38

Passo 1: Intermedio 31: (1R,3R)-3-[[1-[2-metossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]-1-metil-ciclopentanolo



A una soluzione di Intermedio 5 (149,8 mg, 0,70 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) è stato aggiunto TFA (1,0 ml, 13,1 mmol) a ta. La miscela è stata rimescolata per 40 min a ta e la miscela di reazione è stata concentrata. Il residuo è stato reso azeotropico con toluene. A una soluzione del residuo in MeCN (1,2 ml) è stata aggiunta TEA (0,49 ml, 3,50 mmol) e la miscela è stata rimescolata per 10 min a ta. Alla miscela è stato aggiunto l'Intermedio 1 (199,3 mg, 0,59 mmol) e la fiala è stata sigillata. La reazione è stata condotta a 130 °C per 2,5 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice NH usando un gradiente di MeOH allo 0-10% in EtOAc come fase mobile per dare il composto del titolo (195 mg, 74%) come polvere marrone. MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419,1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (s, 3H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,83-2,02 (m, 2H), 2,52-2,72 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,99-5,15 (m, 1H), 5,50 (br d, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,32 (s, 1H).

Passo 2: Esempio 38: 2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo

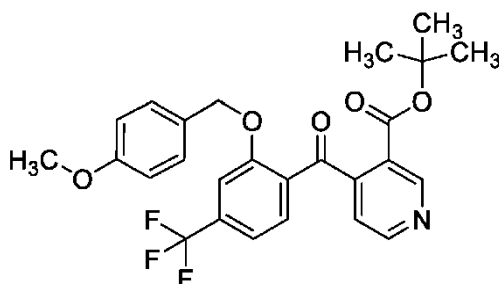


A una soluzione dell'Intermedio 31 (195 mg, 0,44 mmol) in 2,4,6-trimetilpiridina (5 ml) è stato aggiunto Lil (626,9 mg, 4,68 mmol) a ta. La miscela è stata rimescolata per 4 h a 160 °C al buio. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e ad essa è stata aggiunta H₂O. La miscela è stata estratta con EtOAc (3 volte). Lo strato organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna NH usando un gradiente di MeOH al 10-30% in EtOAc come fase mobile per dare una gomma rossa. Il risultato è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash usando un gradiente di MeOH allo 0-20% in EtOAc come fase mobile per dare il composto del titolo (102,6 mg, 56%) come polvere gialla. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 405,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33 (s, 3H), 1,64-1,86 (m, 4H), 2,22 (dd, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,86-5,01 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,44 (br s, 1H).

Esempio 39: 2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossi-3-metilciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo

miscela risultante è stata rimescolata a ta per tutta la notte. La reazione è stata completata dopo 16 h secondo la NMR. Sono stati aggiunti acqua ed EtOAc e le fasi sono state separate. La fase acquosa è stata estratta con EtOAc e l'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia e fatto evaporare. Ciò ha dato un olio arancione pallido che non si è cristallizzato da IPA (approssimativamente 15 ml). L'olio è stato invece purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice, eptano/EtOAc:20/1 come eluente) per dare come resa 3,58 g (80%) del composto del titolo come olio incolore che cristallizzava dopo riposo. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,76 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H).

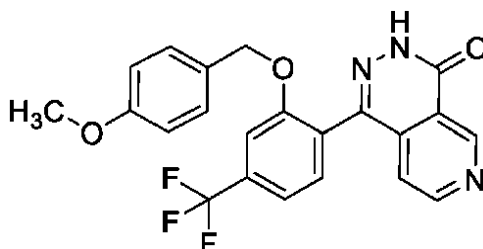
Passo 2: Intermedio 33: *terz-butil-4-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)benzoil]piridin-3-carbossilato*



L'Intermedio 8 (7,0 g, 29,6 mmol) è stato dissolto in THF (50 ml) e raffreddato a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. In un altro pallone, l'Intermedio 32 (10,7 g, 29,6 mmol) è stato dissolto in THF (50 ml) e *n*-BuLi (19,4 ml, 31,1 mmol, 1,6 M in esani) è stato aggiunto a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La soluzione giallo chiaro è stata rimescolata a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ per 15 secondi prima di essere aggiunta a gocce tramite cannula alla prima soluzione. La miscela di reazione è stata rimescolata a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ per 10 min, quindi è stato aggiunto AcOH (1,9 ml in 100 ml di acqua) seguito dall'aggiunta di EtOAc. La miscela di

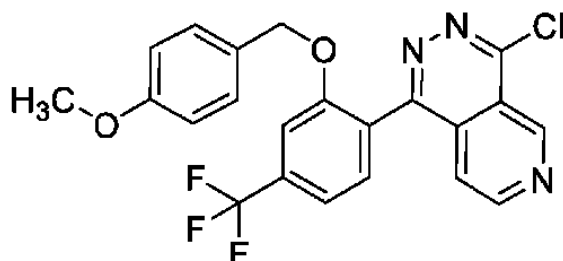
reazione è stata lasciata raggiungere ta e le due fasi sono state separate. L'estratto organico è stato lavato con acqua e fatto evaporare per conseguire il composto del titolo (14,4 g, quant.) come olio arancione. È stato usato nel passo successivo senza ulteriore purificazione. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 488,3.

Passo 3: Intermedio 34: 1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-one



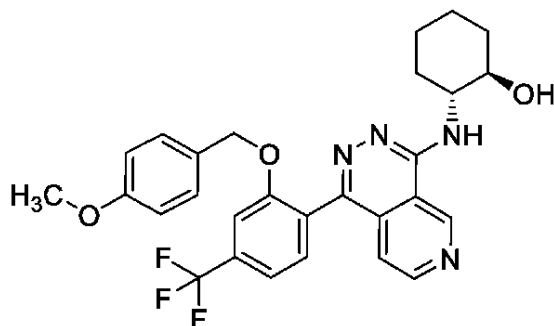
L'Intermedio 33 (41,4 g, 84,9 mmol) è stato dissolto in THF (300 ml), è stato aggiunto idrazina monoidrato (21,1 ml, 340 mmol, 50% in acqua) e la miscela di reazione è stata rimescolata a 60 °C per 16 h. È stata aggiunta acqua (100 ml) e la miscela è stata rimescolata a ta prima di essere versata in acqua (600 ml). La sostanza solida è stata filtrata e lavata con acqua e MTBE. Il prodotto è stato impastato allo stato liquido in EtOAc a riflusso (1 l), raffreddato a ta e filtrato per conseguire il composto del titolo (17,3 g, 48%) come sostanza solida biancastra. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 428,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,68 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

Passo 4: Intermedio 35: 4-cloro-1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazina



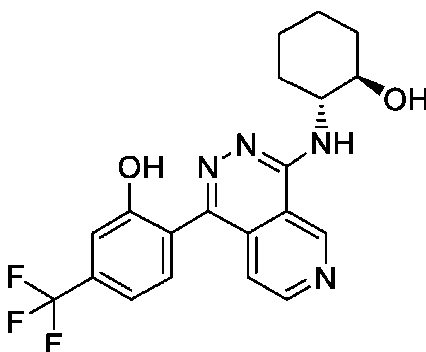
L'Intermedio 34 (6,0 g, 14,0 mmol) è stato impastato allo stato liquido in 1,4-diossano (55 ml). Sono stati aggiunti piridina (9,9 ml, 122 mmol) e fosforiltricloruro (4,6 ml, 48,9 mmol) e la reazione è stata rimescolata a 60 °C per 19 h. La miscela è stata raffreddata a ta e quindi aggiunta a citrato trisodico (180 ml, acq., 1 M). Il prodotto precipitato è stato filtrato, lavato con acqua (2 x 50 ml) ed essiccato sotto vuoto, dando una sostanza solida marrone chiaro. Il grezzo è stato impastato allo stato liquido in MeCN (80 ml) e riscaldato a 80 °C fino a dissoluzione. La miscela è stata raffreddata a ta e il precipitato formato è stato filtrato, lavato con MeCN (2 x 15 ml) ed essiccato per conseguire il composto del titolo (2,57 g, 41%) come sostanza solida marrone chiaro. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 446,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,66 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 9,10 (d, 1H), 9,69-9,82 (m, 1H).

Passo 5: Intermedio 36: (1R,2R)-2-[[1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]cicloesano



L'Intermedio 35 (2,6 g, 5,7 mmol), (1R,2R)-2-amminocicloesano-1-olo (1,1 g, 9,2 mmol) e NaHCO₃ (2,4 g, 28,7 mmol) sono stati miscelati in IPA (22 ml) e rimescolati a 80 °C per 3 g. La miscela di reazione è stata versata in acqua (100 ml) e rimescolata a ta per 2 h. Il solido è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato sotto vuoto a 40 °C per conseguire il composto del titolo (2,9 g, 96%) come sostanza solida marrone chiaro. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 535,6. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (s, 4H), 1,69 (d, 2H), 1,97 (d, 1H), 2,12 (s, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

Passo 6: Esempio 40: 2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo

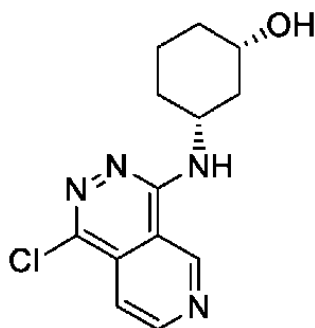


L'Intermedio 36 (2,9 g, 5,5 mmol) è stato impastato allo stato liquido in EtOH assoluto (99,5%, 7 ml), è stato aggiunto HCl (4 M in 1,4-diossano, 20,7 ml, 82,9 mmol) e la reazione è stata rimescolata a ta per 2 h. La miscela è stata aggiunta a gocce a Et₂O (150 ml) sotto rimescolamento per dare un precipitato che è stato filtrato, lavato con Et₂O ed essiccato fino a dare una sostanza solida giallo chiaro (sale di HCl). La sostanza solida è stata impastata allo stato liquido in acqua (50 ml), resa basica (pH=9) con NaHCO₃ acq. sat. ed estratta con DCM:MeOH =

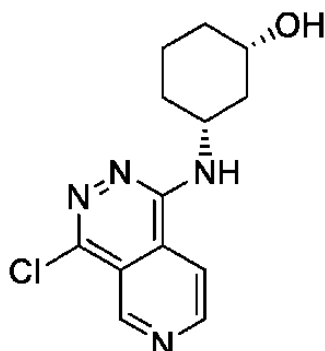
9:1 (molteplici volte). Gli estratti organici combinati sono stati filtrati attraverso un separatore di fase e fatti evaporare per dare 1,85 g di sostanza semi-solida arancione. Questo grezzo è stato dissolto in MeCN (20 ml) e IPA (0,5 ml) a 70 °C, raffreddato a ta, filtrato, lavato con MeCN ed essiccato sotto vuoto a 40 °C per conseguire il composto del titolo (1,25 g, 56%) come sostanza solida gialla. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 405,3. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. per $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$: 405,1538, trovato: 405,1538. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25-1,41 (m, 4H), 1,72 (d, 2H), 1,99 (d, 1H), 2,13 (s, 1H), 3,56-3,69 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

Esempio 41

Passo 1: Intermedio 37: (1S,3R)-3-[(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino]cicloesano

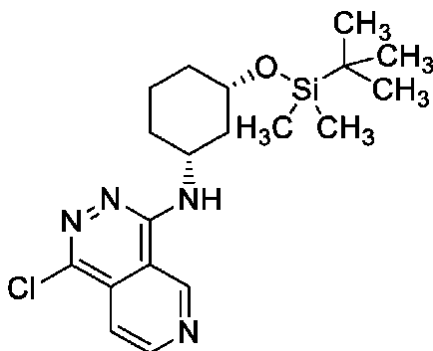


e **Intermedio 38:** (1S,3R)-3-[(4-cloropirido[3,4-d]piridazin-1-il)ammino]cicloesano

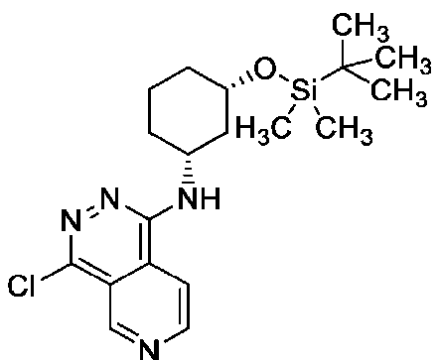


A una sospensione di (1S,3R)-3-amminocicloesanolcloridrato (0,93 g, 6,1 mmol, 1,1 eq) in NMP (12 ml, 0,5 M), sono stati aggiunti a ta 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (1,1 g, 5,7 mmol, 1,0 eq) e DIPEA (4,0 ml, 23 mmol, 4,1 eq). La miscela è stata riscaldata a 90 °C e rimescolata per 20 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e concentrata nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (silice, esano/EtOAc = 50:50) per dare la miscela del composto del titolo (Intermedio 37/Intermedio 38 = 7:3, 2,1 g, 89%) come caramello giallo. MS(ESI): m/z 279,1/281,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,4-1,5 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 6H), 2,18 (br s, 2H), 4,19 (br s, 1H), 4,5-4,6 (m, 0,3H), 4,6-4,7 (m, 0,7H), 6,5-6,7 (m, 0,3H), 6,9-7,1 (m, 0,7H), 7,55 (dd, 0,3H), 7,87 (dd, 0,7H), 8,99 (d, 0,3H), 9,00 (d, 0,7H), 9,28 (d, 0,7H), 9,52 (d, 0,3H).

Passo 2: Intermedio 39: N-[(1R,3S)-3-[terz-butil(dimetil)silil]ossicicloesil]-1-cloro-pirido[3,4-d]piridazin-4-ammina



e **Intermedio 40**: N-[(1R,3S)-3-[terz-butil(dimetil)silil]ossicicloesil]-4-cloro-pirido[3,4-d]piridazin-1-ammina



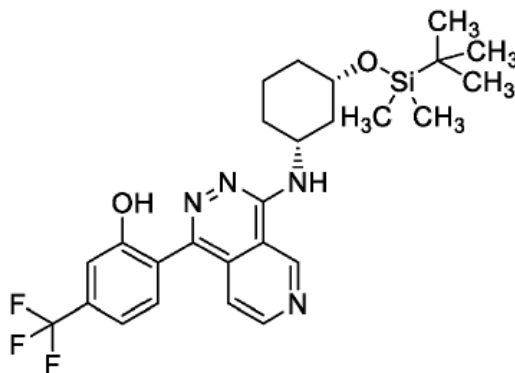
A una soluzione della miscela di Intermedio 37 e Intermedio 38 del passo precedente (1,7 g, 4,1 mmol, 1,0 eq) in DMF (25 ml) sono stati aggiunti imidazolo (0,34 g, 5,0 mmol, 1,2 eq), terzbutildimetilsililcloruro (0,68 mg, 4,5 mmol, 1,1 eq) e DMAP (0,16 mg, 1,3 mmol, 0,3 eq) a 0 °C e la miscela è stata rimescolata per 22 h a ta. La miscela di reazione è stata versata in acqua ghiacciata ed estratta con EtOAc (50 ml, 2 volte). Lo strato organico è stato lavato con H₂O (20 ml, 3 volte) e salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (silice, esano/EtOAc = 70:30)

per dare l'Intermedio 39 (798 mg, 50%) come un amorfo giallo pallido e l'Intermedio 40 (176 mg, 11%) come una polvere giallo pallido.

Intermedio 39: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,18 (s, 3H), 0,21 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 3H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,0-2,1 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 7,00 (br s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,24 (s, 1H). MS(ESI): m/z 393,2/395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 40: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,16 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,51-1,96 (m, 6H), 1,99-2,09 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,98 (d, 1H) 9,53 (s, 1H). MS(ESI): m/z 393,2/395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

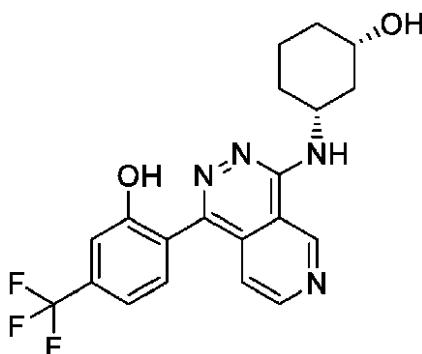
Passo 3: Intermedio 41: 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[terz-butil(dimetil)silil]ossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



A una soluzione di Intermedio 39 dal passo precedente (201 mg, 0,51 mmol, 1,0 eq), acido [2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]boronico (131 mg, 0,63 mmol, 1,2 eq) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq) in 1,4-diossano (4 ml, 0,1 M) è stato aggiunto Na_2CO_3 acq. 2 M (0,80 ml, 1,6 mmol,

3,1 eq). La miscela è stata riscaldata a 100 °C e rimescolata per 4 h sotto atmosfera di argon. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e diluita con H₂O ed EtOAc. Lo strato organico è stato estratto con EtOAc (10 ml, 2 volte), lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (silice, esano/EtOAc = 60:40) e quindi (NH-silice, EtOAc/MeOH = 95:5) per dare il composto del titolo (145 mg, 52%) come un amorfo giallo. MS(ESI): *m/z* 519,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,21 (s, 3H), 0,25 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 3H), 1,9-2,1 (m, 3H), 4,27 (d, 1H), 4,80 (td, 1H), 4,80 (td, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,6-7,4 (br s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,36 (s, 1H), 11,63 (br s, 1H).

Passo 4: Esempio 41: 2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo

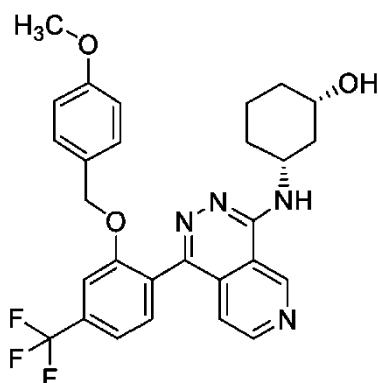


A una soluzione dell'Intermedio 41 (140 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq) in THF (3 ml) è stato aggiunto fluoruro di tetrabuttilammonio 1 M in soluzione di THF (0,4 ml, 0,40 mmol, 1,6 eq) a ta. La miscela è stata rimescolata a ta per 22 h. Alla miscela risultante è stato aggiunto NaHCO₃ acq. sat. ed è stata estratta con EtOAc (15 ml, 2 volte). Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante

cromatografia su colonna (silice, EtOAc/MeOH = 95:5) per dare il composto del titolo (96 mg, 89%) come un amorpho giallo. MS(ESI): m/z 405,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,5-1,6 (m, 1H), 1,7-2,1 (m, 6H), 2,1-2,2 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,4-11,7 (m, 1H).

