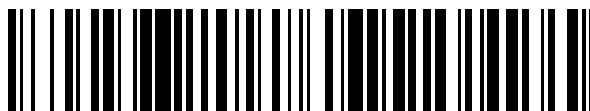


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 640**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2013 PCT/IB2013/060631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2013 E 13812165 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2938615**

54 Título: **Derivados de imidazopiridazina como moduladores del receptor GABAA**

30 Prioridad:

14.12.2012 US 201261737157 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2017

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**OMOTO, KIYOYUKI;
OWEN, ROBERT MCKENZIE;
PRYDE, DAVID CAMERON;
WATSON, CHRISTINE ANNE LOUISE y
TAKEUCHI, MIFUNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 608 640 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridazina como moduladores del receptor GABA_A

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de imidazopiridazina. Más particularmente, se refiere a derivados de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina. Los derivados de imidazopiridazina de la presente invención modulan la actividad del receptor GABA_A. Son útiles en el tratamiento de una diversidad de afecciones, incluyendo el dolor.

Antecedentes

10 El ácido gamma-aminobutírico (GABA) se ha identificado como un neurotransmisor inhibitorio principal, y los agentes que modulan la neurotransmisión GABAérgica se usan ampliamente en el tratamiento de afecciones tales como epilepsia, ansiedad y depresión. Se han descrito dos familias de receptores de GABA, denominadas GABA_A y GABA_B.

15 El receptor GABA_A es un miembro de la superfamilia de canales iónicos abiertos por ligando. El receptor funcional comprende generalmente una diversidad de subunidades. Se han caracterizado al menos 16 de tales subunidades, incluyendo 6 subunidades alfa (α_{1-6}), 3 subunidades beta (β_{1-3}), 3 subunidades gamma (γ_{1-3}), y subunidades delta, epsilon, pi y theta (δ , ϵ , π , θ). La mayoría de los receptores GABA_A están compuestos por 2 subunidades alfa, 2 subunidades beta y una subunidad gamma. Se han descrito varios sitios de unión a fármaco. Estos incluyen el sitio de unión para el ligando endógeno (GABA), y sitios de unión alostéricos. Los fármacos que se unen a los sitios de unión alostéricos pueden ser moduladores alostéricos positivos, que aumentan la capacidad de respuesta, moduladores alostéricos negativos, que disminuyen la capacidad de respuesta del receptor, o neutros, cuyo término se refiere a compuestos que se unen a los sitios de unión alostéricos sin modular la actividad del receptor. Evidencias recientes han sugerido que los receptores GABA_A que comprenden cualquiera de las subunidades α_2 y α_3 (denominados en el presente documento receptores GABA_A $\alpha_{2/3}$) pueden estar implicados en ciertos estados de dolor, y que los moduladores alostéricos positivos de estos receptores pueden ser analgésicos útiles (Mirza, N.R. y Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360).

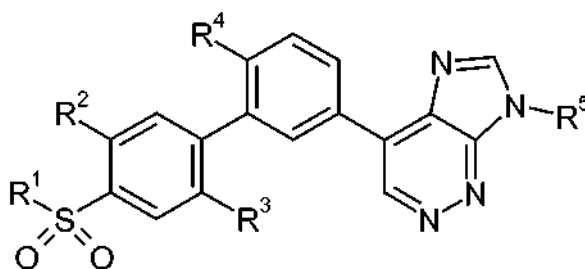
25 No se ha informado de derivados de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina que tengan una interacción con los receptores GABA_A $\alpha_{2/3}$. Los documentos de solicitud de patente internacional PCT/GB01/04948 (publicado como WO2002/038568) y PCT/GB02/03114 (publicado como WO2003/008418) desvelan derivados de 7-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina que tienen afinidad por las subunidades α_2 , α_3 y/o α_5 . El documento de solicitud de patente internacional PCT/US2005/004194 (publicado como WO2005/080355) desvela, entre otros, derivados de 6-[2-arilimidazol-1-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazina que tienen afinidad por el receptor GABA_A. El documento de solicitud de patente internacional PCT/US99/14935 (publicado como WO2000/001697) desvela, entre otros, derivados de 4-fenil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina que son antagonistas del factor de liberación de corticotropina. El documento de solicitud de patente internacional PCT/IB2011/052920 (publicado como WO2012/004714) desvela derivados de arilsulfonamida que son moduladores del canal de sodio abierto por tensión NaV 1.7 y tienen utilidad en el control del dolor.

40 Existe un continuo interés en el descubrimiento de nuevos compuestos que interactúen con los receptores GABA_A, y particularmente en compuestos que tengan una propensión reducida a causar los sucesos adversos, tales como somnolencia, que están asociados a los moduladores de GABA_A disponibles en la actualidad tales como benzodiazepinas. Se cree que estos efectos adversos son resultado de la modulación de receptores que contienen la subunidad α_1 , y por ese motivo los compuestos preferentes tendrán una alta afinidad por receptores que contengan la subunidad $\alpha_{2/3}$ con buena eficacia como moduladores alostéricos positivos, teniendo a la vez una baja eficacia en receptores con otras subunidades α , particularmente los receptores que contienen la subunidad α_1 .

45 Estos candidatos a fármaco deberían tener además una o más de las siguientes propiedades: absorberse bien desde el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o alergenidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables mientras que aún se mantenga su perfil de actividad. No deberían ser tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Los candidatos a fármaco ideales deberían existir en una forma física que fuera estable, no higroscópica y se formulara fácilmente.

Sumario de la Invención

50 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R¹ se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), NH₂, y NHalquilo (C₁-C₄) y R² es H; o
 R¹ y R² juntos son -CH₂-CH₂- o -N(CH₃)-CH₂-;
 R³ se selecciona entre H, F, CHF₂, OCH₃ y CN;
 R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, OH, OCH₃ y CN; y
 R⁵ se selecciona entre alquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅) y cicloalquilo (C₃-C₅) sustituido con metilo.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan en el presente documento "los compuestos de la invención". La definición anterior se denomina en el presente documento realización E1 de este aspecto. A continuación se describen con detalle realizaciones adicionales de este aspecto de la invención.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento. En una realización de acuerdo con este aspecto el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para uso en el tratamiento de dolor. En otra realización de acuerdo con este aspecto el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para uso en el tratamiento de epilepsia.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

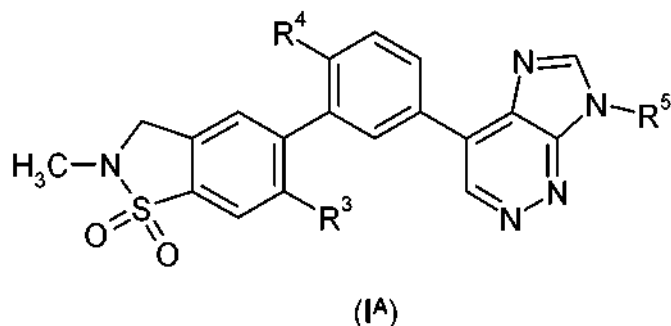
20 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente farmacéuticamente activo.

Descripción detallada de la invención

25 Los grupos alquilo, que contienen del número requerido de átomos de carbono, pueden estar sin ramificar o ramificados. Alquilo (C₁-C₄) incluye metilo, etilo, n-propilo (1-propilo) e isopropilo (2-propilo, 1-metiletilo), n-butilo (1-butilo), sec-butilo (2-butilo, 1-metilpropilo), isobutilo (2-metilpropilo) y *terc*-butilo (1,1-dimetiletilo).

Cicloalquilo (C₃-C₅) incluye ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Cicloalquilo (C₃-C₅) sustituido con metilo incluye 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 3-metilciclobutilo, 1-metilciclopentilo, 2-metilciclopentilo y 3-metilciclopentilo.

30 En los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ y R² son juntos -N(CH₃)-CH₂-, se debería entender que el átomo de nitrógeno corresponde a "R¹" y el átomo de carbono del metileno corresponde a "R²", proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (I^A).



Otras realizaciones específicas de los compuestos de la invención son las siguientes.

En la realización **E2**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E1** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es alquilo (C_2-C_4) y R^2 es H

- 5 En la realización **E3**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E1** o **E2**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 se selecciona entre F y OCH_3 .

En la realización **E4**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2** o **E3** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 se selecciona entre H y F.

- 10 En la realización **E5**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2**, **E3** o **E4**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es alquilo (C_2-C_4).

Los compuestos preferentes de la invención incluyen:

- 15 7-etil-4-(6-fluoro-4'-((1-metiletil)sulfonyl)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina;
 4-(4'-etanosulfonyl-6-fluoro-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina;
 7-ciclopropil-4-(4'-etilsulfonyl-6-fluorobifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina; y
 4-(4'-etanosulfonyl-2',6-difluorobifenil-3-il)-7-(1-metiletil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina.

Un compuesto de la invención particularmente preferente es 4-(4'-etanosulfonyl-6-fluoro-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina.

- 20 Ciertos compuestos de fórmula (I) incluyen uno o más centros estereogénicos y ese modo pueden existir en forma de isómeros ópticos, tales como enantiómeros y diastereómeros. La totalidad de tales isómeros y mezclas de los mismos se incluye dentro del ámbito de la presente invención.

En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o complejos de múltiples componentes de los mismos, o solvatos o complejos de múltiples componentes farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), como se discute posteriormente con mayor detalle.

- 25 Los compuestos preferentes de la invención son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato.

- 35 El experto en la materia entenderá que las sales mencionadas anteriormente incluyen aquellas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

- 40 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;

- (ii) retirando un grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseado; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

5 Las tres reacciones se realizan por lo general en solución. La sal resultante puede precipitar o se puede recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas tanto sin solvatar como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Algunos solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

15 Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para los hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con ion metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua descansan en canales de rejilla en los que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con ion metálico, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

20 Cuando el disolvente o el agua está firmemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido débilmente, tal como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere un estado en el que el material carece de orden a larga distancia a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Por lo general, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después de calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, por lo general de primer orden ("punto de fusión").

35 También se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos de múltiples componentes (distintos de sales y solvatos) de los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-hospedador) y cocrystalos. Los últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos conjuntamente a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocrystalos se pueden preparar mediante cristalización por fusión, mediante recristalización en disolventes, o mediante molienda física de los componentes conjuntamente - véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004), incorporado en el presente documento por referencia. Para una revisión general de complejos de múltiples componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilicos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabecera polar iónico (tal como -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, o -SO₃⁻Na⁺) o no iónico (tal como -N⁺(CH₃)₃). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4^a edición (Edward Arnold, 1970).

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de profármacos. De ese modo, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos se pueden convertir, cuando se administran a o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B

Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, por reemplazo de funcionalidades apropiadas presentes en un compuesto de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

- 5 Algunos ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de dihidrogenofosfato o fosfato de dialquilo (por ejemplo, di-terc-butilo). Se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos precedentes y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

- 10 También se desvelan metabolitos de los compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo (Ph), un derivado del fenol del mismo (-Ph > -PhOH);

- 15 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Se incluyen dentro del ámbito de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y las mezclas de uno o más de los mismos. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral alta presión (HPLC).

- 20 Alternativamente, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros se pueden convertir en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por el experto en la materia.

- 25 Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, por lo general HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, conteniendo de 0 a un 50 % en volumen de isopropanol, por lo general de un 2 % a un 20 %, y de 0 a un 5 % en volumen de una alquilamina, por lo general un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

- 30 Las mezclas de estereoisómeros se puede separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

También se desvelan todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo racematos y mezclas racémicas (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos también se pueden separar mediante las técnicas convencionales que se acaban de describir anteriormente en el presente documento.

- 35 También se desvelan todos los compuestos de la invención marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos se reemplazan con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.

- 40 Algunos ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

- 45 Algunos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores en requisitos de dosificación, y por lo tanto puede ser preferente en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de un sustrato.

- 50 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

- 55 También se desvelan compuestos intermedios como se definen posteriormente en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos como se ha definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). También se desvelan todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de las mismas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos por referencia a los Esquemas que siguen a continuación, o mediante procedimientos específicos descritos en los Ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera de los dos.

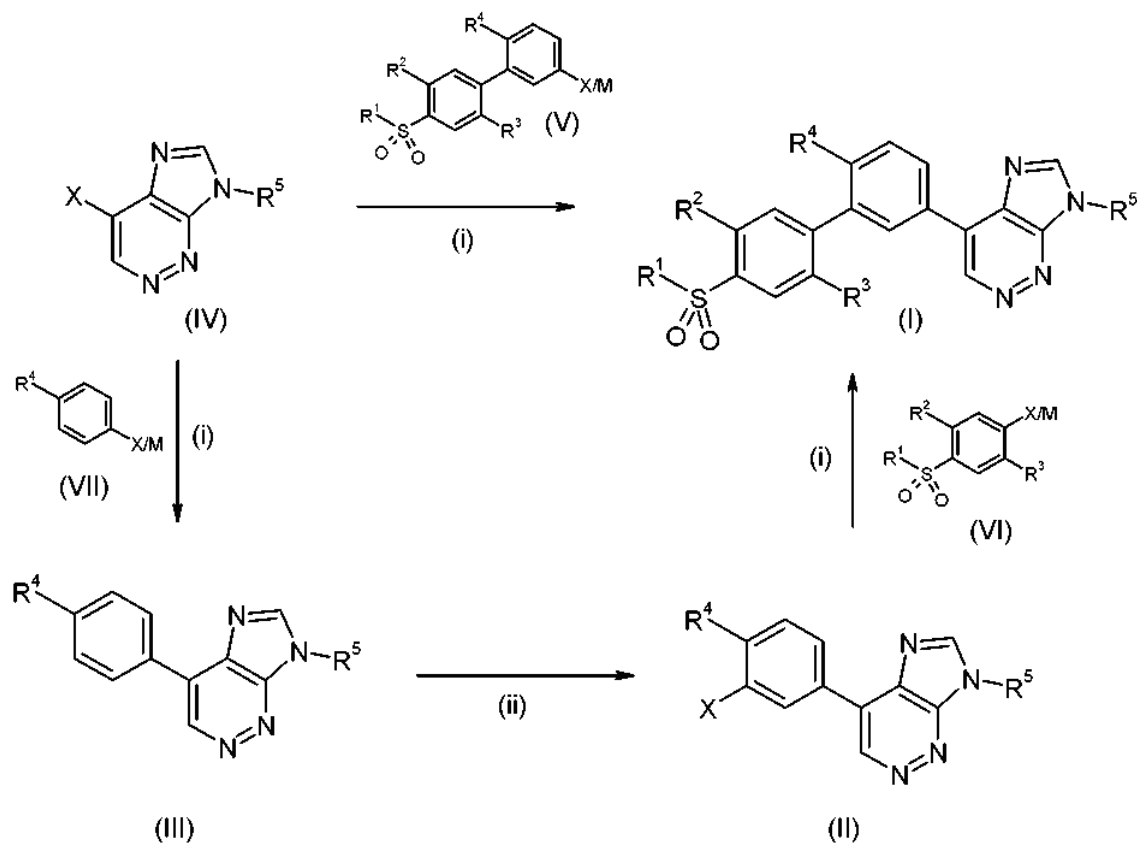
El experto en la materia entenderá que las condiciones experimentales que se exponen en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Además, se ha de entender que puede ser necesario o deseable realizar las transformaciones en un orden diferente del que se describen en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto de la invención deseado.

Además, el experto en la materia entenderá que puede ser necesario o deseable proteger uno o más grupos sensibles en algunas etapas de la síntesis de los compuestos de la invención, de un modo tal que se prevengan reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores que se usan en la preparación de los compuestos de la invención se pueden usar de forma convencional. Véase, por ejemplo, los que se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley & Sons, 1999), en particular los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxil Group"), que también describen procedimientos para la retirada de tales grupos.

Cuando se dan proporciones de disolventes, las proporciones son en volumen.

En los Esquemas que siguen a continuación, X es Cl, Br o I, y M es un éster borónico o ácido borónico.

De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 1.



Esquema 1

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) o (IV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (i), una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con los compuestos de fórmula (V) o (VI). Las condiciones habituales para la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal comprenden un

catalizador de paladio tal como dicloro[1,1-bis(di-terc-butilfosfina)]ferrocenopaladio(II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenacetona)paladio(0) con un ligando adecuado tal como triciclohexilfosfina, con una base tal como carbonato sódico, potásico o de cesio en dioxano/agua o DMF/agua ya sea con calentamiento térmico a reflujo, o con calentamiento hasta 120 °C por irradiación de microondas. Las condiciones preferentes comprenden tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) con carbonato sódico en dioxano/agua a 110 °C. Durante esta etapa, si los compuestos de fórmula (V) y (VI) necesitan convertirse en el ácido o éster borónico, se puede usar una etapa adicional para convertir X en M. Las condiciones habituales comprenden dicloro[1,1-bis(di-terc-butilfosfina)]ferrocenopaladio(II) con acetato potásico en dioxano a 110 °C.

Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o son bien conocidos por los expertos en la materia por referencia a precedentes en la bibliografía y/o las preparaciones que se describen en el presente documento, o se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4.

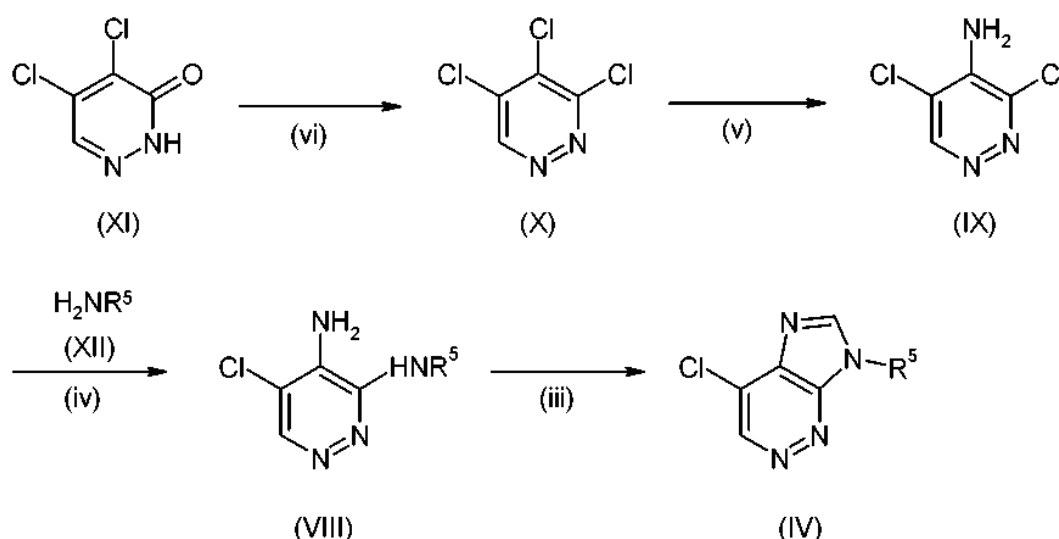
Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles en el mercado o son bien conocidos por los expertos en la materia por referencia a precedentes en la bibliografía y/o las preparaciones que se describen en el presente documento o se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 2 y 3.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii), una reacción de halogenación electrófila. Las condiciones habituales comprenden 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en ácido sulfúrico concentrado de 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) y (VII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (i), una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki como se ha descrito anteriormente. Las condiciones preferentes comprenden tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y carbonato sódico en DMF y agua a reflujo.

Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el mercado o son bien conocidos por los expertos en la materia por referencia a precedentes en la bibliografía y/o las preparaciones que se describen en el presente documento.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 2.



Esquema 2

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iii), una reacción de condensación a temperatura elevada. Las condiciones habituales comprenden el calentamiento de los compuestos de fórmula (VIII) puros con ortoformiato de trietilo a 130 °C.

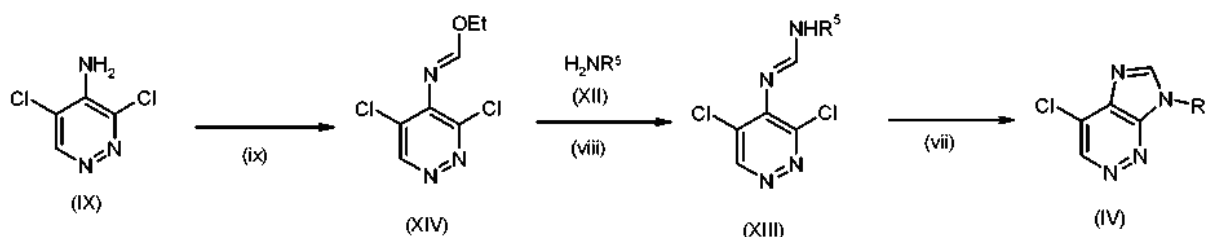
Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv), una reacción de sustitución aromática nucleófila con los compuestos de fórmula (XII). Las condiciones habituales comprenden el calentamiento de los compuestos de fórmula (XII) con los compuestos de fórmula (IX) ya sea en un vaso cerrado herméticamente o con irradiación de microondas de 100-150 °C ya sea puro o en un disolvente adecuado tal como agua o ácido acético.

Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles en el mercado.

- 5 Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la etapa de procedimiento (v), una reacción de sustitución aromática nucleófila con amoníaco. Las condiciones preferentes comprenden el calentamiento de los compuestos de fórmula (X) con amoníaco en un disolvente adecuado tal como etanol con irradiación de microondas a 120 °C. Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa de procedimiento (vi), una reacción de cloración deshidratación. Las condiciones habituales comprenden el calentamiento de los compuestos de fórmula (XI) puros en POCl₃ a 110 °C.

El compuesto de fórmula (XI) está disponible en el mercado.

- 10 De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (IV) también se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el Esquema 3.



Esquema 3

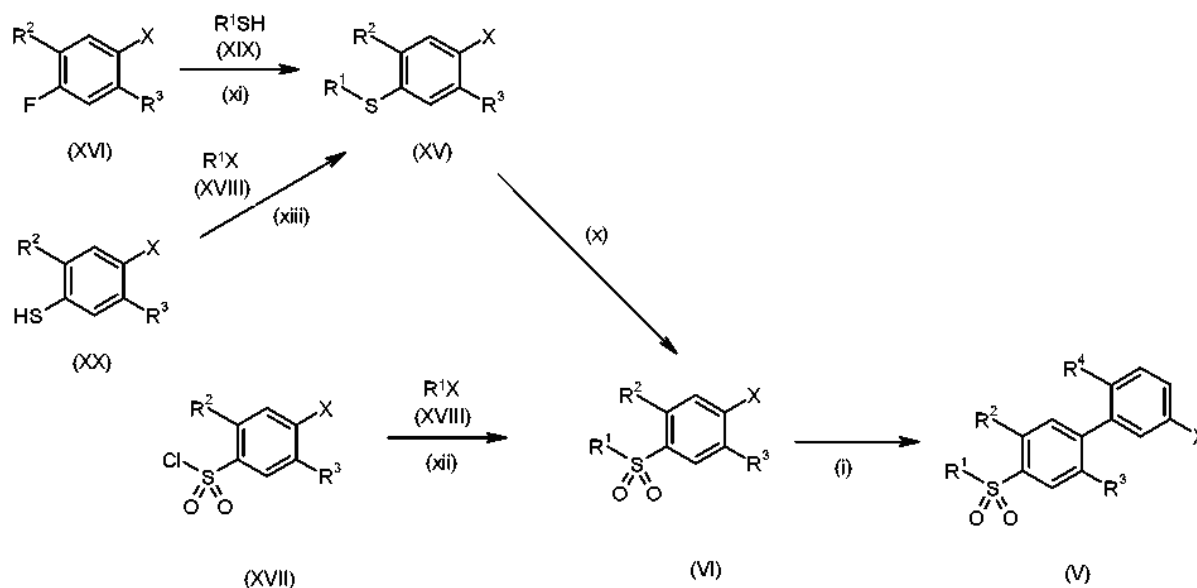
- 15 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (vii), una reacción de ciclación aromática. Las condiciones preferentes comprenden un catalizador adecuado tal como bromuro de cobre(I) con un ligando adecuado tal como 1,10-fenantrolina en un disolvente tal como DMF en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio a temperatura elevada.

- 20 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (viii), una reacción de sustitución nucleófila con los compuestos de fórmula (XII) en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente tal como THF de 0 °C a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) de acuerdo con la etapa de procedimiento (ix), una reacción de alquilación con ortoformiato de trietilo. Las condiciones habituales comprenden para-toluenosulfonato de piridinio con ortoformiato de trietilo a 100 °C.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar como se describe en el Esquema 2.

- 25 De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmulas (VI) y (V) también se pueden preparar mediante los procedimientos que se ilustran en el Esquema 4.



Esquema 4

Los compuestos de fórmula **(V)** se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula **(VI)** de acuerdo con la etapa de procedimiento (i), una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki como se describe en el Esquema 1.

- 5 Los compuestos de fórmula **(VI)** se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula **(XVII)** de acuerdo con la etapa de procedimiento (xii), un desplazamiento de cloruro de sulfonilo con un haluro de alquilo de fórmula **(XVIII)** a través de una sulfonil hidrazida. Las condiciones habituales comprenden monohidrato de hidrazina en THF a 0 °C seguido de acetato sódico y los compuestos de fórmula **(XVIII)** en IMS a 85 °C.

- 10 Los compuestos de fórmula **(VI)** también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula **(XV)** de acuerdo con la etapa de procedimiento (x), una reacción de oxidación en presencia de un reactivo oxidante adecuado. Las condiciones preferentes comprenden ácido meta-cloroperoxibenzoico en DCM de 0 °C a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula **(XV)** se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula **(XVI)** y **(XIX)** de acuerdo con la etapa de procedimiento (xi), una reacción de sustitución aromática nucleófila. Las condiciones preferentes comprenden una sal sódica de los compuestos de fórmula **(XIX)** en DMSO a temperatura elevada.

- 15 Los compuestos de fórmula **(XV)** también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula **(XX)** y **(XVIII)** de acuerdo con la etapa de procedimiento (xiii), y reacción de alquilación en presencia de una base adecuada. Las condiciones habituales comprenden terc-butóxido potásico o carbonato de cesio en DMSO a 70-90 °C.

Los compuestos de fórmula **(XIX)**, **(XVIII)**, **(XVI)** y **(XX)** están disponibles en el mercado o son bien conocidos por los expertos en la materia por referencia a precedentes en la biografía y/o las preparaciones que se describen en el presente documento.

- 20 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía de completamente amorfo a completamente cristalino. Se pueden obtener, por ejemplo en forma de lechos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este fin, se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

- 25 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La selección del excipiente dependerá hasta cierto punto de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.
- 30

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán muy evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición, (Mack Publishing Company, 1995).

- 5 Los modos adecuados de administración incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/aural.

Las formulaciones adecuadas para los modos de administración mencionados anteriormente se pueden formular para que tengan una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de un modo tal que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal o se puede emplear administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen materiales formados por partículas, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo las rellenas de líquido), comprimidos masticables, materiales formados por múltiples partículas o nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

- 15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y por lo general comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o
20 agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

- 25 Para las formas de dosificación de comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componer de un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Algunos ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil
30 celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de un 1 % en peso a un 25 % en peso, preferentemente de un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

- 35 Se usan generalmente aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a la formulación de comprimido. Algunos aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato dibásico de calcio.

- 40 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 5 % en peso de comprimido, y las sustancias de deslizamiento pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 1 % en peso del comprimido.

- 45 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente de un 0,25 % en peso a un 10 % en peso, preferentemente de un 0,5 % en peso a un 3 % en peso de comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

- 50 Algunos comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Las mezclas de comprimido se pueden comprimir directamente o mediante rodillos para formar los comprimidos. Alternativamente, las mezclas o partes de mezclas de comprimido se pueden granular en húmedo, en seco, o por fusión, congelar en estado fundido, o extruir antes de formar los comprimidos. La
55 formulación final puede comprender una o más capas o puede estar revestida o sin revestir; incluso puede estar encapsulada. La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Algunas formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se pueden encontrar en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col. (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento de Patente WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Algunos medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Algunos dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son por lo general soluciones acuosas que puede contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada en forma de una solución no acuosa estéril o en una forma seca que se usa junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes de potenciación de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que tengan liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De ese modo, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del principio activo. Algunos ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas de fármaco y microesferas de poli(ácido dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica a la piel o las mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Algunas formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, vendajes, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, por lo general en forma de un polvo seco (ya sea solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mixta, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o prolongar la liberación del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en un polvo seco o formulación de suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para suministro por inhalación (por lo general, menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante cualquier procedimiento de pulverización adecuado, tal como molienda por inyección espiral, molienda por inyección en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres o cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen de dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación habitual puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Algunos disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol o levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a administración inhalada/intranasal.
- En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen por lo general para administrar una dosis medida o "puf" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total variará por lo general en el intervalo de 1 µg a 200 mg que se puede administrar en una dosis individual o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a largo del día.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, por lo general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de materiales formados por partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.
- Los compuestos de la invención también se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.
- Se ha descubierto que los complejos fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles, por ejemplo, para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, se puede usar ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizador. Las usadas con mayor frecuencia para estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, algunos ejemplos de las cuales se pueden encontrar en los documentos de Solicitud de Patente Internacional con números WO 91 /11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.
- Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está por lo general en el intervalo de 1 mg a 10 g, tal como de 10 mg a 1 g, por ejemplo de 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se pueda administrar en una dosis individual o dosis divididas y puede estar, según el criterio del médico, fuera del intervalo habitual dado en el presente documento. Estas clasificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg y 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.
- Los compuestos de la invención son útiles debido a que exhiben actividad farmacológica, es decir, modulación de los canales GABA_A. Más particularmente, los compuestos de la invención son moduladores alostéricos positivos del canal GABA_A. Los compuestos preferentes de la invención son moduladores selectivos de los subtipos α₂, α₃ y/o α₅, con menor eficacia y/o afinidad por los subtipos α₁, α₄ y α₆. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos en animales para los que se indica un modulador alostérico positivo de GABA_A. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente un ser humano.
- En un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento.
- En un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un modulador alostérico positivo de GABA_A.
- En un aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un modulador alostérico positivo de GABA_A.

En un aspecto más, se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) para el que está indicado un modulador alostérico positivo de GABA_A, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

5 Los moduladores alostéricos positivos de GABA_A de fórmula (I) se pueden usar:

- como analgésicos, por ejemplo para el tratamiento de dolor, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo (incluyen inflamatorio), dolor somático, dolor visceral, y dolor disfuncional, como se discutirá adicionalmente posteriormente, y en particular para afecciones de dolor en las que existe un componente cerebral o espinal en el mecanismo subyacente;
- 10 • como anticonvulsivos, por ejemplo para el tratamiento de epilepsia y trastornos asociados a epilepsia, incluyendo síndrome de Lennox-Gastaut, enfermedad de Dravet, y epilepsia generalizada con crisis febriles plus (GEFS+);
- como agentes ansiolíticos, por ejemplo para el tratamiento de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de estrés tales como síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés inducido por sustancias, fobias tales como agorafobia, fobia social y fobias animales, y
- 15 • como relajantes musculares, por ejemplo para el tratamiento de espasmos musculares, distonía, espasticidad (incluyendo espasticidad generalizada y focal) y temblor esencial.

Los moduladores alostéricos positivos de GABA_A de fórmula (I) también se pueden usar para el tratamiento de autismo, o como agentes antipsicóticos, por ejemplo para el tratamiento de esquizofrenia.

- 20 Otras indicaciones terapéuticas para los moduladores alostéricos positivos de GABA_A de fórmula (I) incluyen el uso como agentes antidepresivos, por ejemplo para el tratamiento de trastornos depresivos y bipolares y ciclotimia; como agentes antieméticos, por ejemplo para el tratamiento de emesis inducida por quimioterapia o radiación, náuseas y vómitos postoperatorios, y mareo por movimiento; como agentes de potenciación cognitiva, por ejemplo para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, e isquemia cerebral;
- 25 agentes para mejorar el sueño, por ejemplo para el tratamiento de trastornos del sueño tales como insomnio y trastornos de los ritmos circadianos tales como desfase horario, o para su uso como medicación previa antes de anestesia o endoscopia; y su uso en el tratamiento de fenotipos de adicción tales como alcoholismo, síndrome de Angelman, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, urgencia urinaria, anomalías intestinales, trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, síndrome del cromosoma X frágil, trastornos
- 30 auditivos tales como acúfenos y deterioro auditivo relacionado con la edad, esclerosis múltiple, neurosis, vejiga hiperactiva con trastornos sensoriales, síndrome premenstrual, síndrome de las piernas inquietas, e incontinencia urinaria.

Un uso preferente para los compuestos de fórmula (I) es el tratamiento de dolor. El dolor puede ser agudo o crónico y además puede ser de origen central y/o periférico.

- 35 El dolor puede ser de naturaleza neuropática y/o nociceptiva y/o inflamatoria, tal como el dolor que afecta a los sistemas somático o visceral, así como el dolor disfuncional que afecta a múltiples sistemas.

El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno externo. El sistema opera través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa mediante estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periféricos (véase Meyer y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 1). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores, y tienen axones de diámetro característicamente pequeño con bajas velocidades de conducción, de las que existen dos tipos principales, fibras delta A (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas).

40 Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo y en virtud de su proyección topográficamente organizada en la espina dorsal, la localización del estímulo. La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el cuerno dorsal, ya sea directamente, o a través del núcleo de relevo del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y a continuación a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

45

El dolor se puede clasificar generalmente como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es corto en el tiempo (habitualmente doce semanas o menos). Habitualmente está asociado, aunque no siempre, a una causa específica tal como una lesión definida, es a menudo agudo y fuerte y puede ser el resultado de numerosos orígenes tales como cirugía, trabajo dental, un esguince o una torcedura. Generalmente, el dolor agudo no da como resultado ninguna respuesta fisiológica persistente. Cuando se produce una lesión apreciable en un tejido corporal, mediante una enfermedad o traumatismo, las características de activación del nociceptor se pueden alterar de un modo tal que exista sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan

50 los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación aumentada de dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles en la estimulación de comportamientos protectores que pueden permitir que tengan lugar mejores procedimientos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera a ser normal una vez se haya curado la lesión. Sin embargo, en numerosos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura bastante más tiempo que el procedimiento de curación y a menudo se debe a una lesión o alteración del sistema

55

nervioso que puede estar asociada a una mala adaptación o actividad anómala (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768). Como tal, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, que por lo general persiste más de tres meses y que conduce a problemas psicológicos y emocionales considerables. Algunos ejemplos comunes de dolor crónico son el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa o neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor postquirúrgico crónico, pero puede incluir cualquier afección dolorosa crónica que afecte a cualquier sistema, tal como las descritas por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Clasificación de Dolor Crónico, una publicación disponible para descargar libremente en <http://www.iasp-pain.org>).

La manifestación clínica del dolor se presenta cuando están presentes incomodidad y sensibilidad anómala entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales síntomas pueden incluir: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente, o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 1). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden presentar síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Además de agudo o crónico, el dolor también se puede categorizar ampliamente en: dolor nociceptivo, que afecta a los sistemas somático o visceral, que puede ser de naturaleza inflamatoria (asociado a lesión tisular y la infiltración de células inmunes); o dolor neuropático.

El dolor nociceptivo se puede definir como el procedimiento mediante el que se detectan estímulos térmicos, mecánicos, o químicos intensos por parte de una subpoblación de fibras nerviosas periféricas, denominadas nociceptores, y puede estar inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar una lesión. Las aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por parte de los nociceptores del lugar de la lesión y activan las neuronas de la médula espinal a nivel de su terminación. A continuación esto se transmite a los tractos espinales del cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 1). Las fibras delta A mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y comunican un dolor sordo o doloroso. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica principal de esguinces/torceduras, quemaduras, infarto del miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, dolor asociado a gota, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser un dolor crónico tal como dolor relacionado con un tumor (por ejemplo, dolor óseo, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado a la terapia del cáncer (por ejemplo, en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia). El dolor de espalda se puede deber a discos intervertebrales herniados o fracturados o a anomalías de las carillas articulares lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda se puede resolver de forma natural pero, en algunos pacientes en los que dura más de 12 semanas, se vuelve una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor nociceptivo también puede estar relacionado con estados inflamatorios. El proceso inflamatorio es una compleja serie de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a una lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor (McMahon y col., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 3). Una afección inflamatoria habitual asociada al dolor es la artritis. Se ha estimado que casi 27 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad articular degenerativa (Lawrence y col., 2008, Arthritis Rheum, 58, 15-35); la mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica a causa del dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicossocial y física y se conoce que es la causa principal de discapacidad en la vida de edad avanzada. La artritis reumatoide es una enfermedad de poliartritis inflamatoria, crónica, mediada por inmunidad, que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales periféricas. Es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y es una causa principal de dolor.