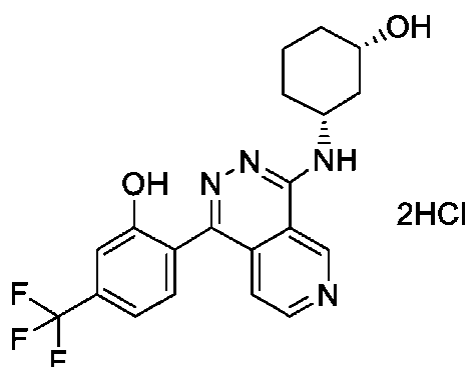
Esempio 42

Passo 1: Intermedio 42: (1S,3R)-3-[[1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]cicloesano



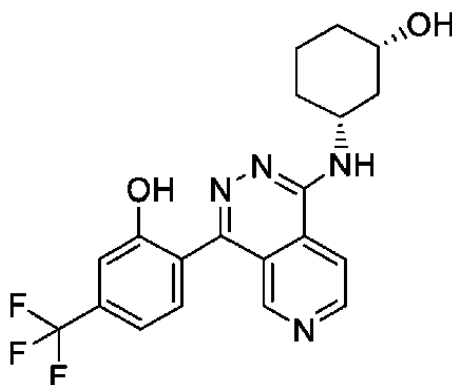
L'Intermedio 35 (1,45 g, 3,3 mmol), (1S,3R)-3-amminocicloesano-1-olo, HCl (0,54 g, 3,6 mmol) e Na_2CO_3 (0,72 g, 6,8 mmol) sono stati miscelati in solfolano (14 ml) e la reazione è stata rimescolata a 120 °C per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta prima di aggiungere acqua e iPrOAc e le fasi sono state separate. La fase acquosa è stata estratta con iPrOAc e l'estratto organico combinato è stato lavato due volte con acqua e fatto evaporare. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando EtOAc come fase mobile per conseguire il composto del titolo (1,47 g, 86%) come una sostanza solida giallo pallido. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 525,5.

Passo 2: Esempio 42: 2-(4-(((1R,3S)-3-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenoldicloridrato



HCl (15 ml, 60 mmol, 4 M in 1,4-diossano) è stato aggiunto all'Intermedio 42 (1,75 g, 3,34 mmol) in EtOH assoluto (3 ml) per dare una soluzione limpida. La miscela di reazione è stata rimescolata a 40 °C per 15 min, quindi a ta. La miscela di reazione è stata aggiunta a gocce a Et₂O (100 ml) e la sostanza solida è stata filtrata e lavata con Et₂O. La sostanza solida è stata nuovamente dissolta in EtOH ed è stato aggiunto EtOAc per far precipitare il prodotto. La sostanza solida è stata filtrata, lavata con due porzioni di EtOAc ed essiccata per dare una sostanza solida gialla. La sostanza solida è stata inoltre dissolta in MeCN/acqua e liofilizzata per conseguire il composto del titolo (1,45 g, 91%). MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 405,3. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. per C₂₀H₁₉F₃N₄O₂: 405,1536, trovato: 405,1534. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09-1,21 (m, 1H), 1,38 (q, 1H), 1,46-1,63 (m, 2H), 1,80 (dt, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,98 (d, 1H), 2,24 (d, 1H), 3,57 (ddd, 1H), 4,15 (dt, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,24 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

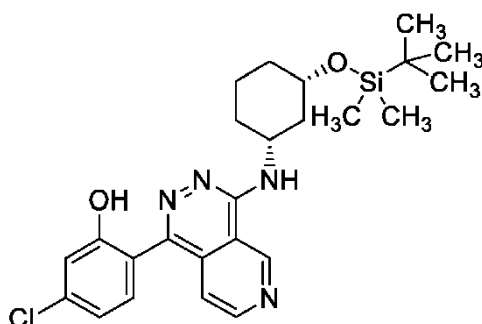
Esempio 43: 2-[1-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]-5-(trifluorometil)fenolo



Il composto del titolo è stato preparato analogamente all'Esempio 41 usando l'Intermedio 40 invece dell'Intermedio 39. MS(ESI): m/z 405,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10-1,20 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

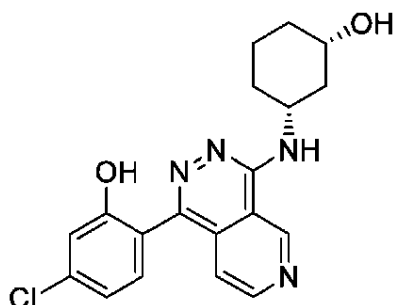
Esempio 44

Passo 1: Intermedio 43: 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[terz-butil(dimetil)silil]ossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-cloro-fenolo



A una soluzione di Intermedio 39 in (1,1 g, 2,8 mmol), 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenolo (1,0 g, 3,9 mmol) e Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (231 mg, 0,283 mmol, 0,1 eq) in 1,4-diossano (4 ml) è stato aggiunto Na₂CO₃ acq. 2 M (4,2 ml, 8,4 mmol, 3,0 eq). La miscela è stata riscaldata a 100 °C e rimescolata per 2,5 h sotto atmosfera di argon. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e diluita con H₂O. La miscela è stata estratta con EtOAc e lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc al 20-50% in esano come fase mobile. Le frazioni raccolte sono state inoltre purificate mediante cromatografia su colonna di gel di silice NH usando un gradiente di EtOAc al 50-100% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (774,7 mg, 55%) come un amorfo giallo. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 485,2/487,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,45-1,62 (m, 1H), 1,63-1,83 (m, 3H), 1,87-2,10 (m, 4H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,33-9,35 (m, 1H), 11,63 (br s, 1H).

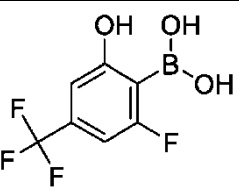
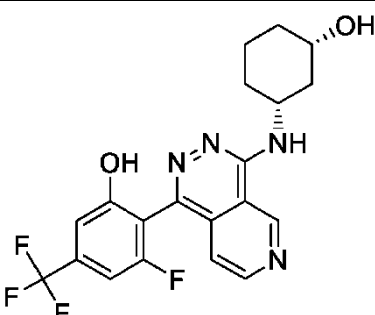
Passo 2: Esempio 44: 5-cloro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo



A una soluzione dell'Intermedio 43 (174,6 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq) in THF (3 ml) è stato aggiunto fluoruro di tetrabutylammonio 1 M in soluzione di THF (0,52 ml, 0,52 mmol, 1,5 eq) a ta. La miscela è stata rimescolata per 21 h a ta. Alla miscela risultante è stato aggiunto NaHCO₃ acq. sat. ed è stata estratta con EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash usando un gradiente di MeOH allo 0-5% in EtOAc come fase mobile per dare il composto del titolo (114,5 mg, 81%) come un amorfo giallo. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 371,1/373,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08-1,21 (m, 1H), 1,22-1,44 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,74 (d, 1H).

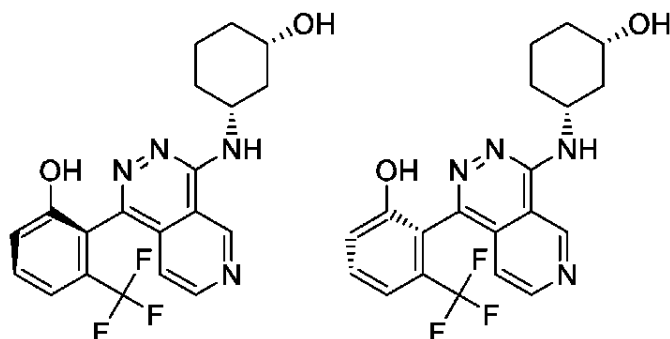
Gli esempi inclusi nella Tabella 3 nel seguito sono stati sintetizzati analogamente alla procedura in due passi dell'Esempio 44 usando gli acidi boronici e i borolani specificati.

Tabella 3

Es n.	Nome	Materiale di partenza di acido boronico	Prodotto
45	3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo		

Es n.	Nome	Materiale di partenza di acido boronico	Prodotto
46	5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo		
47	3-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo		
48	2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo		

Esempio 49 ed Esempio 50: atropisomeri (R) e (S) di 2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-3-(trifluorometil)fenolo



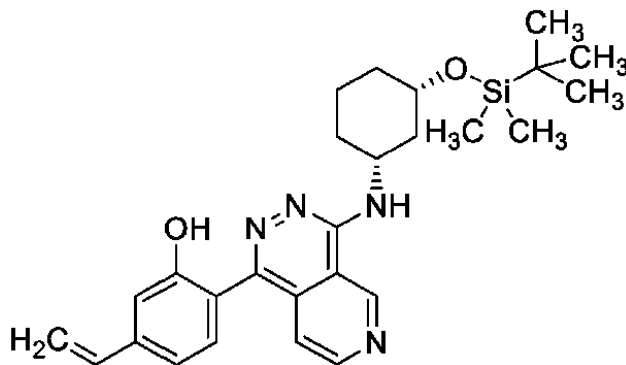
A una soluzione di Intermedio 39 (200 mg, 0,51 mmol, 1,0 eq), acido [2-idrossi-6-(trifluorometil)fenil]boronico (125,8 mg, 0,61 mmol) e SPhos Pd G3 (39,8 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq) in 1,4-diossano (0,77 ml) è stato aggiunto Na_2CO_3 acq. 2 M (0,77 ml, 1,5 mmol, 3,0 eq) e la fiala è stata sigillata. La reazione è stata condotta a 150 °C per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e diluita con H_2O ed EtOAc. Lo strato organico è stato estratto con EtOAc (3 volte), lavato con salamoia, essiccato su Na_2SO_4 e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando un gradiente di MeOH allo 0-10% in EtOAc e quindi cromatografia su colonna NH usando un gradiente di MeOH al 5-20% in EtOAc come fase mobile per dare una miscela di prodotti come una polvere giallo pallido. Il residuo è stato dissolto in THF (3 ml) e alla miscela è stato aggiunto di fluoruro di tetrabuttilammonio 1 M in soluzione di THF (0,6 ml, 0,60 mmol) a ta. La miscela è stata rimescolata per 6 h a ta. Alla miscela risultante è stato aggiunto NaHCO_3 sat. acq. ed è stata estratta con EtOAc (2 volte). Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na_2SO_4 e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 20-50% in $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (10 mM, acq.) come fase mobile per dare il primo composto eluente Isomero 1 Esempio 49 (33,3 mg) come polvere beige e il secondo composto eluente Isomero 2 Esempio 50 (30,3 mg) come polvere beige.

Esempio 49: MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 405,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09-1,21 (m, 1H), 1,21-1,47 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 4,24-4,39 (m, 1H), 4,74 (br d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,16 (br s, 1H).

Esempio 50: MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 405,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09-1,21 (m, 1H), 1,27-1,45 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 4,25-4,41 (m, 1H), 4,72 (br d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,15 (br s, 1H).

Esempio 51

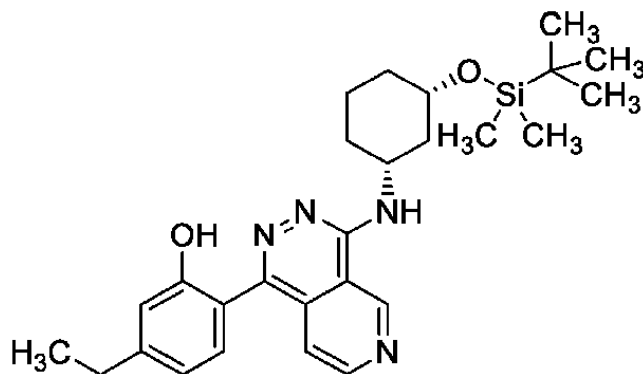
Passo 1: Intermedio 44: 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[terz-butil(dimetil)silil]ossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-vinil-fenolo



Ad una soluzione di Intermedio 43 (185,2 mg, 0,37 mmol) in 1,4-diossano (1,2 ml) e acqua (0,8 ml) è stato aggiunto K_3PO_4 (477,2 mg, 2,2 mmol), potassio-trifluoro(vinil)boroidruro (149,6 mg, 1,1 mmol) e Xphos Pd G3 (30,0 mg, 0,035 mmol). La fiala è stata sigillata e la reazione è stata condotta a 120 °C per

30 min in un reattore a microonde. La reazione è stata quindi diluita con EtOAc e H₂O. Gli strati sono stati separati, lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc e gli strati organici combinati sono stati lavati con NaHCO₃ acq. sat. e salamoia. Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash usando un gradiente di EtOAc al 15-70% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (54,3 mg, 30%) come polvere marrone. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 477,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 3H), 1,87-2,11 (m, 4H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,33 (s, 1H).

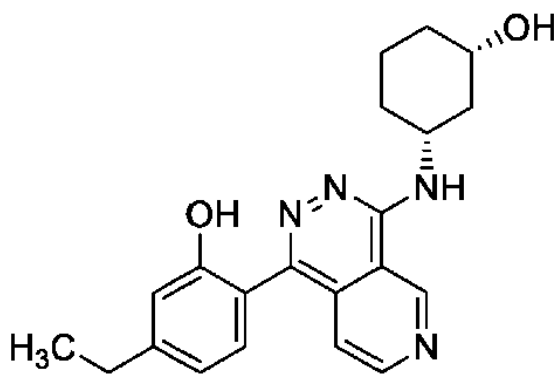
Passo 2: Intermedio 45: 2-[4-[[[(1R,3S)-3-[terz-butil(dimetil)silil]ossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-etil-fenolo



A una soluzione di Intermedio 44 (52 mg, 0,11 mmol) in EtOAc (2 ml) è stato aggiunto Pd/C (22 mg, umido al 10%) in atmosfera di azoto. Quindi l'azoto è stato sostituito da 1 atm di idrogeno e la miscela di reazione è stata rimescolata a temperatura per 1 h. La miscela è stata filtrata attraverso un tampone di Celite®. Il filtrato è stato concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su

colonna flash usando un gradiente di EtOAc al 10-35% in esano come fase mobile, per dare il composto del titolo (33,4 mg, 66%) come polvere gialla. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 479,2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,20 (s, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,63-1,84 (m, 3H), 1,88-2,12 (m, 4H), 2,69 (q, 2H), 4,19-4,27 (m, 1H), 4,72-4,82 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,33 (d, 1H), 11,26 (br s, 1H).

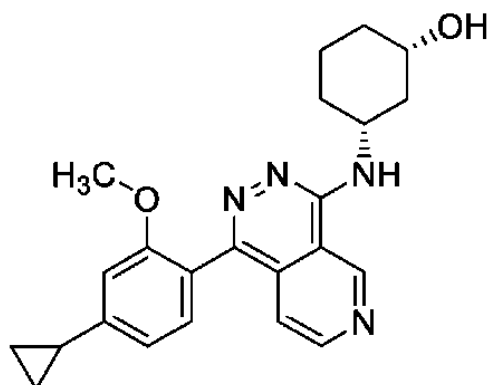
Passo 3: Esempio 51: 5-etil-2-[4-[[1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo



Il composto del titolo è stato ottenuto analogamente all'Esempio 44 usando l'Intermedio 45. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 365,2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (t, 3H), 1,47-1,76 (m, 3H), 1,79-2,04 (m, 4H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,69 (q, 2H), 4,24 (br s, 1H), 4,61-4,79 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

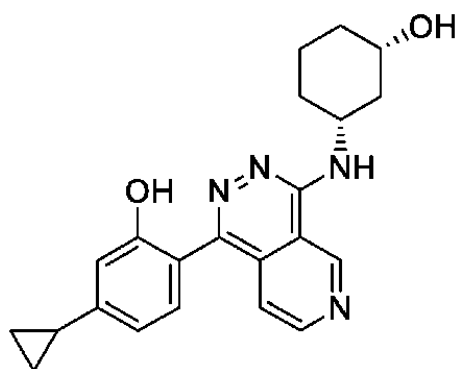
Esempio 52

Passo 1: Intermedio 46: (1S,3R)-3-[[1-(4-ciclopropil-2-metossifenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]cicloesanololo



Il composto del titolo è stato ottenuto analogamente all'Esempio 44 usando l'Intermedio 13. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 391,2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,76-0,83 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 1,42-1,81 (m, 4H), 1,82-2,03 (m, 3H), 2,17-2,33 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,62-4,77 (m, 1H), 6,42-6,63 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,28 (s, 1H).

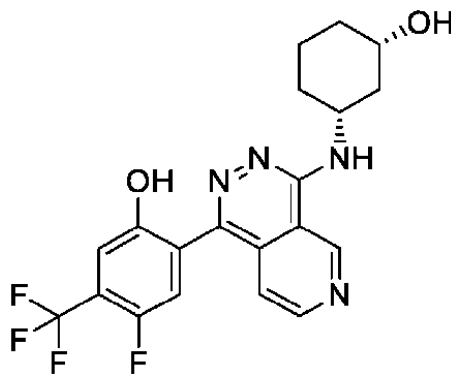
Passo 2: Esempio 52: 5-ciclopropil-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo



Ad una soluzione di Intermedio 46 (200 mg, 0,45 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) è stato aggiunto BBr_3 (3,0 ml, 3,0 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) a -78°C . La miscela di reazione è stata rimescolata a 0°C per 1 h. La reazione è stata spenta con

NaHCO₃ acq. ed è stata estratta con CHCl₃-MeOH (3 volte). Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna flash usando un gradiente di MeOH allo 0-10% in CHCl₃ come fase mobile per dare una gomma marrone. Il risultato è stato purificato mediante cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 30-60% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq) come fase mobile per conseguire il composto del titolo (98,7 mg, 50%) come polvere arancione. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 377,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,65-0,74 (m, 2H), 0,95-1,03 (m, 2H), 1,08-1,21 (m, 1H), 1,23-1,45 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,83-1,97 (m, 2H), 2,03 (br d, 1H), 2,21-2,36 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 1H), 4,21-4,42 (m, 1H), 4,72 (br d, 1H), 6,64-6,73 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,73 (d, 1H).

Esempio 53: 4-fluoro-2-[4-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo

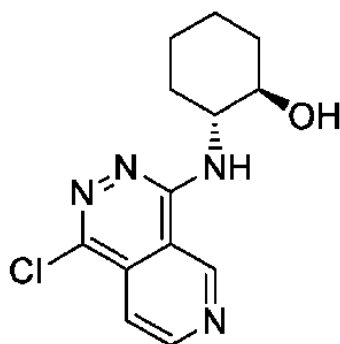


Usando l'Intermedio 14 seguendo la procedura in due passi descritta per l'Esempio 52, è stato ottenuto il composto del titolo. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺423,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09-1,21 (m, 1H), 1,23-1,45 (m, 3H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,24-

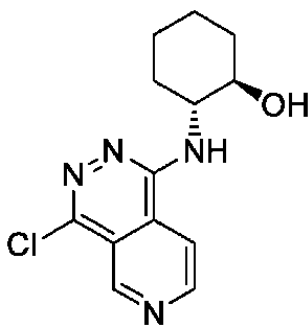
2,36 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,77 (s, 1H).

Esempio 54

Passo 1: Intermedio 47: (1R,2R)-2-[(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino]cicloesano



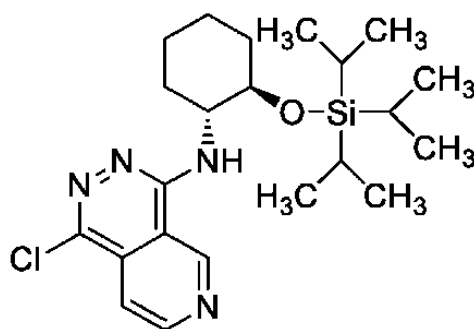
e Intermedio 48: (1R,2R)-2-[(4-cloropirido[3,4-d]piridazin-1-il)ammino]cicloesano



A una sospensione di (1R,2R)-2-amminocicloesanolcloridrato (3,18 g, 21 mmol, 1,1 eq) in MeCN (20 ml, 1 M), sono stati aggiunti 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (4,0 g, 20 mmol, 1,0 eq) e DIPEA (10,4 ml, 60 mmol, 3 eq) a ta. La

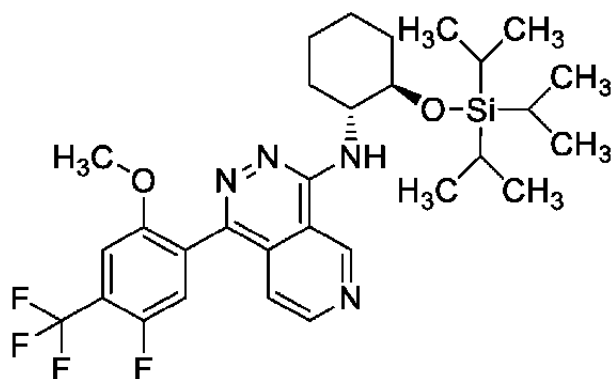
miscela è stata riscaldata a 100 °C e rimescolata per 4 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e concentrata nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando un gradiente di MeOH allo 0-3% in EtOAc come fase mobile per dare una miscela 3:1 di Intermedio 47 e Intermedio 48 (4,2 g, 56%) come sostanza solida giallo pallido. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 279,1/281,1.

Passo 2: Intermedio 49: 1-cloro-N-[(1R,2R)-2-triisopropilsilossicicloesil]pirido[3,4-d]piridazin-4-ammina



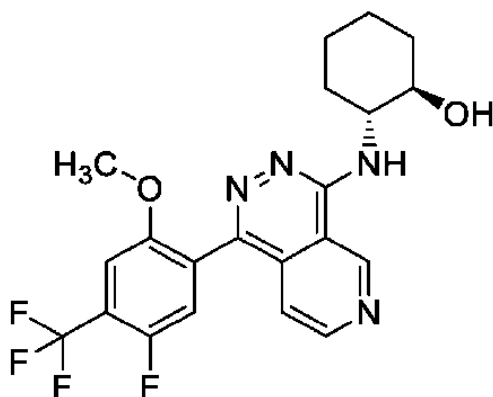
A una soluzione della miscela di Intermedio 47 e Intermedio 48 dal passo precedente (3,2 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) in CH_2Cl_2 (35 ml) sono stati aggiunti 2,6-dimetilpiridina (2,7 ml, 23 mmol, 2 eq), triisopropilsililtrifluorometansolfonato (4,63 ml, 17,2 mmol, 1,5 eq) a 0 °C e la miscela è stata rimescolata per 30 min alla stessa temperatura. La miscela di reazione è stata diluita con H_2O e la miscela è stata rimescolata. Lo strato organico è stato separato e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna NH usando un gradiente di EtOAc al 10-30% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (3,1 g, 61%) come un amorfo giallo pallido. MS (ESI): m/z $[M-H]^-$ 433,3/435,3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00-1,14 (m, 21H), 1,17-1,44 (m, 2H), 1,45-1,73 (m, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 5,65 (br d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,21-9,24 (m, 1H).

Passo 3: Intermedio 50: 1-[5-fluoro-2-metossi-4-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R,2R)-2-triisopropilsilossicicloesil]pirido[3,4-d]piridazin-4-ammina



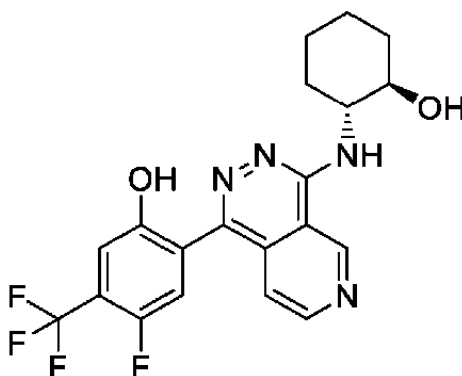
A una soluzione di Intermedio 49 (150 mg, 0,34 mmol), Intermedio 14 (206,9 mg, 0,52 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (12,2 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq) in 1,4-diossano (2 ml) e H_2O (0,5 ml) è stato aggiunto Cs_2CO_3 (337 mg, 1,03 mmol, 3,0 eq) e la fiala è stata sigillata. La reazione è stata condotta a $120\text{ }^\circ\text{C}$ per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e diluita con H_2O . Alla miscela è stato aggiunto CHCl_3 e la miscela è stata rimescolata. Lo strato organico è stato separato e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando un gradiente di EtOAc al 5-35% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (126,3 mg, 62%) come un amorfo giallo pallido. MS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 591,3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,99-1,16 (m, 21H), 1,23-1,46 (m, 2H), 1,47-1,75 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,90-4,01 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,28 (d, 1H).

Passo 4: Intermedio 51: (1R,2R)-2-[[1-[5-fluoro-2-metossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]cicloesano



Partendo con l'Intermedio 50, il composto del titolo è stato preparato analogamente all'Esempio 44. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 437,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46-1,72 (m, 3H), 1,76-2,03 (m, 4H), 2,17-2,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 6,76-6,96 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,30-9,33 (m, 1H).

Passo 5: Esempio 54: 4-fluoro-2-[4-[[$(1R,2R)$]-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



Partendo con l'Intermedio 51, il composto del titolo è stato preparato analogamente al Passo 2 dell'Esempio 52. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 422,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22-1,43 (m, 4H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,92-2,06 (m,

1H), 2,06-2,19 (m, 1H), 3,57-3,68 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,81 (br d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,80 (s, 1H).

Gli esempi inclusi nella Tabella 4 nel seguito sono stati sintetizzati in analogia con la procedura dell'Esempio 54 dei passi 3 e 4 partendo dall'Intermedio 49 e dagli acidi boronici specificati come materiale di partenza.

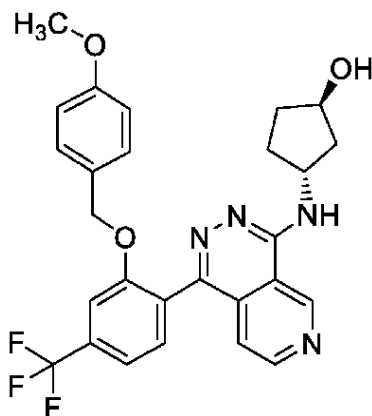
Tabella 4

Es n.	Nome	Materiale di partenza di acido boronico	Prodotto
55	3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo		
56	2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo		

Es n.	Nome	Materiale di partenza di acido boronico	Prodotto
57	5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo		
58	5-cloro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo		

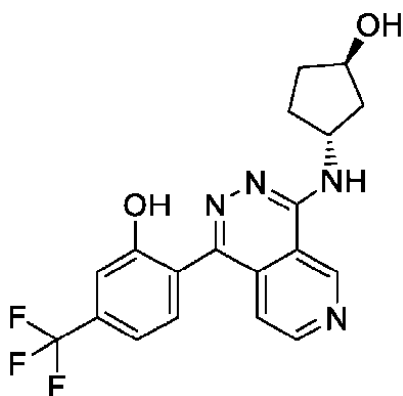
Esempio 59

Passo 1: Intermedio 52: (1R,3R)-3-[[1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]ciclopentanol



L'Intermedio 35 (2,6 g, 5,8 mmol), (1R,3R)-3-amminociclopentan-1-olcloridrato (0,96 g, 7,0 mmol) e NaHCO₃ (2,94 g, 35 mmol) sono stati miscelati in IPA (25 ml) e rimescolati a 80 °C per 20 h. La miscela è stata versata su acqua (100 ml), la miscela è stata raffreddata a ta, il prodotto solido è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato per conseguire il composto del titolo (2,82 g, 95%) come una sostanza solida beige. MS (ESI): m/z [M+H]⁺ 511,5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,61 (ddd, 2H), 1,84 (dt, 1H), 1,94-2,15 (m, 2H), 2,25 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,20-4,39 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,84 (h, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,56-7,69 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).

Passo 2: Esempio 59: 2-(4-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo



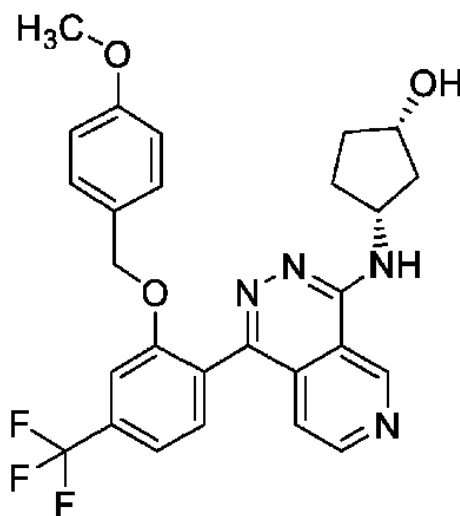
L'Intermedio 52 (2,7 g, 5,29 mmol) è stato impastato allo stato liquido in EtOH assoluto (7 ml) ed è stato aggiunto HCl (4 M in 1,4-diossano, 19,8 ml, 79 mmol) e la reazione è stata rimescolata a ta per 2 h, prima di essere aggiunta a gocce a Et₂O (150 ml) sotto rimescolamento. Il precipitato è stato filtrato e lavato con Et₂O. La sostanza solida grezza è stata dissolta in acqua (100 ml) e lavata con DCM (2x50 ml). La fase acquosa è stata quindi resa basica con NaHCO₃ (sat., 50 ml,

pH=9), l'impasto liquido formato è stato rimescolato a ta per 1 h, la sostanza solida è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata sotto vuoto per dare il composto del titolo (1,8 g, 87%) come sostanza solida marrone chiaro. MS

(ESI): m/z $[M+H]^+$ 391,3. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. per $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2$: 391,1382, trovato: 391,1392. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,51-1,70 (m, 2H), 1,85 (dt, 1H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,27 (dq, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,86 (h, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

Esempio 60

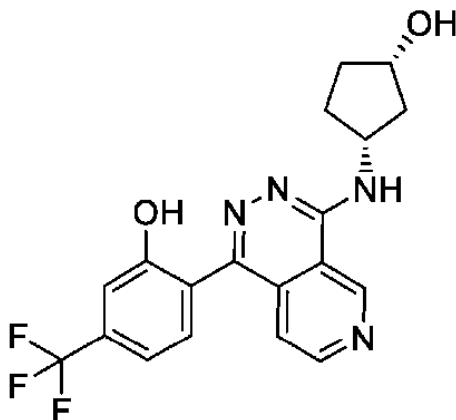
Passo 1: Intermedio 53: (1S,3R)-3-[[1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]ciclopentanololo



L'Intermedio 35 (2,6 g, 5,8 mmol), (1S,3R)-3-amminociclopentan-1-olcloridrato (0,95 g, 6,9 mmol) e $NaHCO_3$ (2,94 g, 35,0 mmol) sono stati miscelati in IPA (25 ml) e rimescolati a 80 °C per 20 h. La miscela è stata versata su acqua (100 ml), la miscela è stata raffreddata a ta, il prodotto solido è stato filtrato, lavato con acqua ed essiccato per conseguire il composto del titolo (2,87 g, 96%) come

un solido beige. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 511,5. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,58-1,95 (m, 4H), 2,07 (d, 1H), 2,32-2,45 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 4,58 (h, 1H), 4,74 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

Passo 2: Esempio 60: 2-(4-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo



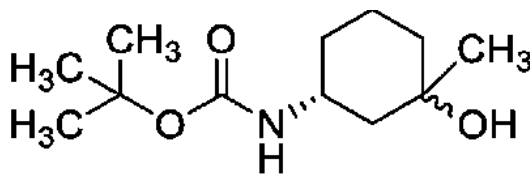
L'Intermedio 53 (2,8 g, 5,4 mmol) è stato impastato allo stato liquido in EtOH assoluto (7 ml) ed è stato aggiunto HCl (4 M in 1,4-diossano, 20,2 ml, 80,8 mmol) e la reazione è stata rimescolata a ta per 2 h, prima di essere aggiunta a gocce a Et₂O (150 ml) sotto rimescolamento. Il precipitato è stato filtrato e lavato con Et₂O. La sostanza solida grezza è stata impastata allo stato liquido in acqua (130 ml) e lavata con DCM (3x50 ml). La fase acquosa è stata quindi resa basica con NaHCO₃ (sat., 50 ml, pH=9) ed estratta con DCM:MeOH 9:1 svariate volte. Gli estratti organici combinati sono stati fatti evaporare fino a dare un impasto liquido acquoso e, dopo rimescolamento per 2 h, l'impasto liquido è stato filtrato, la sostanza solida è stata lavata con acqua ed essiccata sotto vuoto a 40 °C per conseguire il composto del titolo (1,45 g, 69%) come

sostanza solida marrone chiaro. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 391,3. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. per $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2$: 391,1382, trovato: 391,1382.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1,67 (ddt, 2H), 1,78 (dq, 1H), 1,87 (dt, 1H), 2,08 (dq, 1H), 2,39 (dt, 1H), 4,18 (p, 1H), 4,59 (h, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

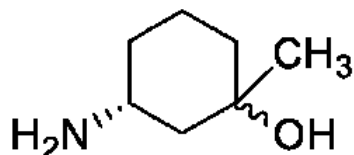
Esempio 61

Passo 1: Intermedio 54: *terz-butyl-N-[(1R)-3-idrossi-3-metilcicloesil]carbammato*



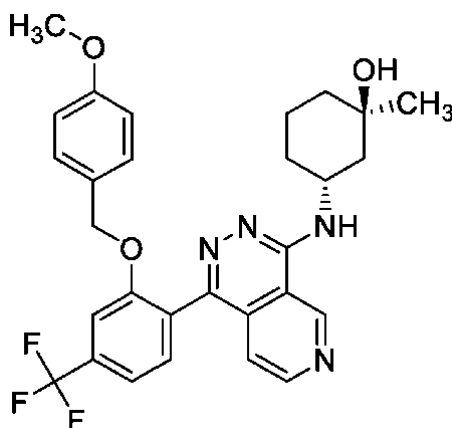
Ad una soluzione rimescolata di *terz-butyl-N-[(1R)-3-ossocicloesil]carbammato* (920 mg, 4,31 mmol) in THF (40 ml) è stato aggiunto metillitio in Et_2O (1,06 mol/l, 16,3 ml, 17,3 mmol) a -78 °C e la soluzione è stata rimescolata a -78 °C per 1 h. A questa soluzione è stato aggiunto metillitio in Et_2O (1,06 mol/l, 16,3 ml, 17,3 mmol) a -78 °C di nuovo, e la soluzione è stata rimescolata a -78 °C per 1 h, spenta con soluzione di NH_4Cl acquoso saturo (50 ml) ed estratta con $EtOAc$. Lo strato organico è stato lavato con salamoia satura, essiccato su solfato di sodio, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta. Al residuo è stato aggiunto esano e il precipitato risultante è stato raccolto mediante filtrazione per dare il composto del titolo (miscela 1:4, 584 mg, 59%) come un amorfo incolore. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 230,2.

Passo 2: Intermedio 55: *(3R)-3-ammino-1-metil-cicloesanololo*

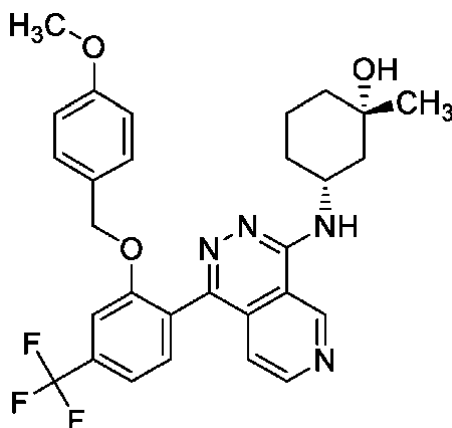


A una soluzione di Intermedio 54 (580 mg, 2,53 mmol) dal passo precedente in CH₂Cl₂ (6 ml) è stato aggiunto TFA (3 ml) e la soluzione è stata rimescolata a ta per 2 h. La soluzione di reazione è stata fatta evaporare a pressione ridotta per dare il composto del titolo (1176 mg, purezza del 27,7%, quant.) come un olio incolore. Il materiale è stato usato nel passo successivo senza ulteriore purificazione.