Con respecto al dolor nociceptivo de origen visceral, el dolor visceral resulta de la activación de los nociceptores de los órganos torácicos, pélvicos, o abdominales (Bielefeldt y Gebhart, 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5ª Ed), capítulo 48). Estos incluyen los órganos reproductores, bazo, hígado, tractos gastrointestinal y urinario, vías aéreas, sistema cardiovascular y otros órganos contenidos en la cavidad abdominal. Tal dolor visceral se refiere al dolor asociado a afecciones de tales órganos, tales como síndrome de vejiga dolorosa, cistitis intersticial, prostatitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cólico renal, síndrome del intestino irritable, endometriosis y dismenorrea (Clasificación de Dolor Crónico, disponible en <http://www.iasp-pain.org>). En la actualidad, se comprende poco el potencial de la contribución neuropática (ya sea a través de cambios centrales o lesión/daño nervioso) a los estados de dolor visceral pero puede desempeñar un papel en ciertas afecciones (Aziz y col., 2009, Dig Dis 27, Supl 1, 31-41).

En la actualidad, se define el dolor neuropático como el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. La lesión nerviosa puede estar causada por traumatismo y enfermedad y de ese modo la expresión "dolor neuropático" incluye numerosos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de miembro fantasma, síndrome

del túnel carpiano, dolor central postapoplejía y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y déficit de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene ningún papel protector. A menudo está presente mucho después de que la causa original se haya disipado, durando habitualmente años, disminuyendo considerablemente la calidad de vida del paciente (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber y col., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Haanpaa y col., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber y col., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Haanpaa y col., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor evocado paroxístico o anómalo, tal como hiperalgnesia (aumento de sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

Se debe observar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de ese modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda, el dolor por cáncer e incluso las cefaleas con migraña pueden incluir componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

De forma análoga, otros tipos de dolor crónico, quizá comprendidos con menor profundidad, no se identifican fácilmente mediante las definiciones simplistas de nociceptivo o neuropático. Tales afecciones incluyen, en particular, fibromialgia y síndrome de dolor regional crónico, que a menudo se describen como estados de dolor disfuncional, por ejemplo, fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo (Woolf, 2010, J Clin Invest, 120, 3742-3744), pero que se incluyen en las clasificaciones de estados de dolor crónico (Clasificación de Dolor Crónico, disponible en <http://www.iasp-pain.org>).

Un modulador alostérico positivo de GABA_A se puede combinar de forma útil con otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento de dolor. Tales combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo cumplimiento del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

En las combinaciones que siguen a continuación, el compuesto de la invención se puede administrar simultánea, secuencial o separadamente en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

Para el tratamiento de dolor, un modulador alostérico positivo de GABA_A de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un modulador selectivo del canal Nav1.3, tal como un compuesto desvelado en el documento de Patente WO2008/118758;
- un modulador selectivo del canal Nav1.7, tal como un compuesto desvelado en el documento de Patente WO2010/079443, por ejemplo 4-[2-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-4-clorofenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida o 4-[2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-cloro-2-fluoro-N-1,3-tiazol-4-ilbencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos;
- un modulador selectivo del canal Nav1.8;
- un modulador selectivo del canal Nav1.9;
- un compuesto que modula la actividad de más de un canal Nav, incluyendo un modulador no selectivo tal como bupivacaína, carbamazepina, lamotrigina, lidocaína, mexiletina o fenitoína;
- cualquier inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso (NGF), tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o una ruta o rutas corriente abajo mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75, o un agente que inhibe la señalización corriente abajo con respecto a la señalización de TrkA o P75 estimulada por NGF;
- un inhibidor de rutas neurotróficas, donde tal inhibición se consigue mediante: (a) un agente que se une al factor de crecimiento nervioso (NGF) (por ejemplo, tanezumab, fasinumab o fulranumab), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) o neurotrofina 4 (NT-4), o a más de una de las neurotrofinas mencionadas anteriormente (por ejemplo, P75 soluble); o (b) un agente que inhibe la función del receptor en uno o más de TrkA, TrkB, TrkC o P75, ya sea en un sitio ortostérico, un sitio alostérico o mediante la inhibición de la actividad catalítica del receptor o receptores;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad inhibidora de amida de ácido graso hidrolasa (FAAH) o monoacilglicerol lipasa (MAGL);
- un analgésico, en particular paracetamol;
- un analgésico opioide, tal como: buprenorfina, butorfanol, cocaína, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, levalorfano levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalbufina, oxycodona, oximorfona, propoxifeno o pentazocina;
- un analgésico opioide que estimula preferentemente una ruta intracelular específica, por ejemplo el reclutamiento de proteína G en lugar de beta arrestina, tal como TRV130; un analgésico opioide con farmacología adicional, tal como: actividad inhibidora de recaptación noradrenalina (norepinefrina) (NRI), por ejemplo tapentadol; actividad inhibidora de recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI), por ejemplo tramadol; o actividad agonista del receptor de nociceptina (NOP), tal como GRT6005;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como un inhibidor no selectivo de ciclooxigenasa (COX), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona,

- naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepiraco; o un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, deracoxib, etoricoxib, mavacoxib o parecoxib;
- un antagonista del subtipo 4 de prostaglandina E₂ 4 (EP4);
 - 5 • un inhibidor de prostaglandina E microsomal sintasa de tipo 1 (mPGES-1);
 - un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
 - un modulador de GABA_A con efectos moduladores de subtipo amplios mediado a través del sitio de unión de benzodiazepina, tal como clordiazepóxido, alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, clonazepam o clobazam;
 - 10 • un modulador de GABA_A con efectos moduladores selectivos de subtipo mediado a través del sitio de unión de benzodiazepina con efectos adversos reducidos, por ejemplo sedación, tal como TPA023, TPA023B, L-838,417, CTP354 o NSD72;
 - un modulador de GABA_A que actúa a través de sitios de unión alternativos en el receptor, tal como barbituratos, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, o tiopental; neuroesteroides tales como alfaxalona, alfadolona o ganaxolona; ligandos de subunidad β, tales como etifoxina; o ligandos que prefieren la unidad δ, tales como gaboxadol;
 - 15 • un agonista o modulador alostérico positivo de GlyR3;
 - un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxolona, metocarbamol u orfenadina;
 - 20 • un antagonista o modulador alostérico negativo del receptor de glutamato, tal como un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano, dextrorfano, ketamina o memantina; o un antagonista o modulador de mGluR;
 - un alfa-adrenérgico, tal como clonidina, guanfacina o dexmetatomidina;
 - un beta-adrenérgico tal como propranolol;
 - 25 • un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
 - un antagonista de taquiquinina (NK), tal como aprepitant o maropitant;
 - un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina y ipratropio;
 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), vareniclina o nicotina;
 - 30 • un agonista (por ejemplo, resinferatoxina o capsaicina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina o mavatrap) del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1);
 - un agonista (por ejemplo, aldehído cinámico o aceite de mostaza) o antagonista (por ejemplo, GRC17536 o CB-625) del receptor de potencial transitorio A1 (TRPA1);
 - un agonista (por ejemplo, mentol o icilina) o antagonista del receptor de potencial transitorio M8 (TRPM8);
 - 35 • un agonista o antagonista (por ejemplo, GRC-15300) del receptor de potencial transitorio V3 (TRPV3);
 - un corticosteroide tal como dexametasona;
 - un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D}, tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
 - un antagonista del receptor de 5-HT_{2A};
 - 40 • un inhibidor de PDEV, tal como sildenafil, tadalafilo o vardenafilo;
 - un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, gabapentina enacarbilo o pregabalina;
 - un inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI) tal como sertralina, desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
 - 45 • un NRI, tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina, especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina;
 - un SNRI, tal como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
 - 50 • un inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS);
 - un antagonista de leucotrieno B₄;
 - un inhibidor de 5-lipooxigenasa, tal como zileutón;
 - un abridor o modulador positivo de los canales de potasio, tal como un abridor o modulador positivo de KCNQ/Kv7 (por ejemplo, retigabina o flupirtina), un canal de potasio de rectificación interna acoplado a proteína G (GIRK), un canal de potasio activado por calcio (Kca) o un canal de potasio abierto por tensión tal como un miembro de la subfamilia A (por ejemplo, Kv1.1), la subfamilia B (por ejemplo, Kv2.2) o la subfamilia K (por ejemplo, TASK, TREK o TRESK);
 - 55 • un antagonista del receptor P2X₃ (por ejemplo, AF219) o un antagonista de un receptor que contiene como una de sus subunidades la subunidad P2X₃, tal como un receptor heteromérico P2X_{2/3};
 - 60 • un bloqueador del canal de calcio Ca_v2.2 (de tipo N), tal como ziconotida; y
 - un bloqueador del canal de calcio Ca_v3.2 (de tipo T), tal como etosuximida.

También se incluyen dentro del ámbito de la presente invención las combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la velocidad de metabolización del compuesto de la invención, conduciendo de ese modo a un aumento de la exposición en los pacientes. Un aumento de la exposición de una forma tal se conoce como estimulación (*boosting*). Esta tiene el beneficio de aumentar la eficacia

del compuesto de la invención o reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia que una dosis no estimulada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procedimientos oxidativos realizados por enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4 y conjugación mediante UDP glucuronosil transferasa y enzimas de sulfatación. De ese modo, entre los agentes que se pueden usar para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención se encuentran los que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de forma beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Algunos agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[4-metoxipiridin-3-il]amino]sulfonil}benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Se encuentra dentro del ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se puedan combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para administración conjunta de las composiciones. De ese modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para conservar separadamente dichas composiciones, tal como un recipiente, botella dividida, o envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende por lo general instrucciones para la administración y se puede proporcionar con la denominada ayuda de memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un modulador de Nav1.8.

Se ha de entender que todas las referencias al tratamiento en el presente documento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

En los Ejemplos y Preparaciones no limitantes que se exponen posteriormente en la descripción, y en los Esquemas mencionados anteriormente, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos se pueden referir a:

30 AcOH es ácido acético;
 APCI es espectro de masas con ionización química a presión atmosférica;
 Arbocel es una gente de filtrado;
 a es ancho;
 Celite® es un agente de filtrado;
 35 CDI es N,N'-carbonildiimidazol;
 Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;
 Cu(acac)₂ es acetilacetato de cobre (II);
 CuI es yoduro de cobre (I);
 Cu(OAc)₂ es acetato de cobre (II);
 40 δ es desplazamiento químico;
 d es doblete;
 DABCO es 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
 DAD es detector de conjunto de diodos;
 DCM es diclorometano; cloruro de metileno;
 45 DCC es N,N'-diciclohexilcarbodiimida;
 DDQ es 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona;
 DIPEA es N-etildisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina;
 DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
 DMF es N,N-dimetilformamida;
 50 DMSO es dimetilsulfóxido;
 EDCI.HCl es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 EDCI.Mel es N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida yoduro de metilo;
 EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;
 ELSD es detección por dispersión de luz evaporativa;
 55 ES es ionización por electronebulización;
 Et₂O es dietil éter;
 EtOAc es acetato de etilo;
 EtOH es etanol;
 HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
 60 HBTU es hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
 HCl es ácido clorhídrico;
 HOBT es hidrato de N-hidroxibenzotriazol;

- HPLC es cromatografía líquida a alta presión;
 IPA es isopropanol;
 $\text{Ir}_2(\text{OMe})_2\text{COD}_2$ es bis(1,5-ciclooctadien)di-m-metoxidiiridio (I);
 K_2CO_3 es carbonato potásico;
 5 KHSO_4 es hidrogenosulfato potásico;
 KOAc es acetato potásico;
 KOH es hidróxido potásico;
 K_3PO_4 es fosfato tribásico potásico;
 l es litro;
 10 CLEM es cromatografía líquida espectrometría de masas (t_R = tiempo de retención);
 LiOH es hidróxido de litio;
 m es múltiplete;
 MeOH es metanol;
 2-MeTHF es 2-metil-tetrahidrofurano;
 15 MgSO_4 es sulfato de magnesio;
 m/z es pico de espectro de masas;
 NaH es hidruro sódico;
 NaHCO_3 es hidrogenocarbonato sódico;
 Na_2CO_3 es carbonato sódico;
 20 NaHSO_3 es bisulfito sódico;
 NaHSO_4 es hidrogenosulfato sódico;
 NaOH es hidróxido sódico;
 Na_2SO_4 es sulfato sódico;
 NBS es N-bromosuccinimida
 25 NH_4Cl es cloruro de amonio;
 NMP es N-Metil-2-pirrolidona;
 RMN es resonancia magnética nuclear;
 Pd-118 es dicloro [1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)]ferroceno paladio(II);
 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ es dicloro [1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)]ferroceno paladio(II);
 30 Pd/C es paladio sobre carbono;
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ es tetraquis(trifenilfosfina) paladio;
 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ es [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano;
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0);
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ es acetato de paladio;
 35 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ es hidróxido de paladio sobre carbono;
 Prep es preparación;
 POBr_3 es oxibromuro de fósforo;
 psi es libras por pulgada cuadrada;
 PyBop es hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
 40 c es cuadruplete;
 t_R es tiempo de retención;
 s es singlete;
 SPhos es 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo;
 t es triplete;
 45 TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio;
 TBME es terc-butil dimetil éter;
 THF es tetrahidrofurano;
 THP es tetrahidropirano;
 TLC es cromatografía en capa fina;
 50 UV es ultravioleta; y
 WSCDI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

Las Preparaciones y los Ejemplos que siguen a continuación ilustran la invención, pero no limitan la invención de ningún modo. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas son en °C. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (9385). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice 60 de Merck (5729). " t_R " representa la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Gallenkamp MPD350 y son sin corregir. Los espectros de RMN ^1H se registraron en un equipo Varian Mercury 300 o 400 MHz, Bruker Avance 400 MHz RMN o Jeol ECX 400 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones en $\text{DMSO}-d_6$ (informados en ppm). Se usaron otros disolventes de RMN según necesidades. Cuando se informan multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = múltiplete, a = ensanchado, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes.

CLEM indica cromatografía líquida espectrometría de masas (t_R = tiempo de retención). Cuando se dan proporciones de disolventes, las proporciones son en volumen.

Los espectros de masas (EM) se registraron usando ionización por electronebulización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). La espectroscopía de masas se realizó usando un espectrómetro de masas de electronebulización de cuadrupolo individual Finnigan Navigator, un espectrómetro de masas Finnigan aQa APCI o Applied Biosystem Q-Trap.

- 5 Cuando se indica que los compuestos se prepararon de la forma descrita en una Preparación o un Ejemplo anterior, el experto en la materia entenderá que se pueden haber modificado los tiempos de reacción, el número de equivalentes de reactivos y las temperaturas de reacción para cada reacción específica, y que, no obstante, puede ser necesario, o deseable, emplear diferentes condiciones de procesamiento o purificación.

Sistemas de CLEM

- 10 Cuando los compuestos individuales se analizaron mediante CLEM, se usaron 16 procedimientos, que se muestran a continuación:

Sistema 1

- 15 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: Agilent Extend de fase C18 de 50 x 3 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 95-0 % de A durante 3,5 min, 1 min mantenido, 0,4 min de reequilibrado, 1,2 ml/min de caudal
 UV: DAD a 210 nm - 450 nm
 Temperatura: 50 °C

Sistema 2

- 20 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: Waters Sunfire de fase C18 de 50 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min mantenido, 2 min de reequilibrado, 1 ml/min de caudal
 UV: DAD a 210 nm - 450 nm
 Temperatura: 50 °C

Sistema 3

- 30 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: Phenomenex de fase C18 de 20 x 4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 98-2 % de A durante 1,5 min, 0,3 min mantenido, 0,2 de reequilibrado, 1,8 ml/min de caudal
 UV: DAD a 210 nm - 450 nm
 Temperatura: 75 °C

Sistema 4

- 35 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,1 % en 70 % de MeOH:30 % de IPA
 Columna: Phenomenex de fase C18 de 20 x 4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 98-10 % de A durante 1,5 min, 0,3 min mantenido, 0,2 de reequilibrado, 2 ml/min de caudal
 UV: DAD a 210 nm - 450 nm
 Temperatura: 75 °C

Sistema 5

- 40 A: ácido fórmico al 0,05 % en agua
 B: ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo
 Columna: Phenomenex Gemini de fase C18, 50 x 4,60 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula.
 Gradiente: 5 % de B a 95 % de B durante 3,5 minutos. Mantenido a 4,5 minutos. 2,0 ml/min de caudal
 UV: DAD a 200 nm - 400 nm
 Temperatura: 40 °C.

Sistema 6

- 50 A: agua
 B: acetonitrilo
 D: ácido fórmico al 1,0 % en acetonitrilo
 Columna: XBridge C18 de 2,1 x 30 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula
 Gradiente: 5 % de B a 95 % de B durante 2,3 minutos. Mantenido a 3,5 minutos. 1,0 ml/min de caudal
 UV: DAD a 215 nm-350 nm
 Temperatura: 25 °C.