Passo 3: Intermedio 56: (1R,3R)-3-[[1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]-1-metil-cicloesano

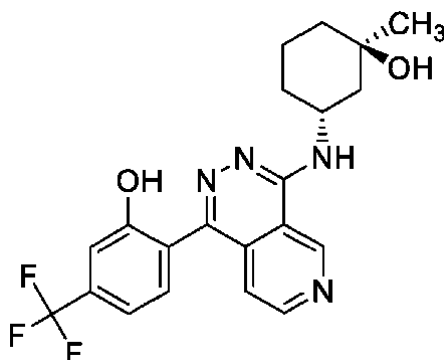


e **Intermedio 57:** (1S,3R)-3-[[1-[2-[(4-metossifenil)metossi]-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]-1-metil-cicloesano



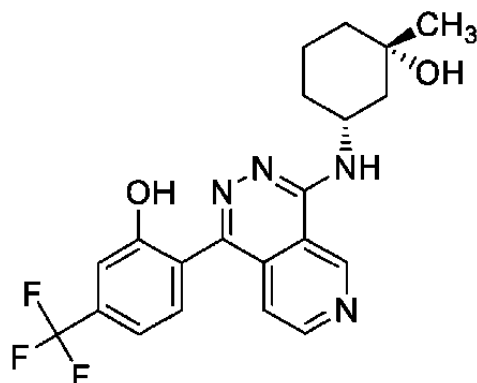
A una soluzione di Intermedio 55 (540 mg, purezza del 27,7%, 1,17 mmol) nel passo precedente e Intermedio 34 (500 mg, 1,17 mmol) in DMF (2 ml) sono stati aggiunti DBU (1,31 ml, 8,78 mmol) e BOP (1280 mg, 2,63 mmol) e la soluzione è stata rimescolata a ta per 17 h. La soluzione di reazione è stata versata in soluzione di NaHCO₃ acquosa saturata e la miscela è stata estratta con CHCl₃. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con un gradiente di CHCl₃ a CHCl₃/MeOH (90/10), seguito da HPLC chirale (colonna: CHIRALPAK IE Φ30 mm*250 mm, solvente: esano/EtOH/nBuNH₂ (35/65/0,1), portata: 20 ml/min) per dare l'Intermedio 56 (40 mg, 6%, MS (ESI): *m/z* 539,3 [M+H]⁺) come polvere incolore e l'Intermedio 57 (49 mg, 8%, MS (ESI): *m/z* 539,3 [M+H]⁺) come polvere incolore.

Passo 4: Esempio 61: 2-[4-[[[(1R,3R)-3-idrossi-3-metilcicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



A un pallone contenente l'Intermedio 56 (35 mg, 0,065 mmol) dal passo precedente è stato aggiunto cloruro di idrogeno in 1,4-diossano (4 M, 2 ml, 8,0 mmol) e la soluzione è stata rimescolata a ta per 2 h. La soluzione di reazione è stata versata in soluzione di NaHCO₃ acq. sat. e la miscela è stata estratta con CHCl₃. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su Na₂SO₄, filtrato e fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato ricristallizzato da EtOAc ed esano per dare il composto del titolo (22 mg, 81%) come polvere gialla. MS (ESI): *m/z* 419,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (s, 3H), 1,21-1,33 (m, 2H), 1,47 (t, 1H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,72-1,85 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,64-4,75 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,44 (br s, 1H).

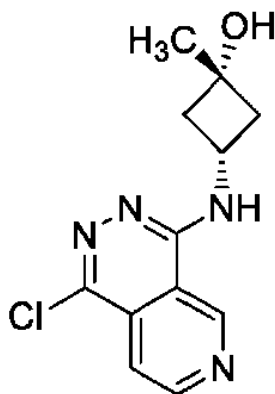
Esempio 62: 2-[4-[(1R,3S)-3-idrossi-3-metil-cicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



Il composto del titolo (24 mg, 70%) come polvere gialla è stato preparato analogamente all'Esempio 61 dall'Intermedio 57 (44 mg, 0,082 mmol). MS (ESI): m/z 419,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (s, 3H) 1,36-1,53 (m, 3H) 1,53-1,61 (m, 1H) 1,62-1,68 (m, 1H) 1,69-1,81 (m, 1H) 1,88-2,00 (m, 1H) 4,39-4,54 (m, 1H) 4,69 (s, 1H) 7,27-7,29 (m, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,30-7,35 (m, 1H) 7,55 (d, 1H) 7,87 (d, 1H) 8,84 (d, 1H) 9,66 (s, 1H) 10,23-10,61 (br, 1H).

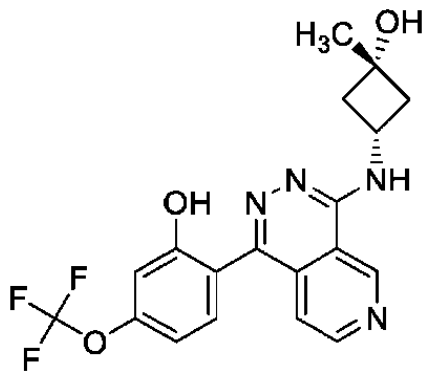
Esempio 63

Passo 1: Intermedio 58: (1S,3S)-3-((1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino)-1-metilciclobutan-1-olo



A una sospensione di 3-ammino-1-metil-ciclobutanolcloridrato (1,5 g, 11,0 mmol, 1,1 eq) in MeCN (10 ml), sono stati aggiunti a ta 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (2,0 g, 10,0 mmol, 1,0 eq) e DIPEA (5,2 ml, 30,0 mmol, 3,0 eq). La miscela è stata condotta a 130 °C per 0,5 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta ed è stata aggiunta H₂O (50 ml) e la miscela è stata estratta con EtOAc (30 ml, 3 volte). Lo strato organico è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di MeOH allo 0-5% in CHCl₃ come cromatografia flash in fase mobile e in fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 12-17% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq.) come fase mobile per dare il composto del titolo (1,1 g, 43%).

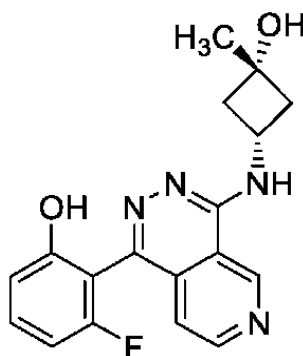
Passo 2: Esempio 63: 2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometossi)fenolo



Ad una soluzione di Intermedio 58 (80,9 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq) e acido [2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]boronico (91,6 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq) in 1,4-diossano (1,8 ml) sono stati aggiunti Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (22,5 mg, 2,5 mmol, 0,1 eq) e Na₂CO₃ (0,41 ml, 0,83 mmol, 2,0 M in H₂O) a ta. La miscela è stata condotta a 100 °C per 0,5 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è

stata raffreddata a ta e ad essa sono stati aggiunti H₂O (10 ml) e CHCl₃ (10 ml). La miscela è stata filtrata mediante Phase-separator[®] e il filtrato è stato concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 30-60% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq) come fase mobile per dare il composto del titolo (10,4 mg, 9%); MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 407,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,13-2,27 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 4,23-4,35 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

Esempio 64: 3-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo

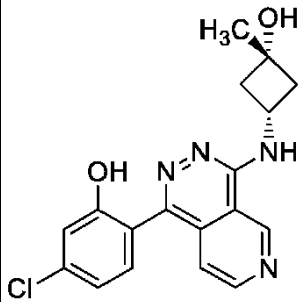
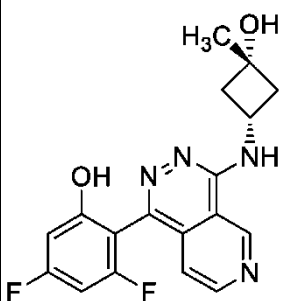


Usando l'Intermedio 58, acido (2-fluoro-6-idrossi-fenil)boronico e Sphos Pd G3 secondo un metodo analogo all'Esempio 63, è stato ottenuto il composto del titolo (79,9 mg, 60%). MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 341,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,13-2,28 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 4,19-4,33 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 10,03 (brs, 1H).

Gli esempi inclusi nella Tabella 5 nel seguito sono stati sintetizzati analogamente alla procedura dell'Esempio 63 usando gli acidi boronici indicati. Gli acidi boronici sono disponibili in commercio, salvo affermato altrimenti.

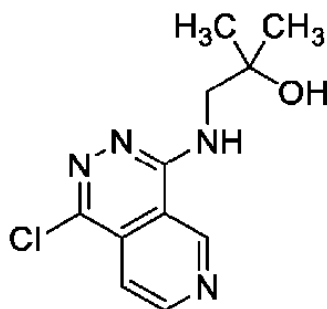
Tabella 5

Es n.	Nome	Struttura
65	3-cloro-2-fluoro-6-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo	
66	4,5-difluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo	
67	3-fluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo	

Es n.	Nome	Struttura
68	5-cloro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo	
69	3,5-difluoro-2-(4-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo	

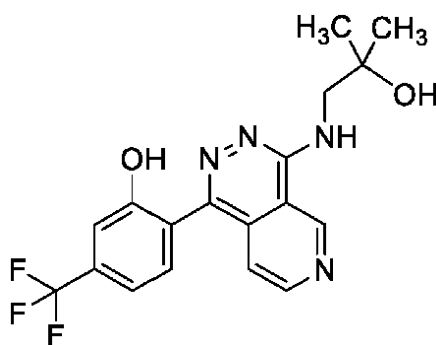
Esempio 70

Passo 1: Intermedio 59: 1-[(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino]-2-metil-propan-2-olo



A una soluzione di 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (3,0 g, 15 mmol) in MeCN (15 ml) sono stati aggiunti TEA (6,3 ml, 45 mmol) e 1-ammino-2-metil-propan-2-olo (1,5 g, 16 mmol) a ta e la miscela è stata rimescolata a temperatura di riflusso per 1 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e fatta evaporare a pressione ridotta. Alla miscela grezza sono stati aggiunti CHCl₃ e H₂O e i due strati sono stati separati. Lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash per dare il composto del titolo (1,15 g, 30%) come sostanza solida amorfa gialla. MS(ESI): *m/z* 253,1/255,1 [M+H]⁺.

Passo 2: Esempio 70: 2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo

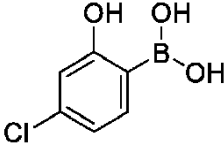
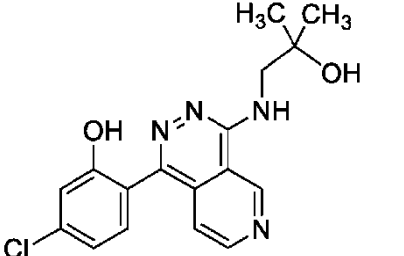
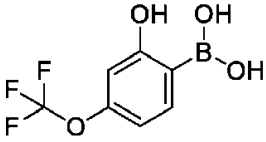
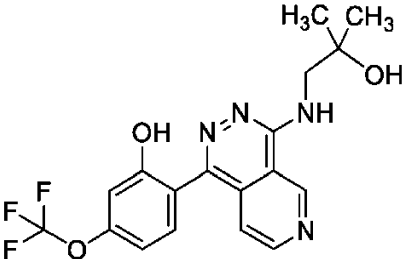


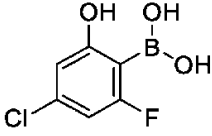
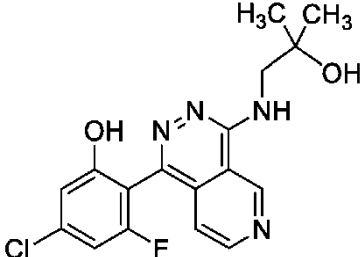
Ad una sospensione di Intermedio 59 (200 mg, 791 μmol, 1,0 eq), acido (2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)boronico (261 mg, 1,273 mmol) e Na₂CO₃ (252 mg, 2,34 mmol) in 1,4-diossano (1 ml) e H₂O (1 ml) è stato aggiunto SPhos Pd G3 (124 mg, 158 μmol). La fiala è stata sigillata e la reazione è stata condotta a 120 °C per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata versata in H₂O ed estratta con CHCl₃. Lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice, CHCl₃/MeOH = 100/0-85/15) e cromatografia flash a fase inversa su

una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 20-30% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq) come fase mobile per dare il composto del titolo (77 mg, 24%) come polvere gialla. MS(ESI): *m/z* 379,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 6H), 3,65-3,75 (m, 2H), 5,00-5,12 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,82-7,93 (m, 1H), 8,81-8,90 (m, 1H), 9,77-9,84 (m, 1H).

Gli esempi inclusi nella Tabella 6 nel seguito sono stati sintetizzati analogamente alla procedura dell'Esempio 70 usando il materiale di partenza specificato e l'Intermedio 59.

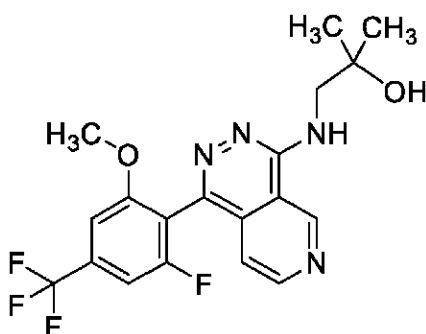
Tabella 6

Es n.	Nome	Acido boronico	Prodotto
71	5-cloro-2-[4-[(2-idrossi-2-metilpropil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo		
72	2-[4-[(2-idrossi-2-metilpropil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo		

Es n.	Nome	Acido boronico	Prodotto
73	5-cloro-3-fluoro-2-[4-[(2-idrossi-2-metilpropil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo		

Esempio 74

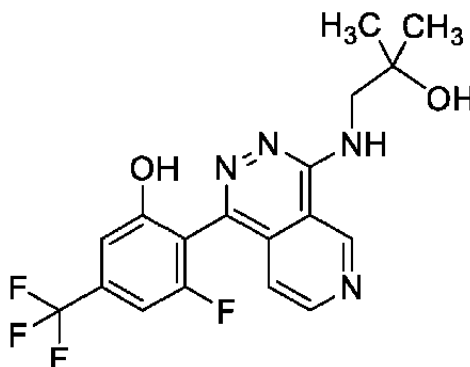
Passo 1: Intermedio 60: 1-[[1-[2-fluoro-6-metossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]-2-metil-propan-2-olo



A una sospensione di Intermedio 59 (200 mg, 791 μmol), Intermedio 9 (226 mg, 950 μmol) e Na_2CO_3 (252 mg, 2,37 mol) in 1,4-diossano (2,0 ml) e H_2O (1,0 ml) è stato aggiunto SPhos Pd G3 (62 mg, 79 μmol). La fiala è stata sigillata e la reazione è stata condotta a 120 °C per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata versata in H_2O ed estratta con CHCl_3 . Lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante

cromatografia flash (silice, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-94/6$) per dare il composto del titolo (342 mg, quant.) come un amorfo giallo. MS(ESI): m/z 409,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

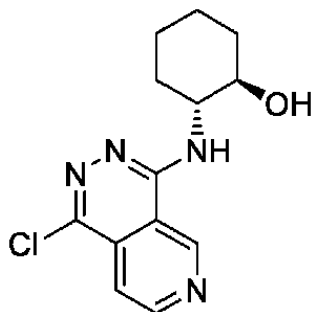
Passo 2: Esempio 74: 3-fluoro-2-[4-[(2-idrossi-2-metil-propil)ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



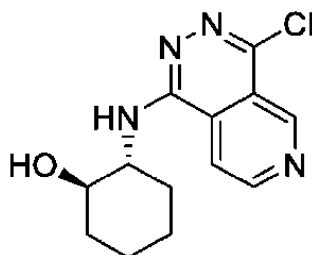
A una soluzione di Intermedio 60 (342 mg, 833 μmol) in 2,4,6-trimetilpiridina (1,0 ml) è stato aggiunto Lil (1,12 g, 8,33 moli) e la miscela è stata riscaldata a 160 °C e rimescolata. Dopo 0,5 h, la miscela è stata raffreddata a ta e purificata mediante cromatografia flash (silice, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-80/20$) e cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 20-25% in H_2O come fase mobile per dare il composto del titolo (94 mg, 28%) come un amorfo giallo. MS(ESI): m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (s, 6H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,90-7,99 (m, 1H), 8,82-8,90 (m, 1H), 9,80-9,90 (m, 1H).

Esempio 75

Passo 1: Intermedio 47: (1R,2R)-2-((1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino)cicloesan-1-olo



e **Intermedio 48**: (1R,2R)-2-((4-cloropirido[3,4-d]piridazin-1-il)ammino)cicloesan-1-olo

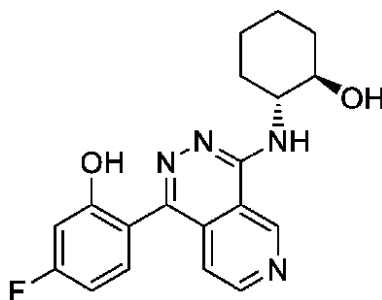


DIPEA (6,46 g, 49,99 mmol) è stato aggiunto a (1R,2R)-2-amminocicloesan-1-olo (1,267 g, 11,00 mmol), 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (2 g, 10,00 mmol) in NMP (25 ml) a ta. La soluzione risultante è stata rimescolata a 80 °C per 12 h. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta e il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC chirale preparativa (colonna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25 cm, 5 µm; Fase mobile A: CO₂, Fase mobile B: IPA (NH₃ 2 M allo 0,5% in MeOH); 70 ml/min con B al 50% a 35 °C). Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 6,05 min sono state liofilizzate per conseguire 0,600 g di Intermedio 47 (21,5%) come sostanza solida gialla. Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 7,67 min sono state liofilizzate per conseguire 0,200 g di Intermedio 48 (7,2%) come sostanza solida gialla.

Intermedio 47: MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 279,10. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,42 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,83-2,11 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,70-7,85 (m, 2H), 9,02 (m, 1H), 9,78 (m, 1H).

Intermedio 48: MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 279,05. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,87-2,13 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 9,07 (m, 1H), 9,37 (m, 1H).

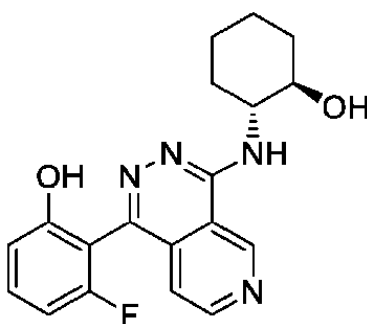
Passo 2: Esempio 75: 5-fluoro-2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo



$Pd(PPh_3)_4$ (20,73 mg, 0,02 mmol) è stato aggiunto a Intermedio 47 (100 mg, 0,36 mmol), acido (4-fluoro-2-idrossifenil)boronico (84 mg, 0,54 mmol) e K_3PO_4 (152 mg, 0,72 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e acqua (1 ml) sotto atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata rimescolata a 90 °C per 12 h. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 mm X 150 mm, 5 μ m; Fase mobile A: acqua (10 mmol/l di NH_4HCO_3 e NH_3 allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN; 60 ml/min; con un gradiente di B dal 10% al 43% in 7 min. Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 6,63 min sono state liofilizzate per conseguire 0,038 g del composto del titolo (29,9%) come sostanza solida giallo pallido. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 355,05. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (m,

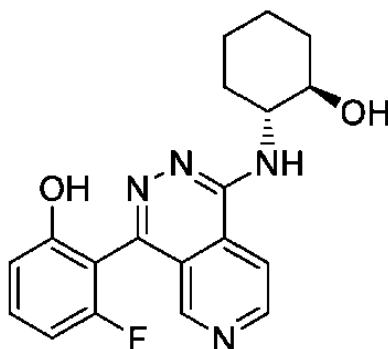
4H), 1,69 (s, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 6,68-6,87 (m, 2H), 7,18-7,40 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,76 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,322, -111,669 (1 F).

Esempio 76: 3-fluoro-2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo



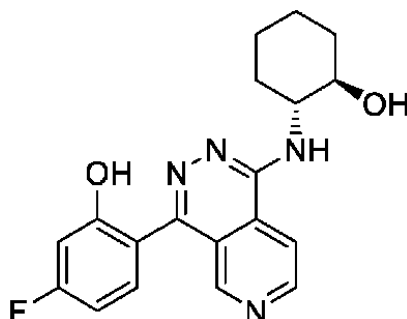
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20,73 mg, 0,02 mmol) è stato aggiunto a Intermedio 47 (100 mg, 0,36 mmol), acido (2-fluoro-6-idrossifenil)boronico (84 mg, 0,54 mmol) e K_3PO_4 (152 mg, 0,72 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e acqua (1 ml) sotto atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata rimescolata a 90 °C per 12 ore. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: Colonna C18 XBridge Prep OBD, 30×150 mm, 5 μm ; Fase mobile A: acqua (10 mmol/l di NH_4HCO_3 e NH_3 allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN; 60 ml/min; con un gradiente di B dal 10% al 40% in 8 min). Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 7,80 min sono state liofilizzate per conseguire 0,057 g del composto del titolo (45,1%) come sostanza solida gialla. MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,15. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 2,11 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 6,73-6,88 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,78 (m, 1H), 10,01 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -114,433, -114,780 (1 F).

Esempio 77: 3-fluoro-2-(1-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20,73 mg, 0,02 mmol) è stato aggiunto a Intermedio 48 (100 mg, 0,36 mmol), acido (2-fluoro-6-idrossifenil)boronico (84 mg, 0,54 mmol) e K_3PO_4 (152 mg, 0,72 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) sotto atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata rimescolata a 90 °C per 12 ore. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5 μm ; Fase mobile A: acqua (10 mmol/l di NH_4HCO_3 e NH_3 allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN; 60 ml/min; con un gradiente di B dal 12% al 32% in 10 min). Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 9,92 min sono state liofilizzate per conseguire 0,050 g del composto del titolo (39,3%) come sostanza solida gialla. MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,00. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 6,76-6,90 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,08 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -114,742 (1 F).

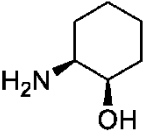
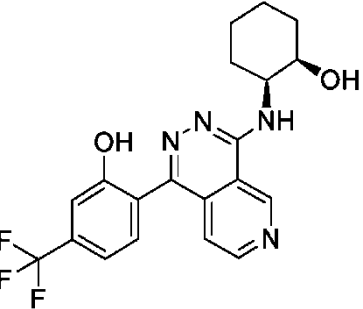
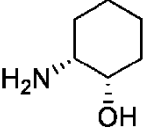
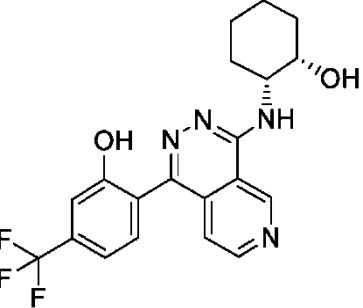
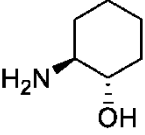
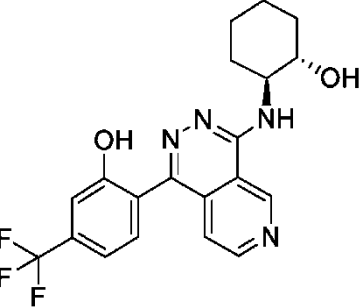
Esempio 78: 5-fluoro-2-(1-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo

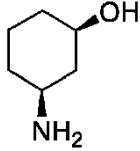
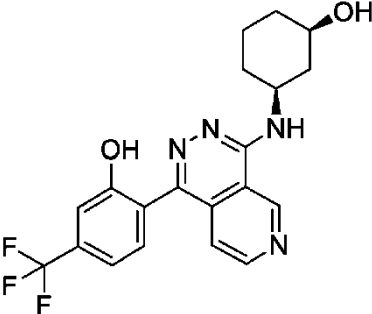
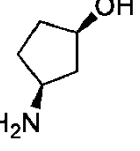
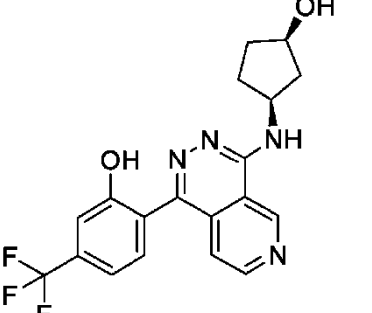
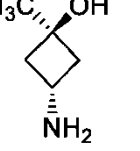
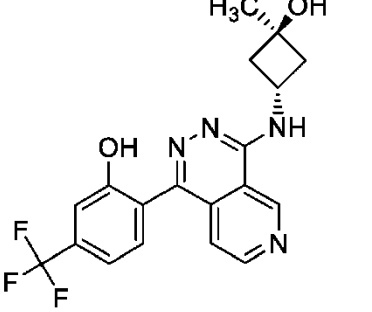


Pd(PPh₃)₄ (20,73 mg, 0,02 mmol) è stato aggiunto a Intermedio 48 (100 mg, 0,36 mmol), acido (4-fluoro-2-idrossifenil)boronico (84 mg, 0,54 mmol) e K₃PO₄ (152 mg, 0,72 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e acqua (1 ml) sotto atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata rimescolata a 90 °C per 12 ore. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: YMC-Actus Triart C18, 30 mm X 150 mm, 5 µm; Fase mobile A: acqua (10 mmol/l di NH₄HCO₃ e NH₃ allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN; 60 ml/min; con un gradiente di B dal 16% al 36% in 10 min). Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 7,80 min sono state liofilizzate per conseguire 0,062 g del composto del titolo (48,5%) come sostanza solida gialla. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 355,05. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (m, 5H), 1,96 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 4,13 s, 1H), 4,75 (s, 1H), 6,65-6,98 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 10,31 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111,459 (1 F).

Gli esempi inclusi nella Tabella 7 nel seguito sono stati sintetizzati analogamente al Passo 5 della procedura per realizzare l'Esempio 40, ma con l'Intermedio 1 invece dell'Intermedio 35 e l'amminoalcol specificato invece di (1R,2R)-2-amminocicloesano-1-olo, seguito da deprotezione analogamente al Passo 2 della procedura per realizzare l'Esempio 74.

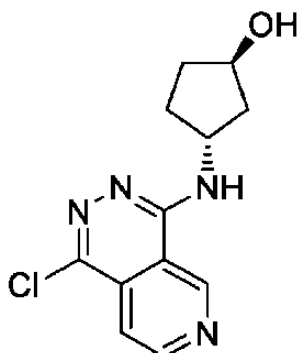
Tabella 7

Es n.	Nome	Materiale di partenza di amminoalcol	Prodotto
79	2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	 <p>HCl</p>	
80	2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	 <p>HCl</p>	
81	2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	 <p>HCl</p>	

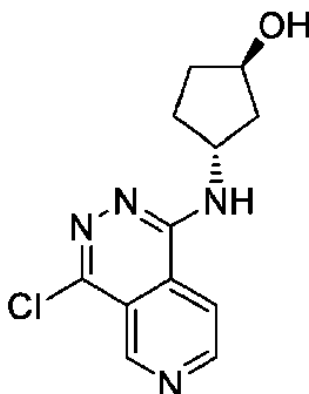
Es n.	Nome	Materiale di partenza di amminoalcol	Prodotto
82	2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	 HCl	
83	2-[4-[[[(1S,3R)-3-idrossiciclopentil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo	 HCl	
84	2-(4-(((1R,3R)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenolo	 HCl	

Esempio 85

Passo 1: Intermedio 61: (1R,3R)-3-((1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino)ciclopentan-1-olo



e Intermedio 62: (1R,3R)-3-((4-cloropirido[3,4-d]piridazin-1-il)ammino)ciclopentan-1-olo



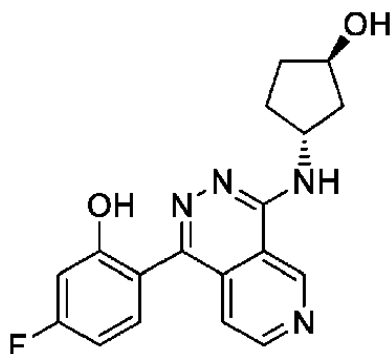
DIPEA (5,04 g, 39,00 mmol) è stato aggiunto a 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (1,3 g, 6,50 mmol), (1R,3R)-3-amminociclopentan-1-olcloridrato (0,984 g, 7,15 mmol) in NMP (5 ml) a ta. La soluzione risultante è stata rimescolata a 80 °C per 12 h. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta e il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC chirale preparativa (colonna: OptiChiral-C9-5, 3*25 cm, 5 µm; Fase mobile A: CO₂, Fase mobile B: MeOH (NH₃ 2 M allo 0,5% in MeOH); 100 ml/min; B al 50% a 35 °C). Le frazioni contenenti il prodotto desiderato con un TR di 2,88 min sono state essiccate per dare come resa 1,00 g di Intermedio 61 (58,1%) come sostanza solida gialla. Le frazioni

contenenti il prodotto desiderato con un TR di 3,92 min sono state essiccate per dare come resa 0,44 g di Intermedio 62 (25,6%) come sostanza solida gialla.

Intermedio 61: MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 265,05. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45-1,67 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,88-2,09 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,44-4,80 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 2H), 9,02 (m, 1H), 9,76 (m, 1H).

Intermedio 62: MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 265,05. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,42-4,77 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 9,37 (m, 1H).

Passo 2: Esempio 85: 5-fluoro-2-(4-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo

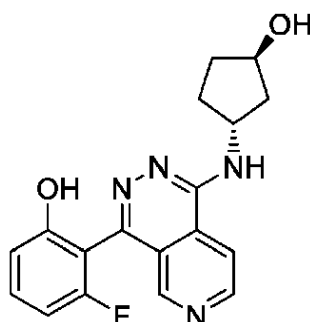


$Pd(PPh_3)_4$ (32,7 mg, 0,03 mmol) è stato aggiunto a Intermedio 61 (150 mg, 0,57 mmol), acido (4-fluoro-2-idrossifenil)boronico (133 mg, 0,85 mmol) e K_3PO_4 (241 mg, 1,13 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e acqua (0,2 ml) sotto atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata rimescolata a 90 °C per 12 ore. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: Colonna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 μ m; Fase mobile A: acqua (10 mmol/l di NH_4HCO_3 e NH_3 allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN;

60 ml/min; con un gradiente di B dal 16% al 26% in 8 min). Le frazioni di prodotto combinate con un TR di 8,75 min sono state liofilizzate per conseguire 0,035 g del composto del titolo (18,2%) come sostanza solida grigia. MS

(ESI): m/z $[M+H]^+$ 341,15. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,71 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,72-6,86 (m, 2H), 7,23-7,41 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,625, -111,689, -111,768 (1 F).

Esempio 86: 3-fluoro-2-(1-(((1R,3R)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo

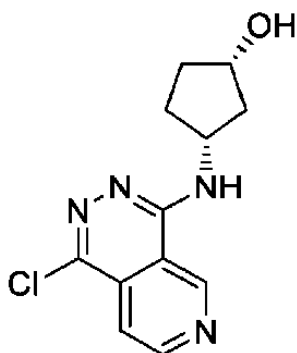


$Pd(PPh_3)_4$ (21,8 mg, 0,02 mmol) è stato aggiunto a Intermedio 62 (100 mg, 0,38 mmol), acido (2-fluoro-6-idrossifenil)boronico (70,7 mg, 0,45 mmol) e K_3PO_4 (241 mg, 1,13 mmol) in 1,4-diossano (3 ml) e acqua (0,5 ml) sotto atmosfera inerte. La soluzione risultante è stata rimescolata a 90 °C per 16 ore. La reazione è stata interrotta mediante aggiunta di acqua ed estratta tre volte usando EtOAc. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 e i solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30*150 mm, 5 μ m; Fase mobile A: acqua (acido formico allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN; 60 ml/min; con un gradiente di B dal 2% al 12% in 7 min). Le frazioni di prodotto combinate sono state liofilizzate per

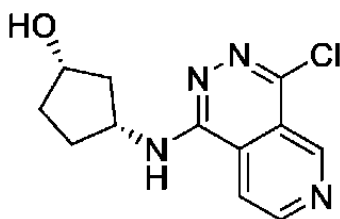
ottenere 0,072 g del composto del titolo (53,3%) come sostanza solida gialla. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 341,00. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 10,07 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -114,705, -114,756, -135,688 (1 F).

Esempio 87

Passo 1: Intermedio 63: (1S,3R)-3-((1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)ammino)ciclopentan-1-olo



e Intermedio 64: (1S,3R)-3-((4-cloropirido[3,4-d]piridazin-1-il)ammino)ciclopentan-1-olo



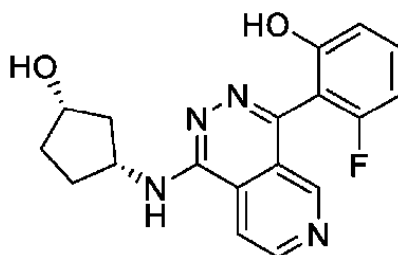
1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina (1,1 g, 5,50 mmol), (1S,3R)-3-amminociclopentan-1-olcloridrato (0,795 g, 5,77 mmol) e Na_2CO_3 (1,224 g,

11,55 mmol) sono stati diluiti con solfolano (11 ml) e riscaldati a 80 °C per 3 h sotto rimescolamento e atmosfera inerte. La sostanza solida formata è stata filtrata, il filtrato è stato lavato con DCM e MeOH e i solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Per la separazione dei regioisomeri è stata usata la HPLC prep (colonna: Chiralpak IB N-3, 150 * 4,6 mm, 3 µm; Fase mobile A: CO₂, Fase mobile B: EtOH (DEA 20 mM in EtOH); 3,5 ml/min; B al 25% a 40 °C). Le frazioni con un TR di 2,63 min sono state riunite ed essiccate per dare come resa 1,1 g di Intermedio 63 (76,0%). Le frazioni con un TR di 1,96 min sono state riunite ed essiccate per dare come resa 347 mg di Intermedio 64 (23,8%).

Intermedio 63: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,57-1,71 (m, 2H), 1,71-1,88 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

Intermedio 64: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,57-1,71 (m, 2H), 1,71-1,88 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

Passo 2: Esempio 87: 3-fluoro-2-(1-(((1R,3S)-3-idrossiciclopentil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo

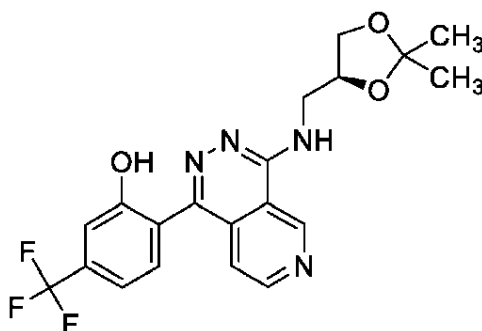


Una miscela di Intermedio 64 (100 mg, 0,38 mmol), acido (2-fluoro-6-idrossifenil)boronico (70,7 mg, 0,45 mmol), Pd(PPh₃)₄ (21,83 mg, 0,02 mmol) e

K₃PO₄ (241 mg, 1,13 mmol) in acqua (1 ml) e 1,4-diossano (5 ml) a ta. La miscela risultante è stata rimescolata a 90 °C per 15 ore sotto atmosfera inerte. La reazione è stata interrotta mediante aggiunta di acqua ed estratta tre volte con EtOAc. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, filtrati e i solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (colonna: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30*150 mm, 5 µm; Fase mobile A: acqua (acido formico allo 0,1%), Fase mobile B: MeCN; 60 ml/min; da B al 2% a B al 12% in 7 min). Le frazioni combinate con un TR di 5,72 min sono state riunite e liofilizzate. Questa reazione ha dato come resa 0,089 g del composto del titolo (66,6%) come sostanza solida giallo pallido. MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 341,00. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,65 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 10,07 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -114,714, -114,897 (1 F).