Sistema 7

A: acetato de amonio 10 mM en agua (tampón básico)

B: acetonitrilo

Columna: Xbridge C18 de 4,6 x 50 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

5 Gradiente: de un 90 % de [tampón] y un 10 % de [MeCN] a un 70 % de [tampón] y un 30 % de [MeCN] en 1,5 min, además hasta un 10 % de [tampón] y un 90 % de [MeCN] en 3,0 min, mantenido durante 4 min y vuelta a las condiciones iniciales en 5 min),

1,2 ml/m de caudal de entrada

UV: 220 nm

10 Temperatura: 25 °C

Sistema 8

A: ácido fórmico al 0,1 % en agua (v/v) [tampón]

B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (v/v) [MeCN]

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 de 4,6 X 50 mm con 3 micrómetros de tamaño de partícula

15 Gradiente: de un 95 % de [tampón] y un 5 % de [MeCN] a un 0 % de [tampón] y un 10 de 0 % de [MeCN] de 0,0 - 4,1 min, mantenido de 4,1 -4,5 min y finalmente vuelta a las condiciones iniciales de 4,5-5,0 min),

1,5 ml/min de caudal

UV: DAD a 200 nm - 450 nm

Temperatura: 60 °C

Sistema 9

A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (tampón ácido)

B: acetonitrilo

Columna: Gemini C18 de 4,6 x 50 mm con 5 micrómetros de tamaño de partícula

25 Gradiente: de un 90 % de [tampón] y un 10 % de [MeCN] a un 70 % de [tampón] y un 30 % de [MeCN] en 1,5 min, además hasta un 10 % de [tampón] y un 90 % de [MeCN] en 3,0 min, mantenido durante 4 min y finalmente vuelta a las condiciones iniciales en 5 min), 1,2 ml/min de caudal

UV: 220 nm

Temperatura: 25 °C

Sistema 10

A: formiato de amonio 20 mM en agua (tampón ácido)

B: acetonitrilo

Columna: columna Gemini-NX de 5 µm C18 110A de 50 x 4,6 mm

Gradiente: 5-95 % de A durante 3,5 min, 1 min mantenido, 95-5 % de A durante 0,1 min, 2 ml/min de caudal

35 UV: DAD a 210 nm - 450 nm, 2 ml/min de caudal

UV: 260 nm

Temperatura: 40 °C

Sistema 11

A: formiato de amonio 20 mM en agua (tampón ácido)

B: acetonitrilo

Columna: columna XBridge C18 de 5 µm de 50 x 4,6 mm

Gradiente: 5-95 % de A durante 3,5 min, 1 min mantenido, 95-5 % de A durante 0,1 min, 2 ml/min de caudal

40 UV: DAD a 210 nm - 450 nm, 2 ml/min de caudal

Temperatura: 25 °C

Sistema 12

A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (tampón ácido)

B: ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo

Columna: columna Gemini-NX de 5 µm C18 110A de 50 x 4,6 mm

5-95 % de A durante 3,5 min, 1 min mantenido, 95-5 % de A durante 0,1 min, 2 ml/min de caudal

45 UV: DAD a 210 nm - 450 nm, 2 ml/min de caudal

50 Temperatura: 40 °C

Sistema 13

A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (tampón ácido)

B: ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo

Columna: columna XBridge C18 de 5 µm de 50 x 4,6 mm

5-95 % de A durante 3,5 min, 1 min mantenido, 95-5 % de A durante 0,1 min, 2 ml/min de caudal

55

UV: DAD a 210 nm - 450 nm, 2 ml/min de caudal
 Temperatura: 25 °C

Sistema 14

5 A: ácido fórmico al 0,1 % en agua (v/v)
 B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (v/v)
 Columna: Ácida: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1 mm x 50 mm, C18, 1,7 µm
 Perfiles de gradiente: flujo - 1,25 ml/min
 1,5 min de procesamiento; condiciones iniciales: A - 95 %: B - 5 %; mantenido en inicio durante 0,0-0,1 min;
 10 rampa lineal hasta A - 5 %: B - 95 % durante 0,1-1,0 min; mantenido a A - 5 %: B - 95 % de 1,0-1,1 min;
 retorno a las condiciones iniciales 1,1-1,5 min
 Temperatura: 60 °C

Sistema 15

15 Columna: Waters Symmetry 2,1 *50 mm de 5 µm
 Fase móvil: de un 0 % de MeCN (0,1 % de TFA) en agua (0,1 % de TFA) a un 60 % de MeCN (0,1 % de TFA) en agua (0,1 % de TFA)
 Longitud de onda: 220 nm

Sistema 16

20 A: TFA al 0,0375 % en agua
 B: TFA al 0,01875 % en MeCN
 Columna: Welch XB-C18 de 2,1 x 50 mm de 5 µm
 Gradiente: de un 99 % de [A] y un 1 % de [B] a un 95 % de [A] y un 5 % de [B] en 1 min, además hasta un 100 % de [B] en 4,0 min y finalmente vuelta a las condiciones iniciales en 4,30 min, 0,8 ml/min de caudal
 UV: API-ES
 Temperatura 50 °C

25 **HPLC preparativa:**

Cuando los compuestos individuales se purificaron por HPLC preparativa, se usaron dos procedimientos, que se muestran a continuación:

Procedimiento 1 condiciones ácidas

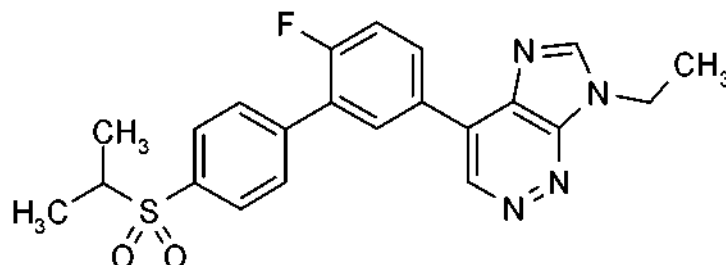
30 Columna Gemini NX C18, 5 µm 21,2 x 100 mm
 Temperatura ambiente
 Detección ELSD-EM
 Fase móvil A ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Fase móvil B ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 35 Gradiente inicial 0 % de B, 1 min - 5 % de B; 7 min - 98 % de B; 9 min - 98 % de B; 9,1 min - 5 % de B; 10 min - 5 % de B
 Caudal 18 ml/min
 Volumen de inyección 1000 µl

Procedimiento 2 condiciones básicas

40 Columna Gemini NX C18, 5 µm 21,2 x 100 mm
 Temperatura ambiente
 Detección ELSD-EM
 Fase móvil A dietilamina al 0,1 % en agua
 Fase móvil B dietilamina al 0,1 % en acetonitrilo
 45 Gradiente inicial 0 % de B, 1 min - 5 % de B; 7 min - 98 % de B; 9 min - 98 % de B; 9,1 min - 5 % de B; 10 min - 5 % de B
 Caudal 18 ml/min
 Volumen de inyección 1000 µl

Ejemplo 1

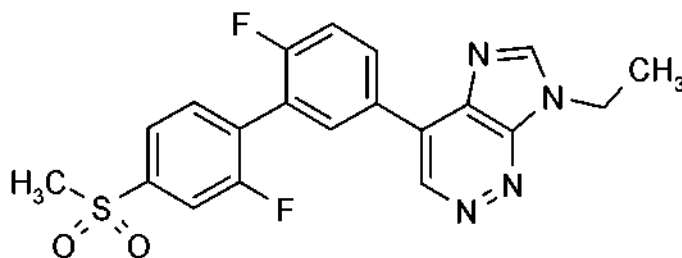
7-Etil-4-[6-fluoro-4'-(propan-2-ilsulfonyl)bifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 5 A una solución de 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 10**, 41 mg, 0,11 mmol) y ácido 4-(isopropilsulfonyl)fenilborónico (38 mg, 0,17 mmol) en dioxano anhidro (2,0 ml) se añadió Na₂CO₃ acuoso (solución 1 M, 0,56 ml, 0,56 mmol) y la solución se degasificó. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,9 mg, 0,0060 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa
- 10 (Procedimiento 1) para proporcionar el compuesto del título con un 64 % de rendimiento, 29,7 mg. CLEM (Sistema 6) t_R= 1,47 minutos EM m/z 425 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

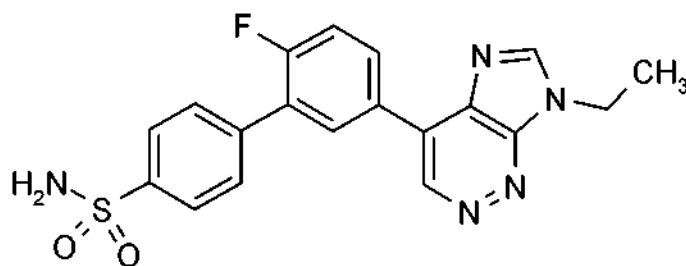
4-[2',6-Difluoro-4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 1** usando 4-(3-yodo-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**, 50 mg, 0,16 mmol) y ácido 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenilborónico (68 mg, 0,31 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 83 % de rendimiento, 53,8 mg.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,69 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,59 (c, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,28-8,32 (m, 1H), 8,29 (s, 1 H), 8,32-8,36 (m, 1 H), 9,38 (s, 1 H). CLEM (Sistema 5) t_R=1,19 minutos EM m/z 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluorobifenil-4-sulfonamida



25

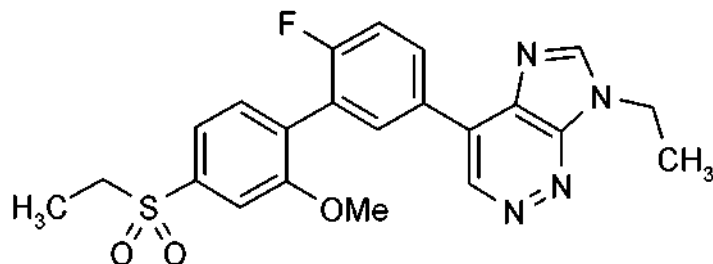
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 1** usando 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 10**) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)benzenosulfonamida (**Preparación 80**) para proporcionar el compuesto del título con un 57 % de rendimiento, 24,8 mg.

CLEM (Sistema 6) $t_R = 1,27$ minutos EM m/z 398 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

5 7-Etil-4-[4'-(etilsulfonil)-6-fluoro-2'-metoxifenil]-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

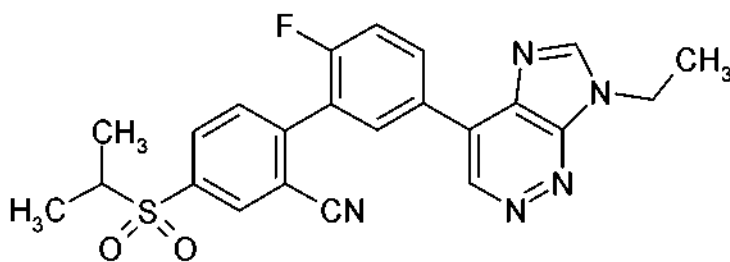


Una solución en agitación de 7-etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 10**, 100 mg, 0,27 mmol), 2-(4-etilsulfonil-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (**Preparación 21**, 88 mg, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (177 mg, 0,54 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos seguido de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfina)ferrocenopaladio (4,4 mg, 0,005 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml) y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 :MeOH 98:2 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 13 % de rendimiento, 15 mg.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,36 (t, 3H), 1,68 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,58 (c, 2H), 7,35 (t, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,54-7,60 (m, 2H), 8,21 (dd, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,27-8,29 (m, 1 H), 9,35 (s, 1 H).
CLEM (Sistema 7) $t_R = 2,94$ minutos EM $m/z = 441$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

20 5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-4-(isopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo



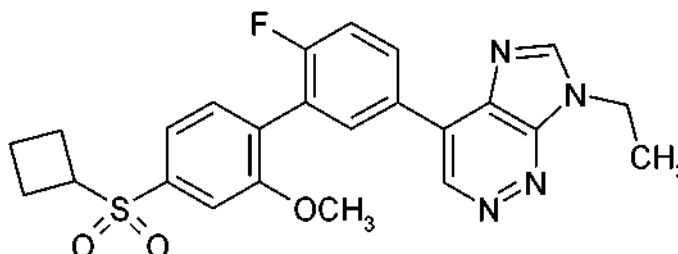
Una solución de 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**, 58 mg, 0,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (69 mg, 0,27 mmol) y acetato potásico (35 mg, 0,35 mmol) en dioxano (5,0 ml) a temperatura ambiente se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (15 mg, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción, que se purgó con gas nitrógeno durante un período adicional de 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 40 °C y se añadieron 2-bromo-5-(isopropilsulfonil)benzonitrilo, (**Preparación 25**, 60 mg, 0,21 mmol), carbonato sódico (74 mg, 0,70 mmol) en H_2O (0,3 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (16,0 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, eluyendo con EtOAc (20 ml). El filtrado se lavó con agua (20 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo oscuro. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. El material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc: CH_2Cl_2 :MeOH 1:1:0,1 seguido de elución a través de un cartucho SCX-2 usando CH_2Cl_2 , MeOH y NH_3 /MeOH. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, 26 % de rendimiento, 21 mg.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,39 (d, 6H), 1,70 (t, 3H) 3,30 (c, 2H) 4,61 (m, 1H) 7,50 (m, 1H) 7,85 (m, 1H) 8,19 (m, 1 H) 8,33-8,43 (m, 4H) 9,45 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 12) $t_R = 2,46$ minutos EM m/z 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

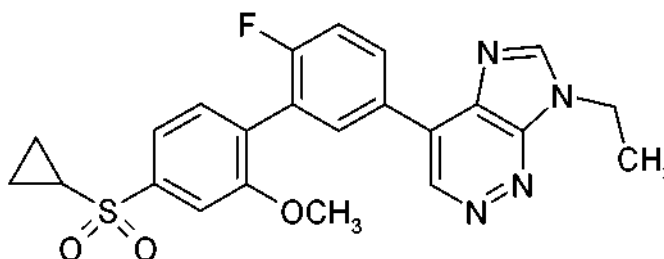
4-(4'-(Ciclobutilsulfonil)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 5 Una mezcla de 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**, 50 mg, 0,156 mmol), 2-(4-(ciclobutilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 30**, 82 mg, 0,233 mmol) y carbonato sódico (50 mg, 0,468 mmol) en dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,02 mmol) y la reacción se calentó a 98 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La goma resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 44 % de rendimiento, 32 mg.
- 10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,70 (t, 3H), 2,05(m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,82-2,95, (m, 4H), 4,61 (c, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,42-6,58 (m, 3H), 8,25 (m, 1H), 8,33 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H).
- 15 CLEM (Sistema 11) $t_R = 2,88$ minutos EM m/z 467 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

4-(4'-(Ciclopropilsulfonil)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



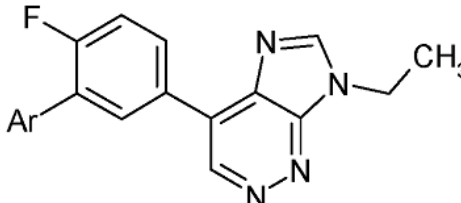
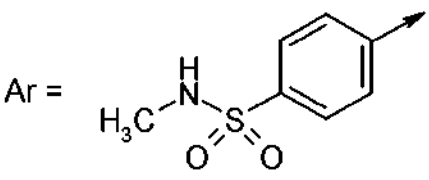
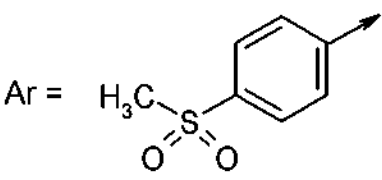
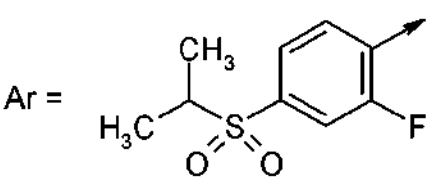
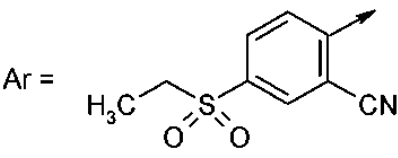
Etapa 1

- 20 A una solución desgasificada de 1-bromo-4-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenceno (**Preparación 33**, 85 mg, 0,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (111 mg, 0,44 mmol) y acetato potásico (86 mg, 0,88 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (24 mg, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas.

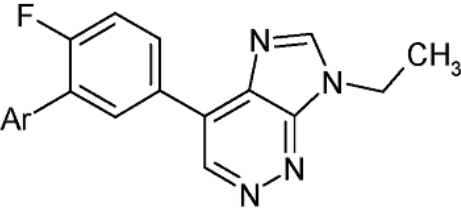
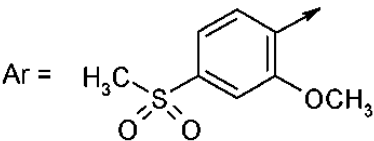
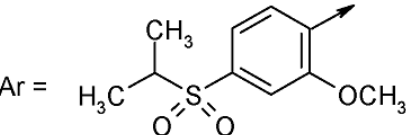
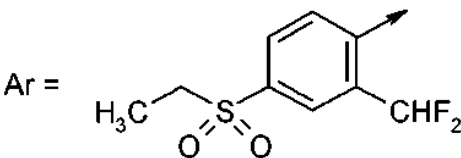
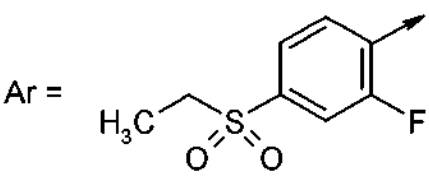
Etapa 2

- 25 Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**, 84 mg, 0,26 mmol), carbonato sódico (96 mg, 0,88 mmol) y agua (0,5 ml), y la mezcla resultante se desgasificó y se lavó abundantemente con gas nitrógeno, seguido de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (34 mg, 0,03 mmol). Después de agitar a 90 °C durante 1,5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 16 horas. Se añadieron agua (3 ml) y acetato de etilo (3 ml), y la mezcla resultante se hizo pasar a través de un lecho corto de Arbocel, y a continuación se repartió. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y a continuación se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/EtOAc/ CH_2Cl_2 1:39:60 produjo un sólido de color pardo que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 37 % de rendimiento, 49 mg.
- 35 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,15 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,71 (t, 3H), 2,54 (m, 1 H), 3,91 (s, 3H), 4,59 (c, 2H), 7,40 (t, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,60 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,36 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H).
- CLEM (Sistema 12): $t_R = 2,51$ minutos EM m/z 453 $[M+H]^+$.

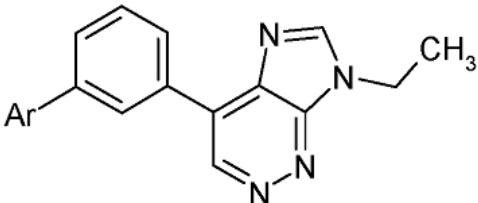
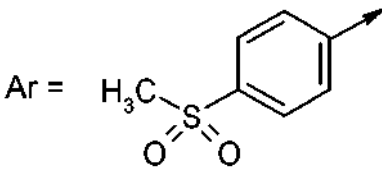
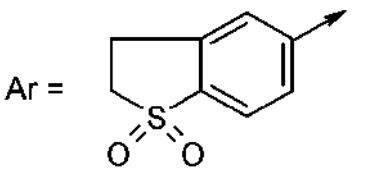
Los **Ejemplos 8-15** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 7** usando cualquiera de las **Etapa 1 y Etapa 2** combinadas o solo la **Etapa 2** que se ha descrito, usando 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**) o 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**) y el bromuro de arilo o éster borónico apropiado que se describe.