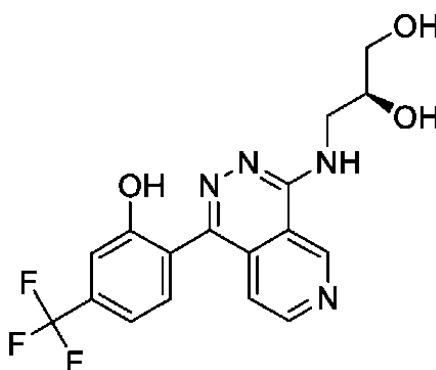
Esempio 88

Passo 1: Intermedio 65: 2-[4-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metilammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo



A una soluzione di [(4S)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il]metanamina (85,0 mg, 0,65 mmol, 1,1 eq.) in MeCN (2,0 ml) sono stati aggiunti DIPEA (0,31 ml, 1,8 mmol, 3,0 eq.) e Intermedio 1 (200,0 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq). La miscela è stata rimescolata a 100 °C per 44 h. La miscela di reazione è stata concentrata. Al residuo sono stati aggiunti 2,4,6-trimetilpiridina (12 ml, 89,11 mmol) e Lil (788,0 mg, 5,89 mmol, 10,0 eq.) a ta. La miscela è stata rimescolata a 160 °C per 5 h al buio. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta. La reazione è stata interrotta aggiungendo acqua ed estratta con CHCl₃ (3 volte). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ e concentrati nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 20-50% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq) come fase mobile per dare il composto del titolo come una sostanza solida marrone (129,3 mg, 50%); MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ 421,1.

Passo 2: Esempio 88: (2S)-3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo

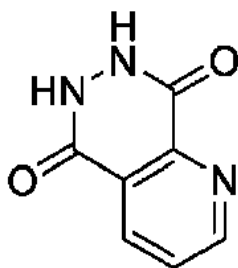


Ad una sospensione di Intermedio 65 (124,6 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq) in AcOH (2 ml) è stata aggiunta H₂O (0,6 ml) e la miscela è stata rimescolata a 80 °C per 1 h. La miscela è stata raffreddata a ta e concentrata. La miscela

grezza è stata purificata mediante cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 20-50% in $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (10 mM, acq) come fase mobile per dare il composto del titolo come una sostanza solida bianca (47,4 mg, 39%). MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,43-3,47 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 7,17-7,39 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,08-8,16 (m, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,76 (d, 1H), 10,46 (br d, 1H).

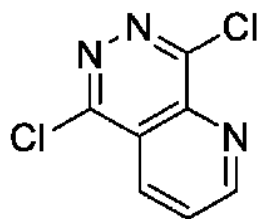
Esempio 89

Passo 1: Intermedio 66: 6,7-diidropirido[2,3-d]piridazin-5,8-dione



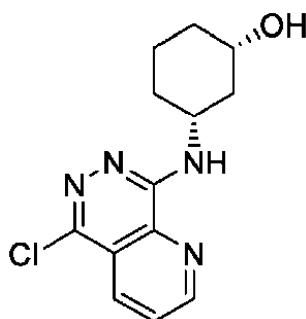
A una sospensione di furo[3,4-b]piridin-5,7-dione (5,00 g, 33,5 mmol) in AcOH (25 ml) è stato aggiunto idrazina monoidrato (5,3 ml, 110 mmol) a ta e la miscela è stata rimescolata a riflusso per 17 h. La miscela è stata raffreddata a ta e il precipitato è stato filtrato e lavato mediante H_2O per dare il composto del titolo (5,15 g, 94%) come polvere incolore. MS(ESI): m/z 164,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passo 2: Intermedio 67: 5,8-dicloropirido[2,3-d]piridazina



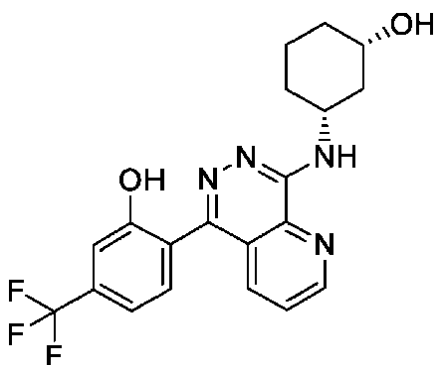
A una soluzione di Intermedio 66 (2,0 g, 12 mmol) in piridina (1,9 g, 25 mmol) è stato aggiunto fosforiltricloruro (10 ml) a ta e la miscela è stata rimescolata a 100 °C per 6 h. La miscela è stata fatta evaporare a pressione ridotta, versata in acqua ghiacciata, estratta con CHCl_3 , essiccata su Na_2SO_4 e filtrata. Il solvente organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta per ottenere il composto del titolo (2,4 g, 98%) come sostanza solida marrone. MS(ESI): m/z 200,0/202,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passo 3: Intermedio 68: (1S,3R)-3-[(5-cloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)ammino]cicloesano



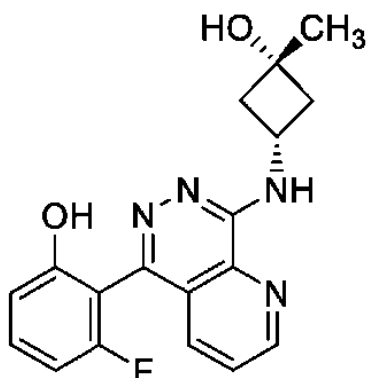
A una soluzione di Intermedio 67 (1,20 g, 6,00 mmol) e (1S,3R)-3-amminocicloesanolcloridrato in NMP (6,0 ml) è stato aggiunto DIPEA (3,5 ml) e la miscela è stata rimescolata a 80 °C per 17 h. La miscela è stata fatta evaporare a pressione ridotta e purificata mediante cromatografia flash (silice NH; EtOAc/MeOH = 100/0-80/20) per dare il composto del titolo (236 mg, 13%) come sostanza solida gialla. MS(ESI): m/z 279,1/281,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passo 4: Esempio 89: 2-[8-[[[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo



A una soluzione di Intermedio 68 (236 mg, 0,847 mmol) e acido (2-fluoro-6-metossi-fenil)boronico (209 mg, 1,02 mmol) in 1,4-diossano (5 ml) e Na_2CO_3 acq. 2,0 M (2,5 ml) è stato aggiunto $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (69 mg, 0,085 mmol) e la miscela è stata rimescolata a 100 °C per 5 h. La miscela è stata raffreddata a ta, versata in H_2O , estratta con CHCl_3 , lavata mediante H_2O , essiccata su Na_2SO_4 , filtrata e fatta evaporare a pressione ridotta. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia flash (silice NH; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-90/10$). Le frazioni di prodotto combinate sono state concentrate e inoltre purificate mediante cromatografia flash (silice; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0-90/10$), quindi triturate con MeOH al 10% in IPE per dare il composto del titolo (78 mg, 23%) come polvere giallo pallido. MS(ESI): m/z 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30-1,75 (m, 5H), 1,88-2,24 (m, 3H), 2,41-2,55 (m, 1H), 3,91-4,05 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 8,48-8,57 (m, 1H), 9,02 - 9,09 (m, 1H).

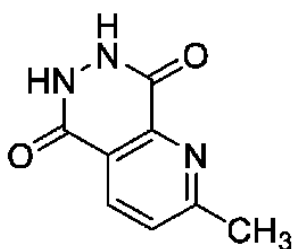
Esempio 90: 3-fluoro-2-(8-(((1S,3S)-3-idrossi-3-metilciclobutil)ammino)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)fenolo



Il composto del titolo è stato sintetizzato analogamente alla procedura dell'Esempio 63 partendo dall'Intermedio 67 e dall'acido (2-fluoro-6-idrossifenil)boronico. MS(ESI): m/z 341,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 (s, 3H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 4,31-4,42 (m, 1H), 5,01 (br s, 1H), 6,77-6,91 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 9,08-9,15 (m, 1H).

Esempio 91

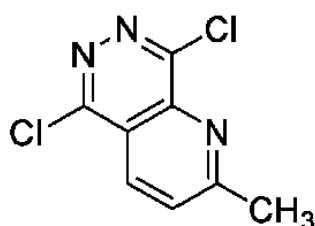
Passo 1: Intermedio 69: 2-metil-6,7-diidropirido[2,3-d]piridazin-5,8-dione



A una sospensione di 2-metilfuro[3,4-b]piridin-5,7-dione (5,42 g, 31,6 mmol) in AcOH (24 ml) è stato aggiunto idrazina monoidrato (5,0 ml, 103 mmol) a ta e la miscela è stata rimescolata a 125 °C per 40 min. La miscela è stata raffreddata a ta e

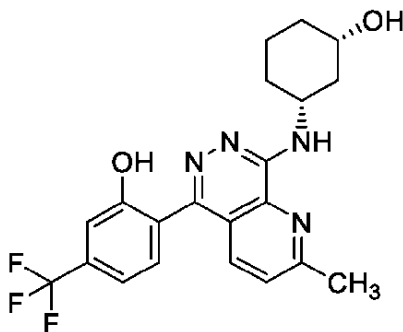
il precipitato è stato filtrato, lavato mediante H₂O ed essiccato per dare il composto del titolo (4,80 g, 86%) come polvere incolore. MS(ESI): *m/z* 178,0 [M+H]⁺.

Passo 2: Intermedio 70: 5,8-dicloro-2-metil-pirido[2,3-d]piridazina



A una soluzione di Intermedio 69 (1,10 g, 6,21 mmol) in piridina (1,0 ml) è stato aggiunto fosforiltricloruro (5,0 ml) a ta e la miscela è stata rimescolata a 100 °C per 5 h sotto atmosfera di argon. La miscela è stata fatta evaporare a pressione ridotta, versata in acqua ghiacciata, estratta con CHCl₃ ed essiccata su Na₂SO₄ e filtrata. Il solvente organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta per dare il composto del titolo (585 mg, 44%) come polvere rossa. MS(ESI): *m/z* 214,0/216,0 [M+H]⁺.

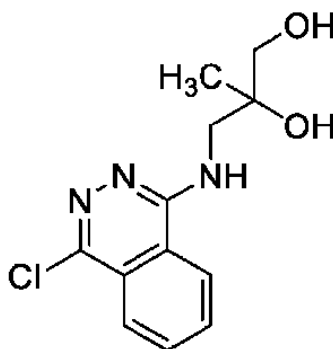
Passo 3: Esempio 91: 2-[8-[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]ammino]-2-metil-pirido[2,3-d]piridazin-5-il]-5-(trifluorometil)fenolo



Partendo dall'Intermedio 70, il composto del titolo è stato sintetizzato analogamente alla procedura dell'Esempio 89. MS(ESI): m/z 419,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20-1,52 (m, 4H), 1,73-2,00 (m, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H).

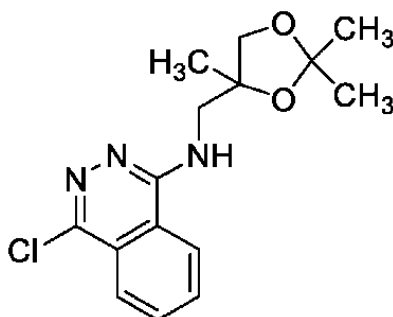
Esempio 92

Passo 1: Intermedio 71: 3-[(4-cloroftalazin-1-il)ammino]-2-metil-propano-1,2-diolo



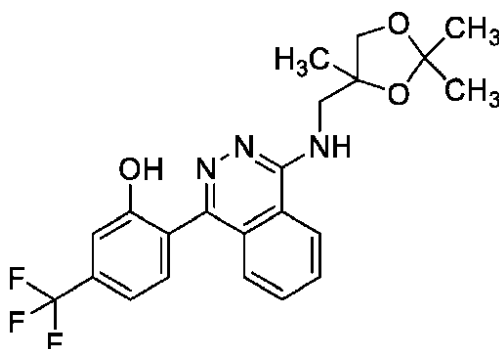
A una soluzione di 1,4-diclorofthalazina (300 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq) in MeCN (2 ml) sono stati aggiunti DIPEA (0,78 ml, 4,52 mmol, 3,0 eq) e 3-ammino-2-metil-propano-1,2-diolo (190 mg, 1,81 mmol, 1,2 eq). La fiala è stata sigillata e la reazione è stata condotta a 120 °C per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e il precipitato residuo è stato tritato con $CHCl_3$ per dare il composto del titolo (290 mg, 72%) come polvere incolore. MS(ESI): m/z 268,1/270,1 $[M+H]^+$.

Passo 2: Intermedio 72: 4-cloro-N-[(2,2,4-trimetil-1,3-diossolan-4-il)metil]ftalazin-1-ammina



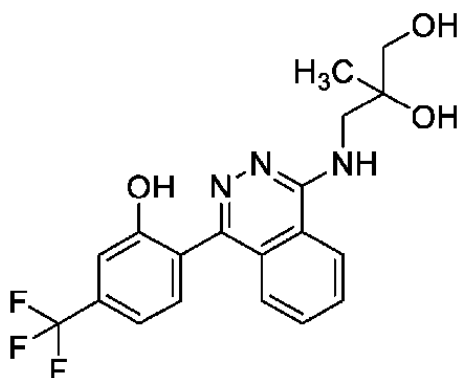
A una miscela di Intermedio 71 (200 mg, 0,747 mmol, 1,0 eq) in DMF (3 ml) e acetone (3 ml) sono stati aggiunti 2,2-dimetossipropano (3,0 ml, 24,46 mmol, 33 eq) e acido para-toluensolfonico monoidrato (28,4 mg, 0,149 mmol, 0,2 eq), quindi la miscela è stata rimescolata a ta per 12 h. La miscela di reazione è stata concentrata ed è stato aggiunto NaHCO₃ acquoso saturo. La miscela è stata estratta con EtOAc e lavata mediante salamoia, quindi lo strato organico è stato fatto evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice NH usando un gradiente di EtOAc al 25-50% in esano come fase mobile per dare il composto del titolo (255 mg, 100%) come gomma incolore. MS(ESI) *m/z* 308,1/310,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,06-8,09 (m, 1H), 8,41-8,45 (m, 1H).

Passo 3: Intermedio 73: 5-(trifluorometil)-2-[4-[(2,2,4-trimetil-1,3-diossolan-4-il)metilammino]ftalazin-1-il]fenolo



A una soluzione di Intermedio 72 (120 mg, 0,35 mmol), acido [2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]boronico (108 mg, 0,53 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (24,9 mg, 0,035 mmol, 0,1 eq) in DME (2 ml) e H_2O (0,5 ml) è stato aggiunto Cs_2CO_3 (343 mg, 1,05 mmol, 3,0 eq) e la fiala è stata sigillata. La reazione è stata condotta a 120 °C per 1 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata raffreddata a ta e diluita con H_2O . Alla miscela è stato aggiunto CHCl_3 e la miscela è stata rimescolata. Lo strato organico è stato separato e concentrato nel vuoto. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando un gradiente di MeOH allo 0-10% in CHCl_3 come fase mobile per dare il composto del titolo (135 mg, 89%) come una polvere giallo pallido. MS(ESI) m/z 434,2 $[\text{M}+\text{H}]$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,34 (s, 3H), 1,35-1,36 (m, 6H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,13-4,15 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H), 10,36 (br s, 1H).

Passo 4: Esempio 92: 3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]-2-metil-propan-1,2-diolo



Ad una soluzione dell'Intermedio 73 (135 mg, 0,312 mmol) in acido trifluoroacetico (2 ml) è stata aggiunta H₂O (0,8 ml) e la miscela è stata rimescolata a ta per 3 h. La miscela è stata raffreddata a ta e fatta evaporare a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash a fase inversa su una colonna C18 usando un gradiente di MeCN al 30-60% in (NH₄)₂CO₃ (10 mM, acq) come fase mobile per dare il composto del titolo (84 mg, 68%) come polvere incolore. MS(ESI): *m/z* 3944 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (s, 3H), 3,18-3,29 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 5,33-5,36 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,38-8,39 (m, 1H), 10,36 (br s, 1H).

Tabella 8: dati di MS e NMR per i composti elencati nelle tabelle

Es n.	MS <i>m/z</i> (ESI)	¹ H NMR
2	364,1/366,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 5,11-5,40 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,75-7,92 (m, 2H), 8,32-8,40 (m, 1H), 10,00-10,40 (m, 1H)
3	348,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,75-4,87 (m, 1H), 5,16-

Es n.	MS m/z (ESI)	¹ H NMR
		5,32 (m, 1H), 6,88-6,98 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,74-7,91 (m, 2H), 8,30-8,37 (m, 1H), 9,95-10,12 (m, 1H)
4	330,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 5,21-5,32 (m, 1H), 6,74-6,88 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,74-7,93 (m, 2H), 8,32-8,38 (m, 1H), 9,80-10,00 (m, 1H)
5	346,2/348,3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 4,76-4,93 (m, 1H), 5,16-5,35 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,75-7,91 (m, 2H), 8,30-8,36 (m, 1H), 9,80-10,20 (m, 1H)
6	396,3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,37-3,48 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,78-4,93 (m, 1H), 5,21-5,33 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,76-7,91 (m, 2H), 8,30-8,38 (m, 1H), 10,00-10,30 (m, 1H)
7	398,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,37-3,48 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 4,71-4,86 (m, 1H), 5,14-5,30 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 1H), 7,75-7,92 (m, 2H), 8,34-8,42 (m, 1H)
8	348,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,37-3,48 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 5,17-5,33 (m, 1H), 6,54-6,68 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,74-7,92 (m, 2H), 8,31-8,38 (m, 1H), 10,20-10,90 (m, 1H)
9	364,1/366,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,45-3,57 (m, 2H), 3,66-3,86 (m, 2H), 3,90-3,99 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,06-8,20 (m, 2H), 8,93 (d, 1H), 10,20 (br s, 1H), 11,09 (br s, 1H)
10	346,1/348,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,39-3,57 (m, 2H), 3,65-3,87 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 2H), 8,07-

Es n.	MS m/z (ESI)	¹ H NMR
		8,20 (m, 2H), 8,91-8,99 (m, 1H), 10,02-10,52 (m, 2H)
11	326,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 2,35 (s, 3H), 3,45-3,85 (m, 4H), 3,91-3,98 (m, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,58-7,75 (m, 1H), 8,04-8,20 (m, 1H), 8,95-9,00 (m, 1H), 9,78-10,36 (m, 2H)
12	380,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 3,40-3,46 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,75-4,84 (m, 1H), 5,17-5,26 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H)
19	390,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,60-1,75 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,95-2,10 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 4,38-4,52 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 6,95-7,08 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,37 (s, 1H)
20	390,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,45-1,88 (m, 4H), 1,88-2,10 (m, 1H), 2,15-2,35 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 5,30-5,65 (m, 1H), 7,15-7,65 (m, 5H), 7,65-8,00 (m, 2H), 8,35-8,55 (m, 1H), 10,36 (s, 1H)
21	390,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,50-1,65 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 5,00-5,15 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,81 (s, 1H)
22	390,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,50-1,62 (m, 1H), 1,65-1,82 (m, 3H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,37 (d, 1H)
23	404,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,30-1,50 (m, 2H), 1,55-1,88 (m, 5H), 2,05-2,10 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,95-5,20 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,05-9,25 (m, 1H), 10,78 (s, 1H)
24	404,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,20-1,40 (m, 4H), 1,65-1,70 (m, 2H),