Ejemplo	
8	<p>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-N-metilbifenil-4-sulfonamida</p> <p>Usando 4-bromo-N-metilbencenosulfonamida.</p> <p>CLEM (Sistema 16): $t_R = 2,73$ min</p> <p>EM m/z 412 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
9	<p>7-Etil-4-[6-fluoro-4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 4-bromofenilmetilsulfona.</p> <p>CLEM (Sistema 16): $t_R = 2,70$ min</p> <p>EM m/z 397 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
10	<p>4-(2',6-Difluoro-4'-(isopropilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 1-bromo-2-fluoro-4-(isopropilsulfonyl)-benceno (Preparación 34)</p> <p>CLEM (Sistema 11): $t_R = 2,60$ min</p> <p>EM m/z 443 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
11	<p>5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(etilsulfonyl)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo</p> <p>Usando 4-(etilsulfonyl)-2'-fluoro-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1-bifenil]-2-carbonitrilo (Preparación 79) y la Etapa 2</p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,42$ min</p> <p>EM m/z 436 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>

(continuación)

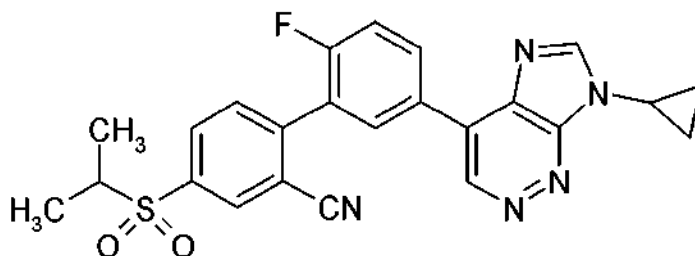
Ejemplo	
12	<p><u>7-Etil-4-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 2-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 18) y la Etapas 2</p> <p>CLEM (Sistema 11): $t_R = 2,18$ min</p> <p>EM m/z 427 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
13	<p><u>7-Etil-4-(6-fluoro-4'-(isopropilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 2-(6-fluoro-4'-(isopropilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 38) y la Etapas 2</p> <p>CLEM (Sistema 11): $t_R = 2,44$ min</p> <p>EM m/z 455 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
14	<p><u>4-(2'-(Difluorometil)-4'-(etilsulfonyl)-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 1-bromo-2-(difluorometil)-4-(etilsulfonyl)benzeno (Preparación 52)</p> <p>CLEM (Sistema 12): $t_R = 2,54$ min</p> <p>EM m/z 461 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
15	<p><u>4-(4'-Etanosulfonyl-6,2'-difluoro-bifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 2-[4-(etilsulfonyl)-2-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 45) y la Etapas 2.</p> <p>CLEM (Sistema 7) $t_R = 3,05$ min</p> <p>EM m/z 429 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>

5 Los **Ejemplos 16** y **17** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la **Etapas 2** **Ejemplo 7**, usando ácido 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)benzeno borónico (**Preparación 63**), carbonato de cesio como base, y el bromuro de arilo apropiado que se describe. Los residuos en bruto se purificaron por HPLC preparativa (Procedimiento 1) eluyendo entre un 33-67 % de orgánico durante un tiempo de gradiente de 10 minutos. Condiciones de CLEM usadas: Sistema 16.

Ejemplo	
16	<p>7-Etil-4-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 4-bromofenilmetilsulfona</p> <p>CLEM t_R = 2,55 min</p> <p>EM m/z 379 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
17	<p>4-[3-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)fenil]-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 5-bromo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido (documento de Solicitud Internacional PCT. WO2004/009086)</p> <p>CLEM t_R = 2,56 min</p> <p>EM m/z 391 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>

Ejemplo 18

5'-(7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-4-(isopropilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo



5 Etapa 1

Una solución de 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 84**, 50,0 mg, 0,150 mmol), bis(pinacolato)diboro (57,0 mg, 0,23 mmol), y acetato potásico (29,0 mg, 0,30 mmol) en dioxano (3,5 ml) a temperatura ambiente se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (11,0 mg, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción, que se purgó adicionalmente con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 62 horas.

Etapa 2

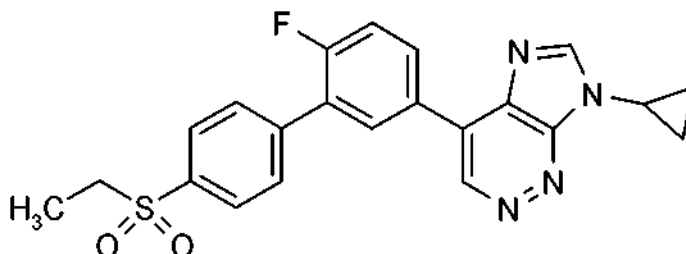
La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2-bromo-5-(isopropilsulfonyl)benzonitrilo (**Preparación 25**, 48,0 mg, 0,165 mmol), y carbonato sódico (56,0 mg, 0,530 mmol) en agua (0,2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (11,0 mg, 0,0150 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se calentó a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después de 1,5 horas, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptanos 1:1 a 1:0 para proporcionar una solución de color naranja que cristalizó después de concentración. El sólido se lavó con EtOAc (3 x 5 ml) antes de diluirse en acetonitrilo y se concentró al vacío 3 veces. El compuesto del título se proporcionó en forma de un sólido de color blanquecino con un 13 % de rendimiento, 10 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (s a, 2H), 1,30-1,39 (m, 8H), 3,29 (m, 1 H), 3,70 (s a, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,32-8,45 (m, 3H), 9,49 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃ con una gota de CD₃OD): δ-111,27 ppm.
 CLEM (Sistema 13): t_R = 2,59 minutos EM m/z 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

7-Ciclopropil-4-[4'-(etilsulfonyl)-6-fluorobifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



5

Se hicieron reaccionar ácido 4-etilsulfonylfenilborónico (19 mg, 0,09 mmol) y 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 84**, 25 mg, 0,075 mmol) como se describe en el Ejemplo 18 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un 38 % de rendimiento, 12 mg.

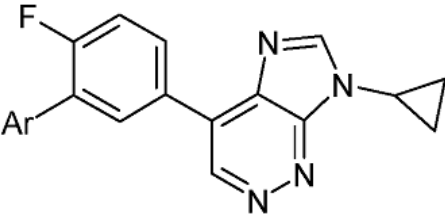
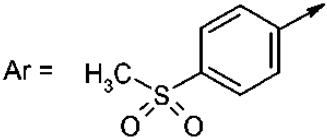
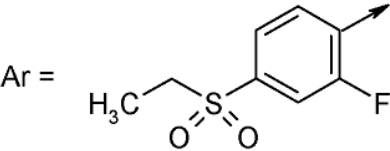
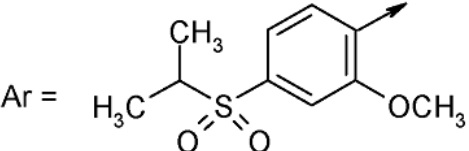
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24-1,35 (m, 7H), 3,17 (c, 2H), 3,69-3,72 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,83 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,18-8,20 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,37 (dd, 1 H), 9,39 (s, 1 H).
 CLEM (Sistema 7): t_R = 2,99 minutos EM m/z 423 [M+H]⁺.

Los **Ejemplos 20 a 25** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 18**, usando 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 84**) o 6-(3-yodo-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 94**) o una alternativa que se describe y el ácido o éster borónico apropiado que se describe.

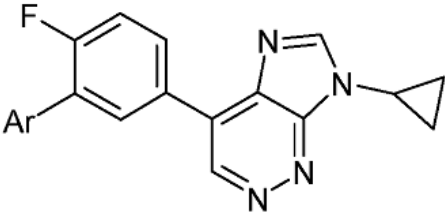
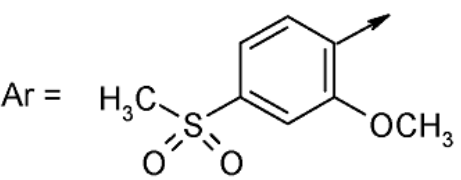
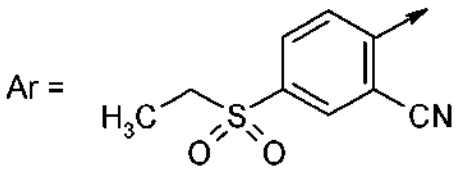
15

Ejemplo	
20	<p><u>5'-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida</u></p> <p>Usando 4-bromo-N-metilbencenosulfonamida</p> <p>CLEM (Sistema 11) t_R = 2,32 min</p> <p>EM m/z = 410[M+H]⁺</p>
	<p>Ar =</p>

(continuación)

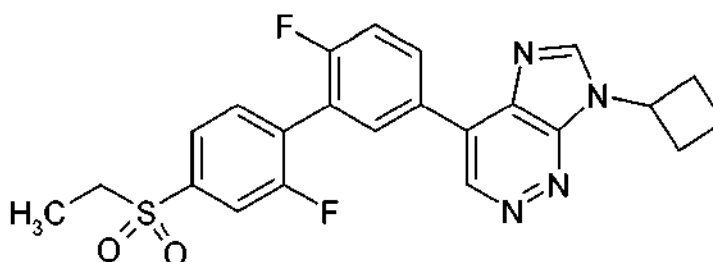
Ejemplo	
<p>21</p>	<p><u>7-Ciclopropil-4-(6-fluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 6-(3-cloro-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 92) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (Preparación 80) y la Etapa 2 usando acetato de paladio, cataCXium A y fluoruro de cesio en metanol</p> <p>CLEM (Sistema 14): $t_R = 0,74$ min</p> <p>EM m/z 409 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
<p>22</p>	<p><u>7-Ciclopropil-4-(4'-(etilsulfonil)-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 2-[4'-(etilsulfonil)-2',6-difluoro-bifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 47) y 4-cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 91) y la Etapa 2</p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,55$ min</p> <p>EM m/z 441 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>
<p>23</p>	<p><u>7-Ciclopropil-4-(6-fluoro-4'-(isopropilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</u></p> <p>Usando 2-(4-(isopropilsulfonil)-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 36) y la Etapa 2</p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,62$ min</p> <p>EM m/z 467 [M+H]⁺</p> <p>Ar = </p>

(continuación)

Ejemplo	
24	<p>7-Ciclopropil-4-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 2-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metil-sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 18) y 4-cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 91) y Etapa 2.</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,42$ min EM m/z 439 [M+H]⁺</p>
25	<p>5'-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(etilsulfonil)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo</p> <p>Usando 2-bromo-5-(etilsulfonil)benzonitrilo (Preparación 75).</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,45$ min EM m/z 448 [M+H]⁺</p>

Ejemplo 26

7-Ciclobutil-4-(4'-(etilsulfonil)-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



5

A una solución de 2-(4'-(etilsulfonil)-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 83**, 64 mg, 0,16) en dioxano (2,5 ml) se añadió a 6-cloro-9-ciclobutil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 99**, 33 mg, 0,16 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0,016 mmol), carbonato sódico (50 mg, 0,471 mmol) y agua (0,5 ml). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos, y la reacción se calentó a continuación a 80 °C y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (10 ml), y se filtró a través de una capa de Celite lavando con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se pasó a través de un cartucho de SCX-2 lavando en primer lugar con MeOH, y a continuación NH₃ 7 M (en MeOH) al 25 % en MeOH (50 ml). El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Sistema X) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 15 % de rendimiento, 11 mg.

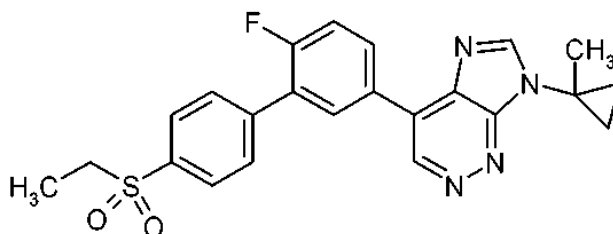
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18 (t, 3H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,46 (c, 2H), 5,33 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,92 (m, 3H), 8,62 (m, 2H), 9,02 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): δ -111,4 (m, 1 F), -112,6 (m, 1 F) ppm.

CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,77$ min; $m/z = 455$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

4-[4'-(Etilsulfonil)-6-fluorobifenil-3-il]-7-(1-metilciclopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



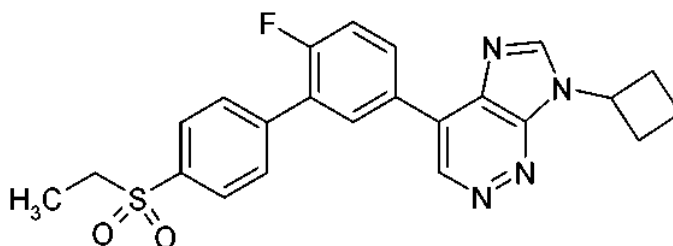
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 26** usando 4-cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 97**) y 2-(4'-etil-sulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**Preparación 48**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 32 % de rendimiento, 20 mg.

10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,02 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,06-2,12 (m, 2H), 3,16 (c, 2H), 4,48 (c, 2H), 7,40 (t, 1 H), 7,84 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,21-8,23 (t, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): $t_R = 3,10$ minutos EM m/z 437 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

7-Ciclobutil-4-[4'-(etil-sulfonil)-6-fluorobifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



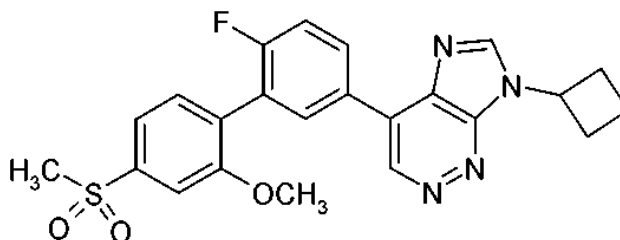
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 26** usando 4-cloro-7-ciclobutil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 99**) y 2-(4'-etil-sulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**Preparación 48**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 10 % de rendimiento, 10 mg.

20 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,33 (t, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 4H), 3,16 (c, 2H), 5,28-5,34 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,83 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,21-8,23 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): $t_R = 3,35$ minutos EM m/z 437 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

7-Ciclobutil-4-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 26** usando 2-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 18**) y 6-cloro-9-ciclobutil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 99**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 50 % de rendimiento, 200 mg.

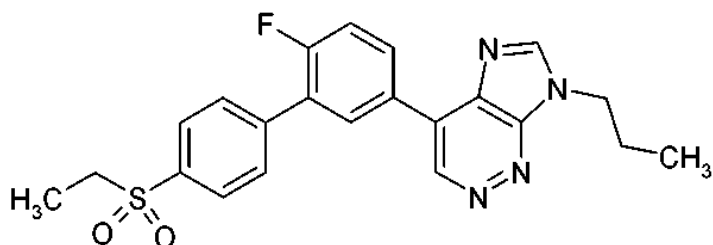
30 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,01-2,14 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,31 (m, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,64 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,27-8,31 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$): δ -111 ppm.

CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,61$ minutos EM m/z 453 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

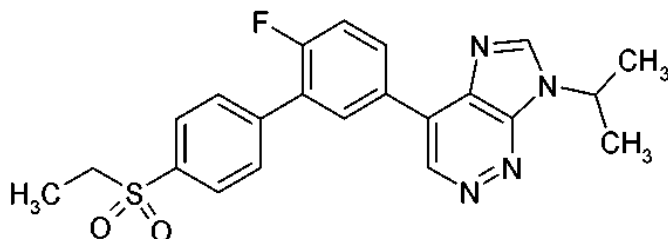
4-[4'-(Etilsulfonil)-6-fluorobifenil-3-il]-7-propil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 26** usando 4-cloro-7-propil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 101**) y 2-(4'-etil-sulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (**Preparación 48**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 10 % de rendimiento, 10 mg.
- 10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,02 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,06-2,12 (m, 2H), 3,16 (c, 2H), 4,48 (c, 2H), 7,40 (t, 1 H), 7,84 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,21-8,23 (t, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 9,37 (s, 1 H) ppm.
CLEM (Sistema 7): $t_R = 3,27$ minutos EM m/z 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

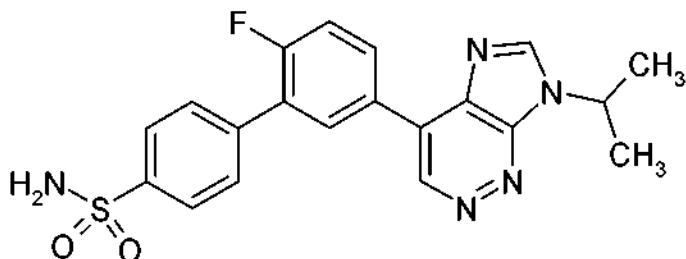
4-[4'-(Etilsulfonil)-6-fluorobifenil-3-il]-7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 15 Una solución en agitación de ácido 4'-etil-sulfonil-6-fluorobifenil-3-il-borónico (**Preparación 65**, 30 mg, 0,097 mmol), 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 6**, 15 mg, 0,077 mmol) y fosfito potásico (33 mg, 0,154 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,7 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos seguido de la adición de triclorhexilfosfina (1,72 mg, 0,006 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (2,82 mg, 0,003 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar la materia inorgánica y el
- 20 filtrado se concentró al vacío para retirar los componentes volátiles. La purificación del residuo en bruto por TLC preparativa eluyendo con MeOH al 2 % en DCM proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 27 % de rendimiento, 9 mg.
- RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,33 (t, 3H), 1,76 (d, 6H), 3,18 (c, 2H), 5,20-5,24 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,82 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,20-8,23 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,41 (d, 1H), 9,36 (s, 1 H).
- 25 CLEM (Sistema 9): $t_R = 3,27$ minutos EM m/z 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

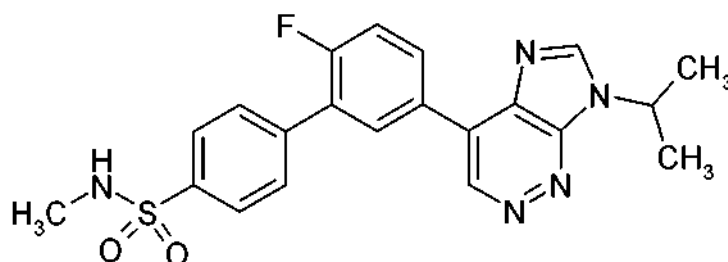
2'-Fluoro-5'-(7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)bifenil-4-sulfonamida