Es n.	MS <i>m/z</i> (ESI)	¹ H NMR
	[M+H] ⁺	1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,37 (s, 1H)
25	404,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,35-1,48 (m, 2H), 1,50-1,95 (m, 6H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 4,73-4,85 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,36 (s, 1H)
26	404,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,23-1,43 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,38 (s, 1H)
27	418,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,43-1,95 (m, 10H), 3,83-3,95 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 10,35 (s, 1H)
28	404,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,35-1,52 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 2H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,63-4,75 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,83 (td, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,05-10,65 (m, 1H)
29	404,3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,36-1,52 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 2H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,63-4,77 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,15-10,45 (m, 1H)
30	404,2 [M+H] ⁺	400 MHz, DMSO-d6) δ 1,08-1,25 (m, 1H), 1,25-1,43 (m, 3H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,89 (td, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,15-10,45 (m, 1H)

Es n.	MS m/z (ESI)	¹ H NMR
31	404,3 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,08-1,22 (m, 1H), 1,22-1,42 (m, 3H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,37 (d, 1H)
32	376,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 2,25-2,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 4,34-4,47 (m, 1H), 4,64-4,77 (m, 1H), 4,97-5,08 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,77 (ddd, 1H), 7,86 (ddd, 1H), 8,41 (d, 1H)
33	376,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,92-2,05 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,89-4,04 (m, 1H), 4,13-4,27 (m, 1H), 5,03-5,15 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 7,85 (ddd, 1H), 8,41 (d, 1H)
34	390,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,62-1,73 (m, 2H), 1,73-1,93 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,84 (td, 1H), 8,37 (d, 1H)
35	390,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,62-1,73 (m, 2H), 1,73-1,93 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,37 (d, 1H)
36	340,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,34 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 4,19-4,32 (m, 1H), 5,00-5,08 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 8,44 (d, 1H)
37	390,1 [M+H] ⁺	(600 MHz, DMSO) δ 1,35 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,42-8,46 (m, 1H), 10,35 (s, 1H)
45	423,1	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,09-1,22 (m, 1H), 1,25-1,44 (m, 3H),

Es n.	MS m/z (ESI)	¹ H NMR
	[M+H] ⁺	1,73-1,83 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,23-2,37 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 1H), 4,26-4,46 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H), 10,81 (br s, 1H)
46	389,1/391,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,09-1,23 (m, 1H), 1,25-1,55 (m, 3H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 4,05-4,21 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,46 (br d, 1H), 9,06 (br d, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,91 (br s, 1H)
47	355,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,11-1,20 (m, 1H), 1,26-1,44 (m, 3H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,24-2,37 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (s, 1H)
48	421,6 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,06-1,21 (m, 1H), 1,22-1,45 (m, 3H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 4,25-4,39 (m, 1H), 4,55-4,91 (m, 1H), 6,73-6,85 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,73 (s, 1H)
55	423,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,24-1,43 (m, 4H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 4,18-4,33 (m, 1H), 4,82 (br d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,84 (br s, 1H)
56	421,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,21-1,44 (m, 4H), 1,62-1,79 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,78 (d, 1H), 10,40 (br s, 1H)
57	389,0/391,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,23-1,42 (m, 4H), 1,63-1,81 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 3,56-3,69 (m, 1H), 4,16-4,31 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,56 (s, 1H)

Es n.	MS m/z (ESI)	¹ H NMR
58	370,9/372,9 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,21-1,42 (m, 4H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 3,55-3,72 (m, 1H), 4,13-4,29 (m, 1H), 4,71-4,93 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)
65	375,0/377,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,14-2,27 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 2H), 4,20-4,32 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,80 (d, 1H), 10,38 (br s, 1H).
66	359,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 4,13-4,36 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,79 (d, 1H), 10,14 (br s, 1H).
67	409,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,16-2,29 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 2H), 4,23-4,39 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,83 (br s, 1H)
68	357,1/359,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,10 (brd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,23 (br s, 1H).
69	359,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 4,23-4,35 (m, 1H), 5,02-5,09 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 6,83 (ddd, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,81 (d, 1H), 10,56 (br s, 1H).
71	345,0/347,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (s, 6H), 3,65-3,75 (m, 2H), 5,00-5,12 (m, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,79-7,90 (m, 1H), 8,81-8,88 (m, 1H), 9,75-9,81 (m, 1H)
72	395,0 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (s, 6H), 3,65-3,73 (m, 2H), 5,00-5,13 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,79-7,88 (m, 1H), 8,83-8,89 (m, 1H), 9,75-9,82 (m, 1H)

Es n.	MS m/z (ESI)	¹ H NMR
73	362,9/364,9 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (s, 6H), 3,70 (d, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,87-6,94 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,60 (br s, 1H)
79	405,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,34-1,46 (m, 2H), 1,48-1,87 (m, 5H), 1,87-1,98 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,44 (br s, 1H)
80	405,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,32-1,47 (m, 2H), 1,49-1,86 (m, 5H), 1,87-1,98 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,43 (br s, 1H)
81	405,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,25-1,44 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 1H), 4,17-4,29 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H)
82	405,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,08-1,22 (m, 1H), 1,24-1,45 (m, 3H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,96-2,13 (m, 1H), 2,23-2,37 (m, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 4,26-4,42 (m, 1H), 4,60-4,88 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,45 (br s, 1H)
83	391,2 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,62-1,74 (m, 2H), 1,74-1,95 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,43 (s, 1H)
84	391,1 [M+H] ⁺	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (s, 3H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 2H), 4,70-4,87 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,79 (d, 1H), 10,43 (br s, 1H)

Dati biologici e fisico-chimici

Saggio di formazione di granelli di NLRP3 umani (Prova A)

Per profilare i composti per l'attività antagonista di NLRP3 rispetto all'inibizione della formazione di granelli innescata da nigericina, sono stati impiegati i monociti reporter ASC-GFP (InvivoGen #thp-ascgfp). Il saggio si basa sull'espressione dipendente da NF-kB della proteina di fusione ASC::GFP. Il priming con LPS delle cellule aumenta l'espressione di ASC::GFP e la nigericina recluta ASC::GFP, pro-caspasi-1 e NLRP3 per formare complessi di dimensioni micrometriche, granelli ASC, che vengono quantificati mediante microscopia a fluorescenza.

Preparazione dei reagenti di saggio

mezzo di saggio: RPMI 1640 (Gibco n. 72400-021) integrato con FBS al 10% inattivato al calore (Gibco n. 10270)

Cellule: THP-ASC-GFP sono state coltivate in RPMI 1640 (Gibco n. 72400-021) integrato con FBS al 10% inattivato al calore (Gibco n. 10270) e 100 µg/ml di Zeocin (Life Technologies n. 46-0072) (ogni altro passaggio) per mantenere l'espressione di ASC::GFP.

Protocollo passo per passo per la conduzione del saggio

Giorno 1

1. Le cellule sono state contaminate con un CEDEX (Innovartis) e diluite con un mezzo di saggio integrato con di Phorbol 12-miristato 13 acetato 100 nM (Sigma n. P8139) fino a 375000 cellule/ml.

2. 20 μ l della miscela cellulare di cui sopra sono stati erogati in piastre da 384 pozzetti trattate con TC μ clear nero (Greiner n. 781091) con Multidrop Combi (ThermoFisher).

3. Le piastre sono state incubate a 37 °C, con CO₂ al 5% per 20 h.

Giorno 2

1. 10 μ l di LPS (Sigma n. L2654) sono stati erogati con Multidrop Combi (ThermoFisher) per 1 μ g/ml.

2. Le piastre sono state incubate a 37 °C, con CO₂ al 5% per 3 h.

3. 80 nl di composto di prova in DMSO sono stati preparati in curve di concentrazione-risposta e diluiti con 20 μ l di mezzo di saggio integrato con ZVAD-FMK 68 μ M (Promega n. 7231) in piastre da 384 pozzetti in polipropilene (Greiner n. 781280)

4. 10 μ l della soluzione del composto di prova di cui sopra sono stati trasferiti sulla piastra cellulare con Bravo (Agilent).

5. Le piastre sono state incubate a 37 °C, con CO₂ al 5% per 30 min

6. 15 μ l di nigericina (Sigma n. SNIL1779) a 75 μ M sono stati erogati su piastre cellulari con Certus (Gyger)

7. Le piastre sono state incubate a 37 °C, con CO₂ al 5% per 1 h

8. 15 μ l di formaldeide al 17,3% (Sigma n. F8775) integrata con macchia di acidi nucleici Hoechst (Life Technologies n.H3570) diluita 1:5000 sono stati aggiunti con Multidrop (ThermoFisher)

9. Le piastre sono state incubate a TR per 15 min
10. Le piastre sono state lavate due volte con 40 μ l di PBS (Gibco n. 100100) con Bluewasher (BlueCatBio)
11. Le piastre sono state sottoposte a imaging usando ImageXpress (Molecular Devices)

I dati immagine sono stati elaborati usando il software Columbus (Perkin Elmer) usando la colorazione di nuclei per identificare le cellule e il rilevamento a punti per identificare i granelli ASC all'interno delle cellule. Per elaborare inoltre i dati è stato usato Screener (Genedata AG). I dati di concentrazione-risposta del numero di granelli per cellula sono stati adattati usando un adattamento logistico a quattro parametri e i valori EC_{50} riportati nella Tabella 9.

Saggio IL-1 β innescato da nigericina (NLRP3 umano) (Prova B)

I composti sono stati profilati per l'attività antagonista di NLRP3 rispetto all'inibizione del rilascio di IL-1 β innescato da nigericina dai monociti umani THP-1. La quantificazione è stata svolta usando un kit di rilevamento dell'IL-1 β HTRF umano disponibile in commercio (CisBio, 62HIL1BPEH). Il saggio usa due anticorpi anti-IL-1 β in un formato di saggio a sandwich. Uno marcato con un fluoroforo donatore (criptato Eu), un secondo con un accettore (XL). I complessi immunitari contenenti i due anticorpi legati alla stessa molecola di IL-1 β consentono il trasferimento di energia a risonanza di fluorescenza (FRET) tra il donatore e l'accettore dopo l'eccitazione del donatore con una fonte di luce, dando come risultato successivamente una fluorescenza a 665 nm dall'accettore. L'intensità del segnale di fluorescenza è proporzionale alla concentrazione di IL-1 β nel campione.

Preparazione dei reagenti di saggio:

Cellule: linea cellulare di leucemia monocitica umana THP. Le cellule vengono generalmente sottoposte a passaggi ogni 2-3 giorni, con la densità mantenuta da 0,2 a $0,4 \cdot 10^6$ cellule/ml.

Mezzo di coltura e di saggio: RPMI 1640 (Gibco, 72400-021) integrato con FBS al 10% (Sigma, F2442)

Standard IL-1 β : lo standard IL-1 β ricostituito fornito nel kit CisBio è stato diluito nel mezzo di saggio fino a una concentrazione finale massima di 2 ng/ml nel saggio.

Reagenti di rilevamento HTRF: cAMP-d2 e criptato anti-cAMP sono stati ricostituiti secondo le istruzioni del kit CisBio. Subito prima dell'uso, i reagenti sono stati combinati usando le seguenti proporzioni: tampone di rilevamento 10/24 (fornito con il kit), PBS 14/24 (Gibco, 10010), anticorpo IL-1 β Eu-criptato 1/120 e anticorpo IL-1 β XL 1/120.

Protocollo passo per passo per la conduzione del saggio:**Giorno 1**

1. 20 nl di composti di prova dissolti in DMSO sono stati erogati in modo acquoso (Labcyte Echo) su piastre bianche da 384 pozzetti (Greiner; 784075), sigillate e immagazzinate a ta fino a quando sottoposte a saggio.

2. 20 nl 50 μ M di un composto di controllo in DMSO (concentrazione finale 250 nM) sono stati aggiunti ai pozzetti di controllo dell'inibizione al 100% e 20 nl di DMSO sono stati aggiunti ai pozzetti di controllo allo 0% con l'erogatore Echo. Il

composto di controllo può essere selezionato tra MCC950 (N-[[[(1,2,3,5,6,7-esaidro-s-indacen-4-il)ammino]carbonil]-4-(1-idrossi-1-metiletil)-2-furansolfonammide) o qualsiasi altro composto che agisca come antagonista completo nel saggio.

3. Un'aliquota di cellule è stata prelevata dalle cellule coltivate in coltura continua e contata con un CEDEX (Innovatis).
4. Il numero di cellule necessarie per un esperimento è stato centrifugato per 5 min a 250 xg e risospeso a $1,0 \cdot 10^6$ cellule/ml con mezzo di saggio a 37 °C.
5. LPS (Sigma; L2654) è stato aggiunto a una concentrazione finale di 1 µg/ml.
6. Le cellule sono state sottoposte a priming con LPS in massa in una provetta da 50 ml mediante incubazione a 37 °C, CO₂ al 5% e umidità al 95% per 3 h.
7. 4 µL di soluzione cellulare a $1,0 \cdot 10^6$ cellule/ml sono stati erogati con Multidrop Combi (Thermo Fisher) su piastre bianche da 384 pozzetti di piccolo volume (Greiner; 784075) per dare 4000 cellule/pozzetto.
8. Incubazione di 30 min a 37 °C, CO₂ al 5% e umidità al 95%.
9. 4 µl di nigericina 40 µM sono stati aggiunti nel mezzo di saggio con Certus (Gyger) a una concentrazione finale di 20 µM.
10. 1 h di incubazione a 37 °C, CO₂ al 5% e umidità al 95%.
11. 4 µl di reagenti di rilevamento HTRF sono stati aggiunti con Multidrop Combi.
12. Incubazione per 3 h a ta protetta dalla luce.

13. Il segnale di fluorescenza omogenea a tempo risolto (HTRF) è stato rilevato con un lettore Envision (PerkinElmer) o Pherastar (BMG Labtech) (λ_{ex} = 340 nm, λ_{em} = 665 e 615 nm).

Usando una curva standard IL-1 β , i dati HTRF sono stati convertiti nella quantità di IL-1 β prodotta nei campioni, che è stata successivamente usata per il calcolo delle risposte di concentrazione. I dati di risposta di concentrazione sono stati analizzati con Screener (Genedata) e adattati con un adattamento logistico a quattro parametri. I risultati del saggio sono riportati nella Tabella 9 come IC₅₀ (μ M).

IC₅₀ è definita come la concentrazione alla quale l'attività inibitoria raggiunge il 50% del suo livello massimo. Dove il saggio è stato condotto molteplici volte per lo stesso composto, viene riportata la media geometrica. Per facilitare il confronto dei dati di efficacia, l'efficacia è stata normalizzata alla % dell'effetto inibitorio del composto di prova in confronto all'inibizione provocata da una concentrazione saturante del composto di controllo (250 nM).

Saggio IL-1 β innescato da BzATP (NLRP3 umano) (Prova C)

In una variante del saggio IL-1 β , i composti sono stati sottoposti a prova per la loro capacità di inibire il rilascio di IL-1 β innescato da BzATP (2'(3')-O-(4-benzoilbenzoil)adenosin-5'-trifosfato) dai monociti umani THP-1. Come nel saggio innescato da nigericina, la quantificazione è stata svolta usando un kit di rilevamento dell'IL-1 β HTRF umano (CisBio, 62HIL1BPEH).

Sono state riscontrate alcune differenze tra il saggio innescato da nigericina (Prova B) e il saggio innescato da BzATP. Le condizioni nel saggio innescato da BzATP con differenze rilevanti rispetto al saggio innescato da nigericina includono:

- mezzo di coltura cellulare: RPMI 1640 (Gibco, 11875-119) integrato con FBS al 10% (Sigma, 171012) e penicillina-streptomina (Thermo Fisher, 15140-122).
- mezzo di saggio: RPMI 1640 (Gibco, 22400-105) integrato con FBS all'1% (Sigma, 171012).
- le cellule sono state sottoposte a priming con LPS (Sigma, L2630) a una concentrazione finale di 2 µg/ml per 24 h (invece di 1 µg/ml per 3 h).
- La produzione di IL-1β è stata innescata dall'aggiunta di BzATP (Sigma, B6396) (invece di nigericina) a una concentrazione finale di 1 mM seguita da 30 min di incubazione a 37 °C, CO₂ al 5% e umidità al 95%.

I risultati del saggio sono riportati nella Tabella 9 come IC₅₀ (µM).

Saggio di hERG (Prova D)

Gli esperimenti sono stati svolti sulla piattaforma di patch-clamp ad alta produttività SyncroPatch 384PE (Nanion Technologies) a ta e hanno usato chip a media resistenza con 4 fori di patch per sito. La linea cellulare ovarica di criceto cinese K1 (CHO) che esprime hERG è stata usata in formato pronto per il saggio e tenuta in azoto liquido fino all'uso. 2 fiale di cellule (10 x 10⁶ cellule per fiala) sono state scongelate e aggiunte a 20 ml di soluzione salina tamponata con HEPES (HBSS). L'HBSS comprendeva NaCl 140 mM, KCl 4 mM, HEPES 10 mM e glucosio 5 mM (pH 7,4). La soluzione di patch-clamp interna era KF 120 mM, KCl 20 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM ed escina 25 µM (pH 7,2). Dopo che il processo di sigillatura iniziale è stato completato, è stata usata una soluzione di potenziatore di sigillatura comprendente HBSS integrato con CaCl₂ 10 mM e

MgCl₂ 1 mM è stato applicato alle cellule. La soluzione esterna è stata quindi scambiata (4 volte) con una soluzione di patch-clamp esterna comprendente NaCl 80 mM, KCl 4 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosio 5 mM e NMDG 60 mM (pH 7,4). Tutte le soluzioni sono state immagazzinate a ta, eccetto l'escina, che è stata immagazzinata a 4 °C. Tutti i composti sono stati erogati in piastre da 384 pozzetti greiner-bio e sottoposti a prova in un saggio cumulativo a 6 punti (concentrazione finale di DMSO dello 0,33%). In questa analisi sono stati usati solo i pozzetti che hanno superato i criteri di accettazione (resistenza della sigillatura di 30 MegaOhm, Z primo >0,4 e dimensione della corrente >0,2 nA). I risultati di IC₅₀ (µM) del saggio di hERG sono riportati nella Tabella 9.

Solubilità (Prova E)

Il saggio è stato effettuato secondo il saggio di solubilità descritto nelle pagine 164-167 di Wernevik, J. et al., "A Fully Integrated Assay Panel for Early Drug Metabolism and Pharmacokinetics Profiling", Assay and Drug Development Technologies, 2020, 18(4), 157-179. I dati sono riportati nella Tabella 9 come solubilità (µM). Dove il saggio è stato condotto molteplici volte per lo stesso composto, viene riportata la media aritmetica.

Solubilità (Prova F)

Dopo l'essiccazione di una soluzione di DMSO 20 mM contenente il composto di prova, è stata aggiunta una soluzione tampone di idrogenfosfato disodico-acido citrico (tampone McIlvaine diluito, pH 6,5) per diluire 100 volte. In queste condizioni, la concentrazione massima teorica del composto di prova era di 200 µM. Il tampone è stato sonicato, agitato e conservato a 25 °C per 24-72 h. Il campione di tampone è stato filtrato e il filtrato è stato diluito con un volume uguale di

acetonitrile/metanolo (1: 1, v/v) in una piastra da 96 pozzetti. Una soluzione di DMSO 20 mM contenente il composto di prova è stata diluita 100 volte con acetonitrile/metanolo (1: 1, v/v) e la stessa quantità di tampone McIlvaine (pH 6,5) è stata aggiunta per l'uso come soluzione standard. I campioni standard e di prova sono stati trasferiti su una piastra da 384 pozzetti e analizzati mediante HPLC. I risultati del saggio di solubilità sono riportati nella Tabella 9 in µg/ml.

Tabella 9 - Dati di saggio

Esempio	EC ₅₀ (µM) di prova A	IC ₅₀ (µM) di prova B	IC ₅₀ (µM) di prova C	IC ₅₀ (µM) di hERG di prova D	Solubilità (µM) di prova E	Solubilità (µg/ml) di prova F
1	0,082	0,027	0,010	>40	100	50,0
2			0,165			24,6
3			0,474			68,6
4			>1,000			23,2
5	0,122	0,045	0,017		6	7,9
6	0,201	0,099	0,040		130	>79,1
7	0,180	0,047	0,022	>40	582	70,3
8			0,159			11,8
9	0,164		0,011			67,3
10			0,434			62,9
11	0,207	0,082	0,023		>1.000	>65,1
12	0,100		0,022		186	36,4
13			>10,000			>65,1
14	0,018		0,005		135	56,3
15	0,220		0,026		155	14,7

Esempio	EC ₅₀ (µM) di prova A	IC ₅₀ (µM) di prova B	IC ₅₀ (µM) di prova C	IC ₅₀ (µM) di hERG di prova D	Solubilità (µM) di prova E	Solubilità (µg/ml) di prova F
16	0,054	0,030	0,020	22		23,9
17	0,290	0,169	0,086			27,5
18			0,738			>79,9
19	0,026	0,020	0,005	23	171	10,6
20	0,162	0,046	0,010		206	8,6
21	0,105	0,036	0,008	19	71	14,5
22	2,407		0,187		172	9,2
23	0,156	0,031	0,014	21	0,400	4,4
24	0,038	0,009	0,005	17	148	7,9
25	0,080	0,036	0,008	7,4	3	1,8
26	1,983		0,602		148	8,3
27	0,562		0,034		9	2,1
28	0,104	0,034	0,020			17,6
29			0,296			16,1
30			0,430			16,5
31	0,039	0,017	0,008	11		18,6
32	0,248	0,141	0,063			1,4
33	0,206	0,122	0,046			2,6
34			0,018			9,3
35	0,212	0,071	0,069			10,9
36			0,976			43,0
37	0,339	0,032		29		

Esempio	EC ₅₀ (µM) di prova A	IC ₅₀ (µM) di prova B	IC ₅₀ (µM) di prova C	IC ₅₀ (µM) di hERG di prova D	Solubilità (µM) di prova E	Solubilità (µg/ml) di prova F
38	0,027	0,016	0,009	>40	810	>80,9
39	0,059	0,018	0,007		48	10,2
40	0,006	0,004	<0,003	34	413	26,0
41	0,011	0,006	<0,003	>40	67	8,6
43			0,033			37,3
44	0,016		<0,003	>40	636	40,1
45	0,044	0,025	0,009	>40	121	10,4
46	0,037		0,003	>40	941	>77,8
47			0,068			>70,9
48	0,029	0,014	0,004	>40	326	80,4
49			0,405			>80,9
50			0,047			>80,9
51			0,004			>72,9
52	0,052		0,006	22	447	51,9
53			0,007			62,5
54			0,004			45,7
55	0,038		0,006	>40	529	8,8
56	0,025	0,008	0,003	19	263	14,5
57	0,017		0,005	>40	596	36,9
58	0,011		0,002	>40		42,4
59	0,016	0,009	0,005	>40	47	>78,1
60	0,017	0,012	<0,003	>40	26	10,3

Esempio	EC ₅₀ (µM) di prova A	IC ₅₀ (µM) di prova B	IC ₅₀ (µM) di prova C	IC ₅₀ (µM) di hERG di prova D	Solubilità (µM) di prova E	Solubilità (µg/ml) di prova F
61	0,029		0,007	34	389	64,0
62	0,060		0,006	>40	120	25,7
63			0,008			0,8
64			0,111			>68,1
65	0,373	0,114	0,037		11	1,1
66			0,570			3,6
67	0,067	0,024	0,008		3	1,5
68	0,019		0,002		44	
69	0,301	0,149	0,038		29	13,6
70	0,067	0,026	0,010	>40	5	17,7
71			0,014			21,9
72			0,022			5,8
73	0,142		0,015	>40		14,1
74	0,204		0,018		17	12,1
75	0,124	0,010		>40		
76	0,128			>40		
77	2,929					
78	1,140				958	
79	0,029	0,018	0,010	>40	50	4,8
80	0,018	0,005	0,007	>40	35	5,9
81	2,159		0,289		397	31,0
82	1,757		0,091	>40	34	9,4

Esempio	EC ₅₀ (µM) di prova A	IC ₅₀ (µM) di prova B	IC ₅₀ (µM) di prova C	IC ₅₀ (µM) di hERG di prova D	Solubilità (µM) di prova E	Solubilità (µg/ml) di prova F
83	0,129	0,038	0,020	>40	47	4,7
84	0,088		0,027		20	>78,1
85	0,481				68	
86	6,146					
87	6,150				25	
88	0,036	0,016	0,004	>40	643	>76,1
89	0,047	0,027	0,008	36	294	22,1
90			0,551			>68,1
91			0,010			0,5
92	0,296		0,020		14	2,8

Prova LPS/ATP

A topi maschi BALB/cAJcl di 7 settimane sono stati somministrati per via intraperitoneale 0,5 ml di soluzione LPS (Sigma-Aldrich Co. LLC, L2630) da 4 µg/ml in PBS (Thermo Fisher Scientific Inc., 10010). Un'ora dopo, la sospensione dell'articolo di prova in soluzione acquosa di CMC sodica allo 0,5% (p/v) (Nacalai tesque INC., 07326-95) è stata somministrata per via orale a un volume di 10 ml/kg. Un'ora dopo la somministrazione dell'articolo, sono stati somministrati per via intraperitoneale 0,5 ml di soluzione di ATP 30 µmol/l (Sigma-Aldrich Co. LLC, A7699) in PBS. Venti minuti dopo, gli animali sono stati sottoposti a eutanasia mediante dislocazione cervicale sotto anestesia con sevoflurano. Immediatamente dopo l'eutanasia, la cavità peritoneale di ciascun animale è stata lavata con 3 ml di PBS

ghiacciato iniettato per via intraperitoneale. Quindi, è stato raccolto il PBS e le concentrazioni di IL-1 β sono state determinate usando il kit ELISA (R&D Systems Inc., MLB00C). I risultati della prova sono mostrati nella Tabella 10.

Tabella 10 - Dati di prova LPS/ATP

Esempio	% di inibizione della produzione di IL-1 β	
	1 mg/kg	3 mg/kg
1	4	82
7	46	95
9		77
14		75
38	29	83
39		58
40	87	98
41	94	99
45		82
46	23	65
53		65
54		55
55		91
56		98
57	42	87
59	44	70

Esempio	% di inibizione della produzione di IL-1 β	
	1 mg/kg	3 mg/kg
60	60	97
61		97
62		71
70		98
74		68
80		73
89		71

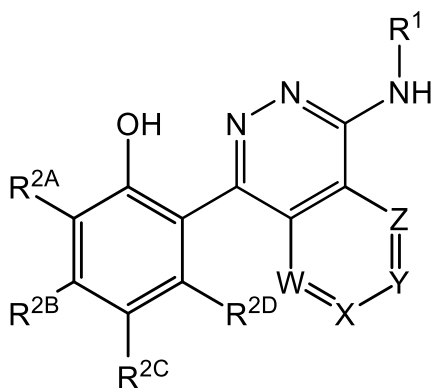
Gli esperti dell'arte apprezzano che i saggi biologici sopra descritti possono essere svolti usando apparecchiature alternative e variazioni minori al protocollo senza influenzare significativamente i risultati.

La descrizione di cui sopra delle forme di realizzazione illustrative intende solo far conoscere agli esperti dell'arte l'invenzione della Richiedente, i suoi principi e la sua applicazione pratica, in modo che altri esperti dell'arte possano facilmente adattare e applicare l'invenzione nelle sue numerose forme, dato che possono essere meglio adatte ai requisiti di un uso particolare. Questa descrizione e i suoi esempi specifici ed esempi di riferimento sono intesi solo a scopi di illustrazione. Questa invenzione, pertanto, non è limitata alle forme di realizzazione illustrative descritte in questa specificazione e può essere modificata in vari modi. In aggiunta, occorre apprezzare che varie peculiarità dell'invenzione che, per ragioni di chiarezza, sono descritte nel contesto di forme di realizzazione separate, possono anche essere combinate per formare una singola forma di

realizzazione. Al contrario, varie peculiarità dell'invenzione che, per ragioni di brevità, sono descritte nel contesto di una singola forma di realizzazione, possono anche essere combinate per formare sottocombinazioni di esse.

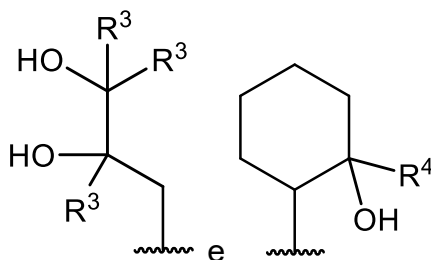
RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula (I):



Formula (I)

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, in cui



R¹ è selezionato tra e ;

ciascun R³ è indipendentemente selezionato tra -H e alchile -C₁₋₃;

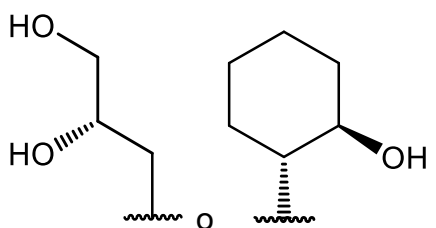
R^4 è selezionato tra -H e alchile -C₁₋₃;

R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono ciascuno indipendentemente selezionati tra -H, -F, -Cl, alchile -C₁₋₃ sostituito con 0-3 sostituenti -F, ciclopropile, -OCF₃, e -SO₂Me;

W, X, Y e Z sono ciascuno indipendentemente selezionati tra CR⁵ e N; zero o uno tra W, X, Y e Z sono N, e il resto di W, X, Y e Z sono CR⁵;

ciascun R⁵ è indipendentemente selezionato tra -H, -Me e -F.

2. Il composto della rivendicazione 1, in cui R¹ è



3. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui due o tre tra R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} sono -H, e il resto di R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , e R^{2D} non sono -H;

facoltativamente in cui R^{2A} e R^{2C} sono -H.

4. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui

(a) R^{2B} è selezionato tra -H, -F, -CF₃, e -SO₂Me; e/o

(b) R^{2D} è selezionato tra -H e -F.

5. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui R^{2B} è selezionato tra -H o -Cl, e R^{2D} è -F.

6. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R^{2B} non è -H.
7. Il composto della rivendicazione 1 o 2, in cui R^{2A} è -H, R^{2B} è $-CF_3$, R^{2C} è -H, e R^{2D} è -H.
8. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui
- (a) W, X, Y e Z sono ciascuno CR^5 ;
 - (b) W, X e Z sono ciascuno CR^5 e Y è N; o
 - (c) uno tra W, X, Y e Z è CR^5 ; zero o uno tra W, X, Y e Z è N; e il resto di W, X, Y e Z sono CH.
9. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui ciascun R^5 è -H.
10. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato tra:
- 3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;
 - 3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;
 - 3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;
 - 3-[[4-(2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;
 - 3-[[4-(4-cloro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;
 - 3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-cloro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-idrossi-4-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-fluoro-2-(4-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-((2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

2-[4-[[2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo; e

3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]-2-metil-propan-1,2-diolo;

o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

11. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato tra:

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4,5-difluoro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4-cloro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4-cloro-2-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometossi)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-fluoro-6-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2,4-difluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(4-cloro-2-fluoro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-cloro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-cloro-6-idrossi-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-idrossi-4-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-idrossi-4-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-(2-idrossi-5-metil-fenil)ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2S)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(2R)-3-[[4-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-ftalazin-1-il]ammino]propan-1,2-diolo;

2-[4-[[1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]ftalazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

4-fluoro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometossi)fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-3-fluoro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-cloro-2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

5-fluoro-2-(4-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(4-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

3-fluoro-2-(1-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1R,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1S,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1R,2S)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

5-fluoro-2-(1-(((1S,2R)-2-idrossicicloesil)ammino)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)fenolo;

2-[4-[[[(1S,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[[(1R,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[1-(1S,2S)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

2-[4-[[1-(1R,2R)-2-idrossicicloesil]ammino]pirido[3,4-d]piridazin-1-il]-5-(trifluorometil)fenolo;

(2S)-3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo;

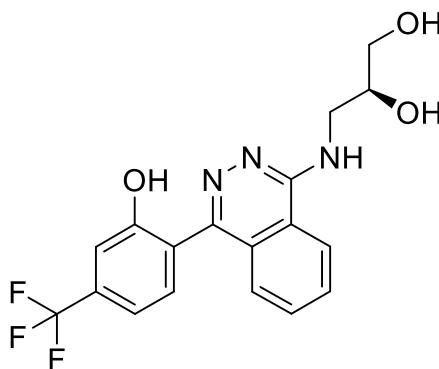
(2R)-3-[[1-[2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil]pirido[3,4-d]piridazin-4-il]ammino]propan-1,2-diolo;

(S)-3-((4-(2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)ammino)-2-metilpropan-1,2-diolo; e

(R)-3-((4-(2-idrossi-4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)ammino)-2-metilpropan-1,2-diolo;

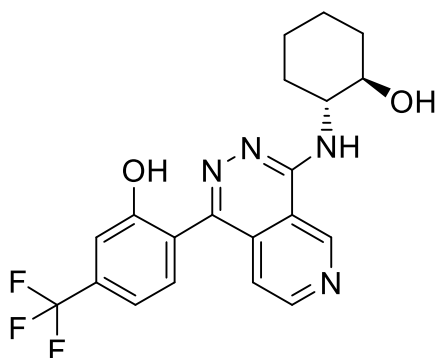
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

12. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è:



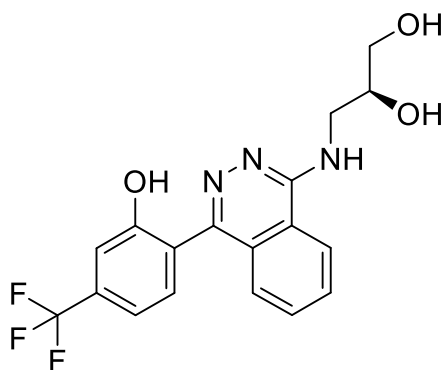
o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

13. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è:

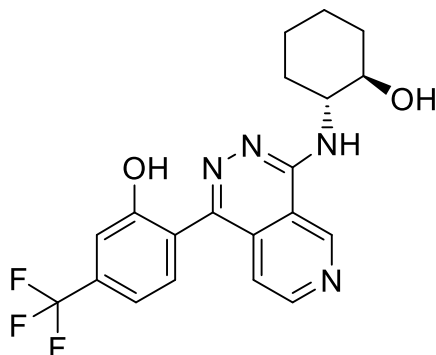


o un sale farmaceuticamente accettabile di esso.

14. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è:



15. Il composto della rivendicazione 1, in cui il composto è:



16. Composizione farmaceutica comprendente il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
17. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-15 per l'uso in terapia.
18. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-15 per l'uso nel trattamento di un soggetto con una malattia o condizione in cui è implicata l'attività dell'inflammasoma NLRP3.
19. Il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-15 per l'uso nel trattamento di un soggetto con una malattia o condizione selezionata dal gruppo consistente in malattie renali come insufficienza renale acuta, malattia renale cronica, e malattia renale diabetica; malattie cardiovascolari come cardiopatia coronarica aterosclerotica, cardiomiopatia, infarto del miocardio, ipertrofia cardiaca, e lesione da ischemia-riperfusion; malattie epatiche come steatosi epatica non alcolica, steatoepatite non alcolica, steatoepatite alcolica, infezione cronica da virus dell'epatite C, e lesione epatica indotta da paracetamolo; malattie infiammatorie come disturbi autoinfiammatori, sindromi periodiche associate alla criopirina, sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS), sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA), e

malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID); malattie infiammatorie della pelle come acne vulgaris, e idrosadenite suppurativa; malattie infiammatorie dell'intestino come colite ulcerosa (CU), e morbo di Crohn; malattie autoimmuni come gotta, pseudogotta, artrite reumatoide (AR), sclerosi multipla (SM), morbo di Addison, celiachia, lupus eritematoso sistemico (LES), e vitiligine;

e malattie respiratorie come malattie polmonari croniche, fibrosi polmonare idiopatica (IPF), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), e asma.