A 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 6**, 50 mg, 0,254 mmol) y 2'-fluoro-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamida (**Preparación 2**, 131 mg, 0,254 mmol) en dioxano (2,5 ml) se añadieron Na₂CO₃ (80 mg, 0,759 mmol) disuelto previamente en agua (0,5 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (7,3 mg, 0,009 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó con irradiación de microondas a 90 °C durante 15 minutos. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron acetato de etilo y Na₂SO₄ y la mezcla se decantó y se lavó con acetato de etilo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH 1:0 a 9:1 produjo el producto del título con un 50 % de rendimiento, 57 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,68 (d, 6H), 5,13 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,62 (dd, 1 H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 2H), 8,54 (s, 1 H), 8,63 (dd, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H). CLEM t_R = 0,68 minutos; EM m/z 412 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

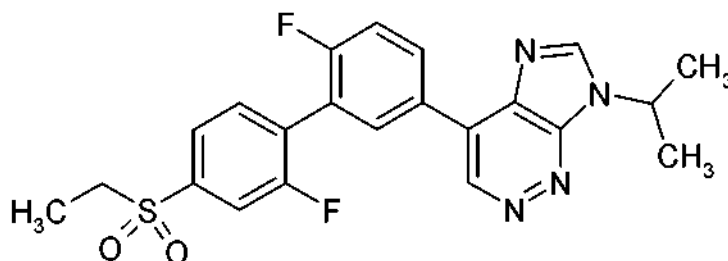
2'-Fluoro-N-metil-5'-[7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il]bifenil-4-sulfonamida



A una solución de 2'-fluoro-N-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamida (**Preparación 44**, 112 mg, 0,29 mmol) y 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 6**, 54 mg, 0,27 mmol) en dioxano anhidro (1,6 ml) se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 0,41 ml, 0,81 mmol) y se hizo burbujear una corriente de gas nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio(0) (5,8 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 12 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío para dejar un sólido de color castaño que se suspendió en EtOAc (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtró, se aclaró con EtOAc (2 x 1 ml) y se secó adicionalmente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 82 % de rendimiento, 120 mg. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,79 (d, 6H), 2,75 (d, 3H), 4,52 (c, 1 H), 5,24 (spt, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,81 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,26 (ddd, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,43 (dd, 1 H), 9,42 (s, 1 H). EM m/z 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

4-[4'-(Etilsulfonil)-2',6-difluorobifenil-3-il]-7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

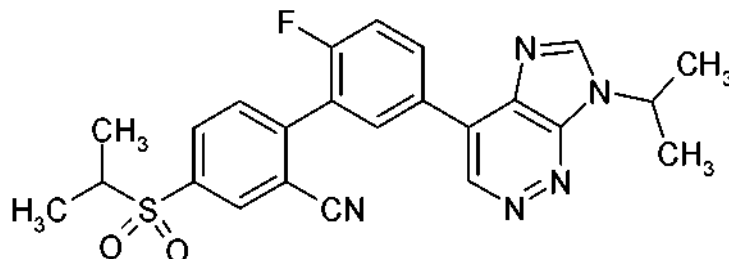


A una solución de 2-[4'-(etilsulfonil)-2',6-difluorobifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 47**, 48 mg, 0,12 mmol) y 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 6**, 22 mg, 0,11 mmol) en dioxano anhidro (0,56 ml) se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 0,17 ml, 0,34 mmol) y se hizo burbujear una corriente de gas nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio(0) (2,3 mg, 0,002 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante un total de 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío para dejar un sólido pegajoso de color canela que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un 80 % de rendimiento, 40 mg.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,37 (t, 3H), 1,78 (d, 6H), 3,21 (c, 2H), 5,23 (spt, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 8,30 - 8,39 (m, 3H), 9,40 (s, 1 H).
 CLEM (Sistema 8): $t_R = 3,12$ minutos; EM m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35

5 2'-Fluoro-5'-(7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(isopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo



Una solución de 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-isopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 87**, 50,0 mg, 0,150 mmol), bis(pinacolato)diboro (57,0 mg, 0,225 mmol), y acetato potásico (29,0 mg, 0,300 mmol) en dioxano (3,5 ml) a temperatura ambiente se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (11,0 mg, 0,0150 mmol) a la mezcla de reacción, que se purgó adicionalmente con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 62 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2-bromo-5-(isopropilsulfonil)benzonitrilo (**Preparación 25**, 48,0 mg, 0,165 mmol), y carbonato sódico (56,0 mg, 0,530 mmol) en agua (0,2 ml), y se purgó con nitrógeno durante 0,25 horas. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (11,0 mg, 0,0150 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se calentó a 110 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente después de 1,5 horas, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptanos 1:1 a 0:1 para proporcionar una solución de color amarillo que cristalizó después de concentración. El sólido se lavó con EtOAc (3 x 5 ml) antes de diluirse en acetoneitrilo y se concentró al vacío. El compuesto del título se proporcionó en forma de un sólido de color blanquecino con un 12 % de rendimiento, 9,1 mg.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,39 (d, 6H), 1,78 (d, 6H), 3,30 (m a, 1 H), 5,22 (m a, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 7,84 (s a, 1 H), 8,20 (s a, 1 H), 8,30-8,49 (m, 4H), 9,44 (s, 1 H).

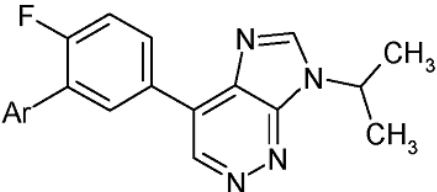
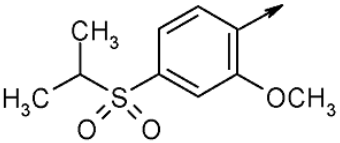
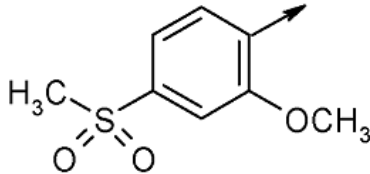
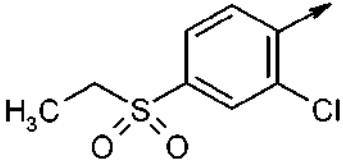
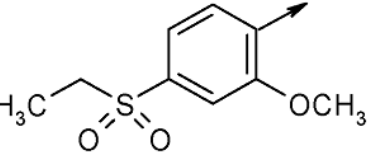
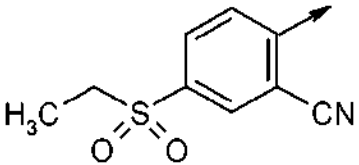
RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): δ -111,53 ppm.

CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,61$ minutos; EM m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Los **Ejemplos 36 a 41** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 35**, partiendo de 6-(3-bromo-4-fluorofenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 87**) a menos que se describa otra cosa y el bromuro o ácido borónico apropiado que se describe.

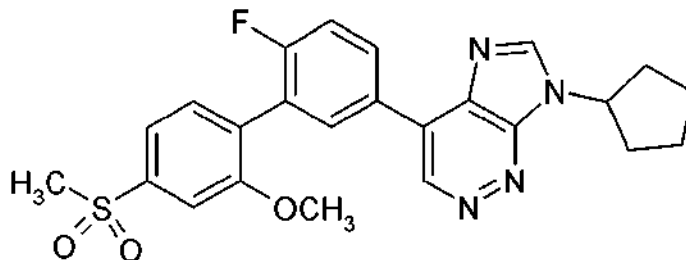
Ejemplo	
36	<p>4-(2',6-Difluoro-4'-(isopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 1-bromo-2-fluoro-4-(isopropilsulfonil)-benceno (Preparación 34)</p> <p>CLEM (Sistema 12): $t_R = 2,74$ min</p> <p>EM m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$</p> <p>Ar = </p>

(continuación)

Ejemplo	
37	<p>4-(6-Fluoro-4'-(isopropilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 2-(4-(isopropilsulfonyl)-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 36) y la Etap 2</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,76$ min EM m/z 469 [M+H]⁺</p>
38	<p>4-(6-Fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 6) y 2-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 18) y Etap 2</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,51$ min EM m/z 441 [M+H]⁺</p>
39	<p>4-(2'-Cloro-4'-(etilsulfonyl)-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 1-bromo-4-(etilsulfonyl)-2-cloro-benceno (Preparación 102).</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,76$ min EM m/z 459 [M³⁵Cl+H]⁺</p>
40	<p>4-(4'-(Etilsulfonyl)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina</p> <p>Usando 2-(4'-(etilsulfonyl)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 42) y 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (Preparación 6) y Etap 2.</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 12): $t_R = 2,66$ min EM m/z 455 [M+H]⁺</p>
41	<p>4-(Etilsulfonyl)-2'-fluoro-5'-(7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo</p> <p>Usando 2-bromo-5-(etilsulfonyl)benzonitrilo (Preparación 75).</p> <p>Ar = </p> <p>CLEM (Sistema 12): $t_R = 2,49$ min EM m/z 450 [M+H]⁺</p>

Ejemplo 42

7-Ciclopentil-4-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



A una solución de 2-(6-fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 18**, 376 mg, 0,99 mmol) y 6-cloro-9-ciclopentil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 13**, 200 mg, 0,90 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió Na₂CO₃ (286 mg, 2,70 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se desgasificó con nitrógeno, a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 30-60 % de EtOAc:Heptano seguido de elución a través de un cartucho de SCX usando CH₂Cl₂, EtOAc, THF, MeOH y amoníaco 7 N en MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 26 % de rendimiento, 108 mg.

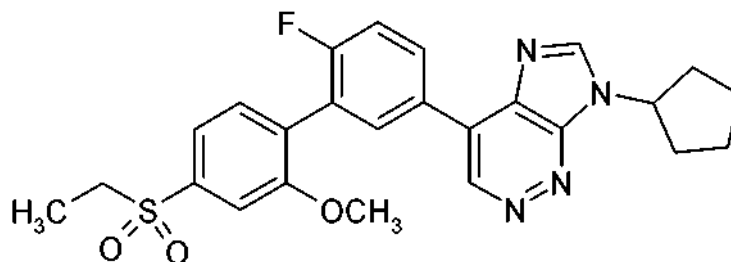
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,81-1,93 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,25 (m, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,64 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,27-8,31 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ-111 ppm.

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,73 minutos EM m/z 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

7-Ciclopentil-4-(4'-(etilsulfonil)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



Una suspensión de 6-cloro-9-ciclopentil-9H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 13**, 52 mg, 0,23 mmol), 2-(4'-(etilsulfonil)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 42**, 100 mg, 0,24 mmol), y carbonato sódico (solución acuosa 2,0 M, 0,36 ml) en dioxano (6 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (28 mg, 0,024 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos 8:2 seguido de elución a través de un cartucho de SCX usando MeOH, EtOAc, THF, DCM, y NH₃ 7 N en MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido con un 14 % de rendimiento, 15,2 mg.

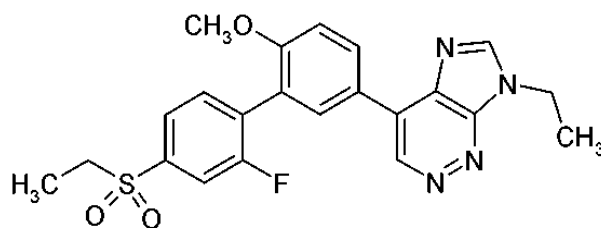
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,38 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,19 (c, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,22 (m, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (m, 2H), 8,21 (dd, 1 H), 8,38 (m, 2H), 9,38 (s, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): -111,3 ppm.

CLEM (Sistema 12): t_R = 2,81 minutos EM m/z 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

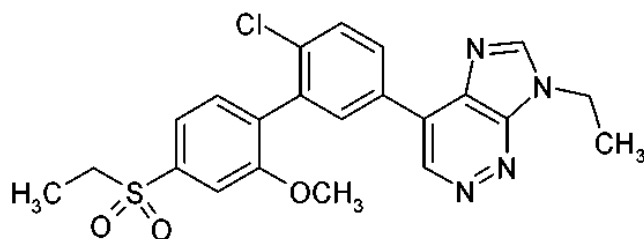
7-Etil-4-(4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 5 A 2-(4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 69**, 90 mg, 0,21 mmol) en dioxano (2,5 ml) y agua (1 ml) se añadieron 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 40 mg, 0,21 mmol) y carbonato sódico (68 mg, 0,64 mmol). La reacción se desgasificó y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (25 mg, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó adicionalmente y a continuación se calentó a 110 °C durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) se hizo pasar a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN/agua. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 26 % de rendimiento, 24 mg.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,37 (t, 3H), 1,68 (t, 3H), 3,19 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,57 (c, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H) 9,37 (s, 1H).
- 15 CLEM (Sistema 13): t_R = 2,22 minutos EM m/z 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

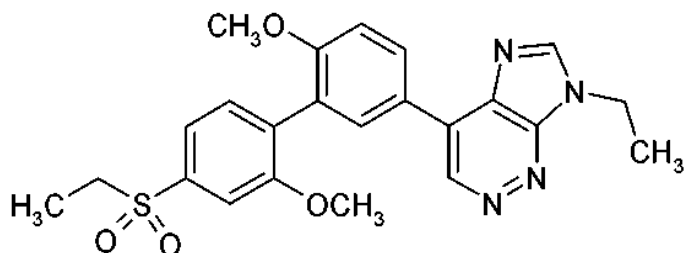
4-(6-Cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 45** usando 2-(6-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 56**) y 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 19 % de rendimiento, 9,9 mg.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,37 (t, 3H), 1,68 (t, 3H), 3,21 (c, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (c, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).
- 25 CLEM (sistema 11): t_R = 2,44 minutos EM m/z 456 [M³⁵Cl+H]⁺

Ejemplo 46

7-Etil-4-(4'-(etilsulfonil)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 30 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 45** usando 2-(4'-(etilsulfonil)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 59**) y 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 13 %

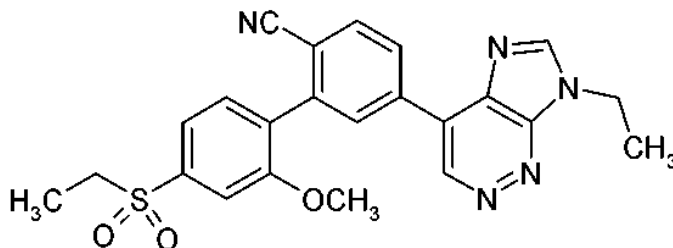
de rendimiento, 14,7 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,38 (t, 3H), 1,68 (t, 3H), 3,19 (c, 2H), 3,87 (s, 6H), 4,56 (c, 2H), 7,19 (d, 1 H), 7,53 (m, 3H), 8,12 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,35 (dd, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 11): t_R = 2,33 minutos EM m/z 453 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 47

5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo



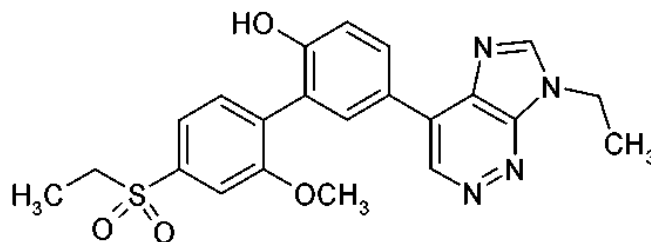
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 45** usando ácido (6-ciano-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico (**Preparación 67**) y 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 10 % de rendimiento, 10,1 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,38 (t, 3H), 1,71 (t, 3H), 3,21 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,61 (c, 2H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,35-8,38 (m, 1H), 9,40 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 11): t_R = 2,30 minutos EM m/z 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

15 5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol



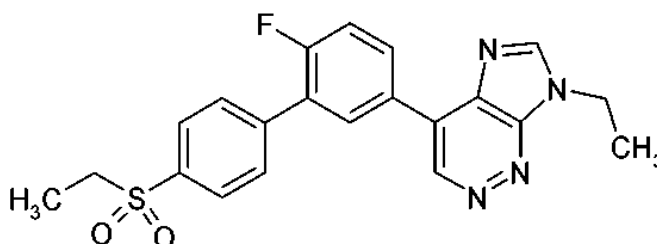
A una solución en agitación 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 80 mg, 0,44 mmol) y 4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (**Preparación 89**, 167 mg, 0,44 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se añadió carbonato sódico (106 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó antes de añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de este tiempo la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH de 95:5 a 9:1 y a continuación se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro 11 %, 19 mg.

25 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ ppm 1,38 (t, 3H), 1,69 (t, 3H), 3,21 (c, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,57 (c, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,64-7,69 (m, 2H), 8,22-8,25 (m, 3H), 9,37 (s, 1 H).

CLEM: (Sistema 13) t_R = 2,02 minutos EM m/z 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

7-Etil-4-[4'-(etilsulfonyl)-6-fluorobifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

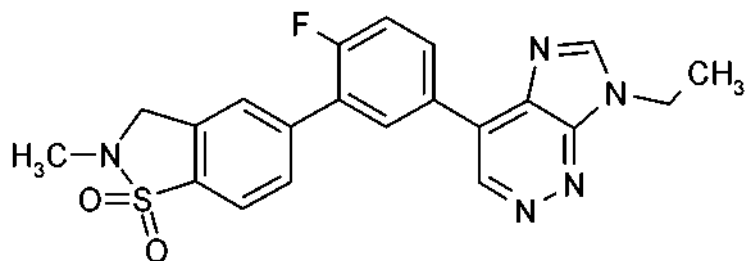


Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 44** usando 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**) y 2-(4-etilsulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**Preparación 48**). El residuo en bruto se trituró con EtOAc seguido de recristalización en MeCN para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ ppm 1,34 (t, 3H), 1,70 (t, 3H), 3,17 (c, 2H), 4,61 (c, 2H), 7,42 (dd, 1 H), 7,85 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 8,24 (ddd, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 9,39 (s, 1 H).
CLEM t_R = 1,15 minutos EM m/z 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

7-Etil-4-[4-fluoro-3-(2-metil-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina



- 10 Una solución de 7-etil-4-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 95**, 70 mg, 0,190 mmol), 1,1-dióxido de 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol (**Preparación 39**, 50 mg, 0,190 mmol) y carbonato de cesio (124 mg, 0,380 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (12 mg, 0,019 mmol) y la reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 0-100 % de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 32 %).

- 15 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ ppm 1,68 (t, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,59 (c, 2H), 7,41 (t, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,20-8,25 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 9,38 (s, 1 H).
CLEM t_R = 2,19 minutos EM m/z 424 [M+H]⁺.

20 Sección de preparaciones

Preparación 1

5'-Bromo-2'-fluorobifenil-4-sulfonamida

- A 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (361 mg, 1,2 mmol) y ácido 4-sulfamoil-fenilborónico (240 mg, 1,20 mmol) en dioxano/H₂O 4:1 (5 ml) se añadieron Na₂CO₃ (382 mg, 3,60 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (34,3 mg, 0,042 mmol). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos, se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos de 0:1 a 1:1 para proporcionar el producto deseado en un 55 %, 218 mg, 55 %.

- 30 CLEM t_R = 0,79 minutos EM m/z 331 [M+H]⁺.

Preparación 2

2'-Fluoro-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamida

- 35 Se suspendieron 5'-bromo-2'-fluorobifenil-4-sulfonamida (**Preparación 1**, 118 mg, 0,303 mmol) y bis(pinacolato)diboro (199 mg, 0,785 mmol), KOAc (123 mg, 1,25 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (14,7 mg, 0,018 mmol) en dioxano (5 ml) y DMSO (0,2 ml). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 90 °C durante 20 minutos y los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos de 0:1 a 1:1 proporcionó el compuesto del título con un 81 % de rendimiento, 110 mg.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (s, 12H), 6,20-6,29 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 1 H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 1 H), 7,77-7,81 (m, 1 H), 7,89 (d, 2H).
40 CLEM t_R = 0,89 minutos EM m/z 378 [M+H]⁺.

Preparación 3

3,4,5-Tricloropiridazina

Se agitó 4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 60,6 mmol) en POCl₃ (60 ml, 642 mmol) a 110 °C durante 18 horas. Se añadió tolueno y los disolventes se retiraron a presión reducida. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua al residuo

resultante y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y a continuación se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino con un 90 % de rendimiento, 10 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,10 (d, 1 H).

5 HPLC (Procedimiento 2): t_R = 3,35 minutos

Preparación 4

3,5-Dicloropiridazin-4-amina

Una mezcla de 3,4,5-tricloropiridazina (**Preparación 3**, 500 mg, 2,73 mmol) en EtOH (5,5 ml) y NH₄OH (5,5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 25 minutos. La concentración a presión reducida y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona:diclorometano (0-15 % de acetona), proporcionó el producto del título con un 36 % de rendimiento, 163 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,11 (s a, 2H), 8,74 (s, 1 H).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,11 (s a, 2H), 8,74 (s, 1 H).

CLEM t_R = 0,27 minutos EM m/z 164 [M+H]⁺.

Preparación 5

15 5-Cloro-N³-isopropilpiridazina-3,4-diamina

Se añadió gota a gota HOAc (2,47 ml, 42,7 mmol) a una mezcla de 3,5-dicloropiridazin-4-amina (**Preparación 4**, 1000 mg, 6,098 mmol) e isopropilamina (7,27 ml, 85,4 mmol) enfriada a 0 °C. El sólido/suspensión resultante se calentó con irradiación de microondas a 105 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano: 10 %-90 % para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente pardusco con un 74 % de rendimiento, 2,52 g.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,22-1,25 (m, 6H), 4,37 (d, 1 H), 4,91 (d, 1 H), 5,06 (s, 2H), 8,29 (s, 1 H).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,22-1,25 (m, 6H), 4,37 (d, 1 H), 4,91 (d, 1 H), 5,06 (s, 2H), 8,29 (s, 1 H).

CLEM t_R = 0,4 minutos EM m/z 187 [M³⁵Cl+H]⁺.

Preparación 6

25 4-Cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una mezcla de 5-cloro-N³-isopropilpiridazina-3,4-diamina (**Preparación 5**, 1020 mg, 5,47 mmol) en ortoformiato de trietilo (9 ml) se calentó a 130 °C durante 80 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH/DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano 0-63 % para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco con un 76 % de rendimiento, 816 mg.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,76 (d, 6H), 5,10-5,23 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1 H).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,76 (d, 6H), 5,10-5,23 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1 H).

CLEM t_R = 1,1 minuto EM m/z 197 [M³⁵Cl+H]⁺.

Preparación 7

5-Cloro-N³-etilpiridazina-3,4-diamina

Una mezcla de 3,5-(dicloropiridazin-4-il)amina (**Preparación 4**, 15 g, 92 mmol) y etilamina anhidra (50 ml) se calentó a 120 °C durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a una mezcla de agua (500 ml) y EtOAc (50 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y la torta de filtro se lavó con tBME, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 51 % de rendimiento, 8,1 g.

35 a 120 °C durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a una mezcla de agua (500 ml) y EtOAc (50 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y la torta de filtro se lavó con tBME, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 51 % de rendimiento, 8,1 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18 (t, 3H), 3,41 (c, 2H), 6,08-6,11 (m, 3H), 8,09 (s, 1 H).

40 **Preparación 8**

4-Cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una mezcla de 5-cloro-N³-etil-piridazina-3,4-diamina (**Preparación 7**, 10,0 g, 58 mmol) y ortoformiato de trietilo (60 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y a continuación las fases orgánicas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 45 % de rendimiento, 4,8 g.

45 solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 45 % de rendimiento, 4,8 g.

Preparación 9

7-Etil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

A una solución a temperatura ambiente de 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 9,6 g, 52,4 mmol) en dioxano (300 ml) se añadió ácido 4-fluorobenzenoborónico (8,8 g, 63 mmol) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 260 ml, 262 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con gas nitrógeno 3 veces. A

50 A una solución a temperatura ambiente de 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 9,6 g, 52,4 mmol) en dioxano (300 ml) se añadió ácido 4-fluorobenzenoborónico (8,8 g, 63 mmol) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 260 ml, 262 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con gas nitrógeno 3 veces. A

continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,2 g, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío y la mezcla acuosa resultante se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 55 % de rendimiento, 7 g.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,62 (t, 3H), 4,50 (c, 2H), 7,19 (t, 2H), 8,14-8,18 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

Preparación 10

7-Etil-4-(4-fluoro-3-yodofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

10 Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a 7-etil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 9**, 825 mg, 2,4 mmol) rodeada por un baño de hielo, y la mezcla de reacción resultante se agitó suavemente a temperatura ambiente hasta que se observó una solución homogénea. A esto se añadió en porciones 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína (1,36 g, 3,58 mmol), y la agitación continuó durante 5 minutos. La mezcla viscosa se vertió a continuación lentamente en una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 10 ml) a 0 °C con agitación. La suspensión de color negro se disolvió lentamente para dar una solución de color azul. Se añadió CH₂Cl₂ (20 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bisulfito sódico (20 ml) a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 a 0:100 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 95 % de rendimiento, 1,19 g.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,65 (dd, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

20 CLEM t_R = 1,44 minutos EM m/z 369 [M+H]⁺.

Preparación 11

4-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

25 Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (66 g, 0,67 mol) a 7-etil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 9**, 2,3 g, 9,5 mmol) rodeada por un baño de hielo, y la mezcla de reacción resultante se agitó suavemente a temperatura ambiente hasta que se observó una solución homogénea. A esta solución se añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2,7 g, 9,5 mmol), y la agitación continuó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en bisulfito sódico acuoso (200 ml) y a continuación se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M) a pH = 8 manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió EtOAc (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:CH₂Cl₂ 1:1 seguido de trituración con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 41 % de rendimiento, 1,25 g.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 7,26-7,34 (m, 1 H), 8,16-8,25 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,44-8,50 (m, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

35 HPLC (Sistema 15): t_R = 2,98 minutos LRMS EM m/z 323 [M⁸¹Br+H]⁺.

Preparación 12

5-Cloro-N³-ciclopentilpiridazina-3,4-diamina

40 Se añadió 3,5-dicloropiridazin-4-amina (**Preparación 4**, 1 g, 6,09 mmol) a ciclopentilamina (3,0 ml, 30,41 mmol) y agua (1 ml) en un recipiente de acero inoxidable cerrado herméticamente. La mezcla se calentó durante 16 horas a 150 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 90 % de rendimiento, 1,17 g.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,43 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 4,17 (m, 1 H), 4,39 (s, 2H), 4,48 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 12): t_R = 1,15 minutos EM m/z 213 [M+H]⁺.

Preparación 13

4-Cloro-7-ciclopentil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

50 Una mezcla de 5-cloro-N-3-ciclopentilpiridazina-3,4-diamina (**Preparación 12**, 1,2 g, 5,64 mmol) y ortoformiato de trietilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se trituró con EtOAc (20 ml). El sólido se filtró y el filtrado se redujo hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 51 % de rendimiento, 902 mg.

55 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1,85 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 5,22 (dt, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 13): $t_R = 1,97$ minutos EM m/z 223 [M+H]⁺.

Preparación 14

1-Bromo-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzene

- 5 Una solución de cloruro de 4-bromo-3-fluorobenzenosulfonilo (10 g, 36,56 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (6,2 ml, 127,96 mmol). Después de la adición, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir heptano (500 ml). El precipitado formado se retiró por filtración y se redisolvió en licor metilado industrial (200 ml). Se añadió acetato sódico (18 g, 219,36 mmol) seguido de yodometano (11,38 ml, 182,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró hasta la mitad del volumen inicial. Se añadió agua (300 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (300 ml) y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo de un 15 % a un 35 % de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 48 % de rendimiento, 4,40 g.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,04 (s, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1 H).
 RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -102 ppm.
 CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,50$ minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 15

1-Bromo-2-methoxy-4-(metilsulfonyl)benzene

- 20 A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzene (**Preparación 14**, 1,5 g, 5,93 mmol) en MeOH (12 ml) se añadió metóxido sódico (480 mg, 8,89 mmol) y la mezcla de reacción se irradió a 100 °C en microondas durante 1,5 horas. Después de este tiempo la reacción se interrumpió con agua (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 20-40 % de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 53 % de rendimiento.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,06 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,75 (d, 1 H).
 CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,49$ minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 16

2-(2-Methoxy-4-(metilsulfonyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

- 30 A una solución de 1-bromo-2-methoxy-4-(metilsulfonyl)benzene (**Preparación 15**, 4,39 g, 16,56 mmol) en dioxano (100 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (4,62 g, 18,21 mmol) y acetato potásico (4,88 g, 49,68 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y a continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropaladio(II) (1,21 g, 1,66 mmol) y se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, que a continuación se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con EtOAc (300 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (300 ml) y a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 20-50 % de EtOAc:heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 59 % de rendimiento, 3,04 g.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (s, 12H), 3,04 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,82 (d, 1 H).
 CLEM (Sistema 13): $t_R = 2,71$ minutos EM m/z 330 [M+NH₄]⁺.

Preparación 17

5'-Bromo-2'-fluoro-2-methoxy-4-(metilsulfonyl)-1,1'-biphenyl

- 45 Una solución de 2-(2-methoxy-4-(metilsulfonyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**Preparación 16**, 3,04 g, 9,74 mmol), 5-bromo-2-fluoro-yodobenceno (2,66 g, 8,85 mmol), y Na₂CO₃ (2,80, 26,55 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (15 ml) se desgasificó, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y concentrarse a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 10-30 % de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título con un 71 % de rendimiento, 2,25 g.
- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,11 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,04 (t, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,60 (dd, 1 H).
 RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz): δ -116 ppm.
 55 CLEM (Sistema 13): $t_R = 3,10$ minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 182-(6-Fluoro-2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de 5'-bromo-2'-fluoro-2-metoxi-4-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenilo (**Preparación 17**, 2,25 g, 6,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,75 g, 6,89 mmol) y acetato potásico (1,84 g, 18,78 mmol, 3 eq.) en dioxano (75 ml) se desgasificó y a continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (511 mg, 0,626 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 15 % a un 30 % de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con rendimiento cuantitativo, 2,80 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (s, 12H), 3,10 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,13 (dd, 1 H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,58 (dd, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,81-7,85 (m, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -109 ppm.

CLEM (Sistema 13): t_R = 3,38 minutos EM m/z sin ionización.

15 Preparación 191-Bromo-4-(etilsulfonyl)-2-fluorobenceno

A una solución de cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonylo (50 g, 0,184 mol) en THF (800 ml) a 0 °C se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (40-50 %, 41,26 g, 0,644 mol) durante 45 minutos. La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación el disolvente se retiró a presión reducida hasta un volumen bajo. Se añadió heptano (100 ml) y el sólido se filtró y se lavó varias veces con heptanos. El sólido resultante se disolvió en etanol (800 ml). Se añadieron acetato sódico (90,56 g, 1,104 mol) y yoduro de etilo (143,49 g, 0,92 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró a presión reducida hasta un 30 % del volumen inicial. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron hasta sequedad para dar un aceite de color amarillo. El producto bruto se absorbió sobre sílice y se purificó (usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 8/2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 64 % de rendimiento, 31,70 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,29 (t, 3H), 3,14 (c, 2H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,26 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 201-Bromo-4-(etilsulfonyl)-2-metoxibenceno

En un recipiente de cierre hermético se disolvió 1-bromo-4-(etilsulfonyl)-2-fluorobenceno (**Preparación 19**, 34,89 g, 0,131 mol) en MeOH (400 ml) y se añadió metóxido sódico (35,3 g, 0,653 mol). La reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (750 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron hasta sequedad para dar un sólido. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 8/2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 75 % de rendimiento, 27,32 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,29 (t, 3H), 3,12 (c, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,74 (d, 1 H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,26 minutos EM m/z sin ionización.

También se pueden preparar 1-bromo-4-(etilsulfonyl)-2-metoxibenceno de acuerdo con la siguiente Preparación:

Etapas

Etapas

45 A una suspensión enfriada previamente de 2-bromo-5-fluorofenol (5 g, 26,18 mmol) y carbonato potásico (10,84 g, 78,54 mmol) en DMF (15 ml) a 0-5 °C, se añadió yoduro de metilo (4,75 ml, 39,27 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno en forma de un líquido incoloro con un 93 % de rendimiento, 5,00 g.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,86 (s, 3H), 6,74-6,79 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,57-7,65 (m, 1 H).

Etapas

55 A una solución a temperatura ambiente de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (5,00 g, 24,39 mmol) en DMF (15 ml) se añadió etanotiolato sódico (2,66 g, 31,71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (20 ml) y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al

vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc 98:2 para proporcionar 1-bromo-4-etiltio-2-metoxibenceno en forma de un líquido incoloro con un 17 % de rendimiento, 1,00 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,24 (t, 3H), 3,01 (c, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,48 (d, 1 H) ppm.

Etapa 3

A una solución a temperatura ambiente de 1-bromo-4-etiltio-2-metoxibenceno (1,00 g, 4,05 mmol) en ácido acético (60 ml) se añadió monohidrato de perborato sódico (889 mg, 8,91 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se repartió entre agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (20 ml) y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título en forma de un líquido incoloro con un 88 % de rendimiento, 900 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,11 (t, 3H), 3,34 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,88 (d, 1 H).

Preparación 21

2-(4-(Etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una suspensión de 1-bromo-4-(etilsulfonil)-2-metoxibenceno (**Preparación 20**, 2,00 g, 7,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,16 g, 10,75 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (293 mg, 0,359 mmol) y acetato potásico (1,76 g, 17,93 mmol) en dioxano (40 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos y se colocó en una placa caliente calentada previamente a 100 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (50 ml). Se añadió agua (75 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 15-65 % de tBME en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 42 % de rendimiento, 985 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,22 (t, 3H), 1,33 (s, 12H), 3,08 (c, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,27 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

Preparación 22

Ácido 2-Bromo-5-(clorosulfonil)benzoico

Se añadió ácido 2-bromobenzoico (10,2 g, 50,8 mmol) en varias porciones a ácido clorosulfónico (50 ml) a 0 °C y la solución resultante se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 115 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente gota a gota sobre hielo. La suspensión resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se filtró. El sólido se secó al vacío a 40 °C durante 16 horas. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige con un 85 % de rendimiento, 12,8 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,01 (m, 1 H) 8,60 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,26 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 23

Ácido 2-bromo-5-(isopropilsulfonil)benzoico

Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (3,29 ml, 66,9 mmol) a una solución de ácido 2-bromo-5-(clorosulfonil)benzoico (**Preparación 22**, 10,0 g, 33,4 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con heptano (3 x 20 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 18 horas. El sólido se disolvió en EtOH (100 ml) y se añadieron NaOAc (16,4 g, 198 mmol) y 2-yodopropano (16,7 ml, 165 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida para dejar un sólido de color blanquecino. El sólido se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaOH 1 M (100 ml). La fase acuosa se separó, se acidificó a pH = 1 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dejar un aceite de color naranja. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂/AcOH 5:95,5:0,5 seguido de una cromatografía adicional eluyendo con heptanos/EtOAc 4:1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 8 % de rendimiento, 0,78 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,34 (d, 6H) 3,24 (m, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,92 (d, 1 H) 8,45 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 12): t_R = 1,88 minutos EM m/z = 307 [M+H]⁺.

Preparación 242-Bromo-5-(isopropilsulfonyl)benzamida

Se disolvieron ácido 2-bromo-5-(isopropilsulfonyl)benzoico (**Preparación 23**, 623 mg, 2,03 mmol) y HATU (925 mg, 2,44 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (1,74 ml, 10,0 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (25 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (20 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para dejar un sólido de color amarillo pálido. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ 3:97 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 59 % de rendimiento, 362 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,15 (d, 6H) 3,50 (m, 1H) 7,76 (m, 3H) 7,94 (dd, 1H) 8,08 (s, 1 H).
CLEM (Sistema 12): t_R = 1,64 minutos EM m/z 306, 308 [M⁷⁹Br+H]⁺.

Preparación 252-Bromo-5-(isopropilsulfonyl)benzonitrilo

Se añadió trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) a una solución de 2-bromo-5-(isopropilsulfonyl)benzamida (**Preparación 24**, 338 mg, 1,11 mmol) en THF (10 ml) seguido de anhídrido trifluoroacético (0,18 ml, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ 2 M (20 ml) y solución salina saturada (20 ml) y la fase orgánica se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido incoloro, con un 86 % de rendimiento, 273 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,32 (d, 6H) 3,22 (m, 1H) 7,92 (m, 2H) 8,15 (t, 1 H).
CLEM (Sistema 12): t_R = 2,45 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 264-Bromo-3-fluorobencenotiol

Una solución en agitación enfriada en hielo de trifetilfosfina (23,0 g, 87,7 mmol), en CH₂Cl₂ (50 ml) y DMF (1,6 ml) se trató con una solución de cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonyl (8,00 g, 29,2 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y se agitó temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se lavó con HCl acuoso 1 N (80 ml) y se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con NaOH acuoso 1 N (160 ml), el sólido se filtró y el filtrado se lavó con 2-metoxi-2-metilpropano (3 x 150 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 M. La extracción de la fase acuosa con 2-metoxi-2-metilpropano (3 x 100 ml), seguido de secado sobre sulfato sódico y concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un 66 % de rendimiento, 3,97 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,53 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,39 (m, 1 H).
CLEM (Sistema 13): t_R = 3,17 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 27(4-Bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)sulfano

Una mezcla en agitación de 4-bromo-3-fluorobencenotiol (**Preparación 26**, 400 mg, 1,93 mmol), carbonato de cesio (691 mg, 2,12 mmol) y bromociclobutano (287 mg, 2,12 mmol) en DMSO (8 ml) se calentó a 70 °C durante 19 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con 2-metoxi-2-metilpropano (30 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 95 % de rendimiento, 480 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,75-1,90 (m, 6H), 3,63 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,17 (m, 1H) ppm.

Preparación 281-Bromo-4-(ciclobutilsulfonyl)-2-fluorobenceno

Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico (1,12 g, 4,55 mmol) a una solución enfriada con hielo de (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)sulfano (**Preparación 27**, 475 mg, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un sólido. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/heptanos de 1:1 a 3:1 y el sólido resultante se trituró con heptano (5 x 2 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 55 % de rendimiento, 410 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,02 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 3,81 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H).

Preparación 291-Bromo-4-(ciclobutilsulfonyl)-2-metoxibenceno

Se añadió sodio (235 mg, 10,2 mmol) a MeOH (6 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó hasta que todo el sodio había reaccionado. Se añadió 1-bromo-4-(ciclobutilsulfonyl)-2-fluorobenceno (**Preparación 28**, 300 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso al 2 % (36 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 36 ml), las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y a continuación se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc 3:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 87 % de rendimiento, 270 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,03 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,81 (m, 1 H), 3,96 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,71 (m, 1 H).
CLEM (Sistema 11): t_R = 3,07 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 302-(4-(Ciclobutilsulfonyl)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una mezcla de 1-bromo-4-(ciclobutilsulfonyl)-2-metoxibenceno (**Preparación 29**, 345 mg, 1,13 mmol), bis(pinacolato)diboro (316 g, 1,24 mmol) y acetato potásico (332 mg, 2,26 mmol) en dioxano (6 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se trató con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (92 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 90 minutos. Se añadieron cantidades adicionales de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) (300 mg, 0,04 mmol) y bis(pinacolato)diboro (115 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Arbocel y se evaporó para dar una goma. Este material se trituró con heptano (15 ml) para dar un sólido de color negro que se aisló por filtración y a continuación se repitió la trituración. El sólido resultante se agitó a continuación en heptanos (20 ml) a 70 °C durante 30 minutos antes de filtrarse y secarse al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color negro con un 94 % de rendimiento, 375 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,37 (s, 12H), 1,98 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3H), 7,30 (d, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H).
CLEM (Sistema 11): t_R = 3,25 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 31(4-Bromo-3-fluorofenil)(ciclopropil)sulfano

Una mezcla agitada de 4-bromo-3-fluorobencenotiol (**Preparación 26**, 400 mg, 1,93 mmol), terc-butóxido potásico (238 mg, 2,12 mmol) y bromociclopropano (701 mg, 5,80 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 90 °C durante 16 horas. Se añadieron cantidades adicionales de terc-butóxido potásico (43 mg, 0,386 mmol) y bromociclopropano (467 mg, 3,86 mmol) y el calentamiento continuó a 90 °C durante 30 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 2-metoxi-2-metilpropano (30 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 27 % de rendimiento, 130 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,71-1,90 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 6,98 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H).

Preparación 321-Bromo-4-(ciclopropilsulfonyl)-2-fluorobenceno

Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxiico (307 mg, 1,25 mmol) a una solución enfriada con hielo de (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopropil)sulfano (**Preparación 31**, 123 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido. Este sólido se disolvió en EtOAc (10 ml), se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (8 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un polvo de color blanco. Este material se trituró con heptano (10 ml), se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 83 % de rendimiento, 115 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,09 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 2,47 (m, 1 H), 7,60 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,78 (m, 1 H).

Preparación 331-Bromo-4-(ciclopropilsulfonyl)-2-metoxibenceno

Se añadió en porciones sodio (95 mg, 4,12 mmol) a MeOH (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, esta solución se añadió gota a gota a una suspensión de 1-bromo-4-(ciclopropilsulfonyl)-2-fluorobenceno (**Preparación 32**, 115 mg, 0,41 mmol) en MeOH (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C

durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml), y la mezcla resultante se repartió. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos/CH₂Cl₂ 1:2 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 73 % de rendimiento, 88 mg.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,05 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 2,46 (m, 1 H), 3,98 (s, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,73 (d, 1 H). CLEM (Sistema 13): t_R = 2,76 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 34

1-Bromo-2-fluoro-4-(isopropilsulfonyl)benzene

10 A una solución de cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonyl (5,40 ml, 36,5 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (6,20 ml, 63,9 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío y se reemplazó con heptanos (150 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en licor metilado industrial (150 ml) y a esta solución se añadieron acetato sódico (17,9 g, 218 mmol) y 2-bromopropano (17,2 ml, 183 mmol). La mezcla de

15 reacción resultante se agitó a 85 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (300 ml) antes de extraerse con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos 20/80 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un

20 12 % de rendimiento, 1,19 g.

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ ppm 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1 H). CLEM (Sistema 12): t_R = 2,71 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 35

1-Bromo-4-(isopropilsulfonyl)-2-methoxybenzene

25 A dioxano (5 ml) y MeOH (0,216 ml) se añadió una solución de *terc*-butóxido potásico (1 M en THF, 5,16 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se añadió 1-bromo-2-fluoro-4-(isopropilsulfonyl)benzene (**Preparación 34**, 500 mg, 1,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 60 °C. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por

30 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptanos 33/67 - 100/0 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 75 % de rendimiento.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,31 (d, 6H), 3,20 (m, 1 H), 3,95 (s, 3H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,74 (d, 1 H).

Preparación 36

2-(4-(Isopropilsulfonyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

35 A una solución de 1-bromo-4-(isopropilsulfonyl)-2-methoxybenzene (**Preparación 35**, 858 mg, 2,93 mmol) se añadieron acetato potásico (862 mg, 8,78 mmol) y bis(pinacolato)diboro (817 mg, 3,22 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (119 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó

40 por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos (0:100-50:50-100:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,30 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,28 (d, 6H), 1,37 (s, 12H), 3,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,30 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,81 (d, 1 H).

Preparación 37

45 5'-Bromo-2'-fluoro-4-(isopropilsulfonyl)-2-methoxy-1,1'-biphenyl

A una solución de 2-(4-(isopropilsulfonyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**Preparación 36**, 374 mg, 1,10 mmol) y 5-bromo-2-fluoroyodobenceno (300 mg, 1,00 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (2,5 ml) se añadió carbonato sódico (317 mg, 3,00 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos, se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58,0 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una

50 atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/ciclohexano 25/75 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un

55 69 % de rendimiento, 0,27 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35 (d, 6H), 3,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 7,03 (t, 1 H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,54 (d, 1 H).

CLEM: (Sistema 11): $t_R = 2,79$ minutos EM m/z 406 $[M^{81}Br+NH_4]^+$.

Preparación 38

2-(6-Fluoro-4'-(isopropilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 5 A una solución de 5'-bromo-2'-fluoro-4-(isopropilsulfonyl)-2-metoxi-1,1'-bifenilo (**Preparación 37**, 267 mg, 0,69 mmol) y bis(pinacolato)diboro (193 mg, 0,76 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió acetato potásico (202 mg, 2,07 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (28,0 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 14 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite y a continuación se concentró al vacío. No se realizó ninguna purificación adicional, y el material se usó directamente en la etapa posterior. El compuesto del título se proporcionó en forma de un aceite oscuro con rendimiento cuantitativo, 299 mg.
- 10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,26 (s, 12H), 1,35 (d, 6H), 3,24 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,76 (dd, 1H), 7,84 (m, 1H).
CLEM (Sistema 11): $t_R = 2,98$ minutos EM m/z 452 $[M+NH_4]^+$.

Preparación 39

- 15 1,1-Dióxido de 5-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol

- A una suspensión de 1,1-dióxido de 5-bromo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol (200 mg, 0,92 mmol) y carbonato potásico (128 mg, 0,92 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió yodometano (0,2 ml, 3,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas seguido de calentamiento a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se diluyó con DCM (20 ml). La solución se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,75 g, 83 %).
- 20 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,98 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,70 (s, 2H).
CLEM $t_R = 2,54$ minutos EM m/z 262 $[M^{79}Br+H]^+$.

Preparación 40

(3,5-Dicloropiridazin-4-il)imidoformiato de etilo

- 25 A una suspensión en agitación de 3,5-dicloro-4-aminopiridazina (5 g, 31 mmol) en ortoformiato de trietilo (205 ml) se añadió para-toluenosulfonato de piridinio (387 mg, 1,5 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se evaporó al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc (80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro con un 60 % de rendimiento, 4 g.
- 30 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 1,34 (t, 3H), 4,36 (c, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).
CLEM (Sistema 7): $t_R = 2,92$ minutos EM m/z 220 $[M+H]^+$.

Preparación 41

5'-Bromo-4-(etilsulfonyl)-2'-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenilo

- 35 Una suspensión de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (420 mg, 1,39 mmol), 2-(4-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 21**, 500 mg, 1,53 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,5 ml) y dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (80 mg, 0,07 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos/EtOAc 7/3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un 73 % de rendimiento, 418 mg.
- 40 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,37 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,03 (1H, dd), 7,46 (m, 4H), 7,59 (d, 1H).
CLEM (Sistema 12): $t_R = 3,21$ minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 42

- 45 2-(4'-(Etilsulfonyl)-6-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- Una suspensión de 5'-bromo-4-(etilsulfonyl)-2'-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenilo (**Preparación 41**, 400 mg, 1,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (300 mg, 1,18 mmol), bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (87,4 mg, 0,107 mmol) y acetato potásico (315 mg, 3,21 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos y se colocó en una placa caliente calentada previamente a 100 °C. La reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:EtOAc 8:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un 93 % de rendimiento, 391 mg.
- 50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (t, 3H), 1,37 (12H, s), 3,19 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H).
LC (Sistema 12): t_R = 3,49 minutos.

Preparación 43

5 5'-Bromo-2'-fluoro-N-metilbifenil-4-sulfonamida

A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (207 mg, 0,69 mmol) en dioxano anhidro (3,4 ml) se añadió ácido [4-(metilsulfamoyl)fenil]borónico (148 mg, 0,69 mmol) y solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 1,03 ml, 2,06 mmol). Se hizo burbujear una corriente de gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 6 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfinapaladio(0) (24 mg, 0,021 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 12 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se trató con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, lavando los sólidos con EtOAc hasta que el compuesto o hubo eluido completamente. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc de 100:0 a 60:40 para proporcionar el compuesto del título en forma de un residuo transparente e incoloro con un 67 % de rendimiento, 159 mg.

10
15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 2,74 (d, 3H), 4,38 (c, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,51 (ddd, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,93 - 7,98 (m, 2H).
CLEM (Sistema 8) t_R = 3,40 minutos EM m/z 344 [M+H]⁺.

Preparación 44

2'-Fluoro-N-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamida

20 Se suspendieron 5'-bromo-2'-fluoro-N-metilbifenil-4-sulfonamida (**Preparación 43**, 157 mg, 0,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (128 mg, 0,50 mmol) y acetato potásico (134 mg, 1,37 mmol) en dioxano anhidro que contenía un 1 % de dimetilsulfóxido (v/v) (2,30 ml) en un vial de microondas y se hizo burbujear una corriente de gas nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos. A continuación se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (19 mg, 0,023 mmol), el vial se cerró herméticamente, y la mezcla de color rojo se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc de 100:0 a 60:40 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro con un 86 % de rendimiento, 153 mg.

25
30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (s, 12H), 2,72 (d, 3H), 4,25 - 4,43 (m, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,74 (dd, 2H), 7,82 - 7,87 (m, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 3H).
CLEM (Sistema 8) t_R = 3,77 minutos EM m/z 392 [M+H]⁺.

Preparación 45

35 2-[4-(Etilsulfonil)-2-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se suspendieron 1-bromo-4-(etilsulfonil)-2-fluorobenceno (**Preparación 19**, 200 mg, 0,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (200 mg, 0,79 mmol) y acetato potásico (220 mg, 2,25 mmol) en dimetilsulfóxido (5,0 ml) y se hizo burbujear una corriente de gas nitrógeno a través de la suspensión durante 5 minutos. A continuación se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (18 mg, 0,022 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml) y solución salina acuosa semisaturada (10 ml). La fase orgánica se extrajo y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc de 100:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro con un 70 % de rendimiento, 170 mg.

40
45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,27 - 1,30 (m, 3H), 1,39 (s, 12H), 3,13 (c, 2H), 7,58 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1 H).

Preparación 46

5'-Bromo-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluorobifenilo

50 A una solución de 2-[4-(etilsulfonil)-2-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 45**, 102 mg, 0,33 mmol) y 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (108 mg, 0,36 mmol) en tolueno (0,56 ml) y etanol (0,14 ml) se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 0,55 ml, 0,55 mmol). Se hizo burbujear una corriente de gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. A continuación se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (13 mg, 0,016 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

heptano:EtOAc de 100:0 a 70:30 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro con un 57 % de rendimiento, 67 mg.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (t, 3H), 3,19 (c, 2H), 7,12 (t, 1 H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,75 (dd, 1 H), 7,80 (dd, 1 H).

5 GCMS t_R = 5,39 minutos EM m/z 361 [M⁷⁹Br+H]⁺.

Preparación 47

2-[4'-(Etilsulfonyl)-2',6-difluorobifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 42** usando 5'-bromo-4-(etilsulfonyl)-2,2'-difluorobifenilo (**Preparación 46**) y bis(pinacolato)diboro para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro con un 62 % de rendimiento, 53 mg.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,34 (t, 3H), 1,36 (s, 12H), 3,18 (c, 2H), 7,21 (dd, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H).

Preparación 48

2-(4'-Etilsulfonyl-6-fluorobifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolano

15 Una solución de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (314 mg, 0,38 mmol), acetato potásico (2,26 g, 23,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,15 g, 8,46 mmol) y 5'-bromo-2'-fluorobifenil-4-il etil sulfona (**Preparación 49**, 2,64 g, 7,71 mmol) en dioxano anhidro (80 ml) se calentó a continuación a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a continuación se filtró a través de Celite y se lavó con CH₂Cl₂ (100 ml). El filtrado se evaporó al vacío para dar un producto en bruto en forma de un aceite de color pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 72 % de rendimiento, 2,15 g.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,31 (t, 3H), 1,35 (s, 12H), 3,15 (c, 2H), 7,18 (dd, 1 H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,84 (ddd, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 7,94-7,98 (m, 2H).
CLEM (Sistema 1): t_R = 2,95 minutos EM m/z 391 [M+H]⁺.

25 Preparación 49

5'-Bromo-2'-fluorobifenil-4-il etil sulfona

A una solución a temperatura ambiente desgasificada de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (2,80 g, 9,30 mmol) y ácido 4-(etil-sulfonyl)benzenoborónico (2,27 g, 10,6 mmol), en 1,4-dioxano anhidro (120 ml) se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ (1 M, 46,5 ml, 46,5 mmol) seguido de tetraquistrifenilfosfinapaladio(0) (537 mg, 0,465 mmol). La solución de color ligeramente amarillo se desgasificó 3 veces mediante vacío/relleno con nitrógeno y a continuación se calentó a 100 °C con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se suspendió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. La capa se aclaró bien con CH₂Cl₂ (100 ml) y el filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml), a continuación se secó sobre MgSO₄ (s) anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 84 % de rendimiento, 2,696 g.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,32 (t, 3H), 3,19 (c, 2H), 7,09 (dd, 1 H), 7,50 (ddd, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,71 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).
CLEM (Sistema 4): t_R = 1,37 minutos EM m/z 345 [M⁸¹Br+H]⁺.

40 Preparación 50

1-Bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno

A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (1,00 g, 4,92 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se añadió una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,98 ml, 7,38 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y las sustancias orgánicas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (928 mg, 84 %).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,81 (t, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,58 (m, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -115,7 (d, 2F), -112,1 (s, 1 F) ppm.

50 CLEM (Sistema 12): t_R = 2,87 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 51

(4-Bromo-3-(difluorometil)fenil)etil)sulfano

Se calentaron 1-bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno (**Preparación 50**, 772 mg, 3,43 mmol) y etanotiolato sódico (352,7 mg, 3,77 mmol) en DMSO (5 ml) a 50 °C durante 18 horas. Después de la refrigeración, se añadió agua

(70 ml) a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (260 mg, 28 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (3H, t), 2,98 (2H, c), 6,88 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,50 (1 H, d), 7,56 (1 H, s).

5 CLEM (Sistema 12): t_R = 3,40 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 52

1-Bromo-2-(difluorometil)-4-(etilsulfonyl)benzeno

Una solución de (4-bromo-3-(difluorometil)fenil)(etil)sulfano (**Preparación 51**, 260 mg, 0,97 mmol) y ácido 3-cloroperoxisulfónico (722 mg, 2,92 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 66 horas. Se añadió carbonato potásico (2 M, 20 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el producto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico y agua + 0,1 % de ácido fórmico de 3:97 a 60:40 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 35 %, 120 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,30 (3H, t), 3,16 (2H, c), 6,94 (1H, t), 7,04-7,89 (2H, m), 8,19 (1 H, s).

15 CLEM (Sistema 12): t_R = 2,56 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 53

terc-Butil(4-cloro-3-yodofenoxi)dimetilsilano

A una solución de 4-cloro-3-yodofenol (2 g, 7,86 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,25 g, 8,28 mmol) seguido de imidazol (642 mg, 68,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 3 x 10 ml), agua (10 ml), y solución salina saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EtOAc 90:10 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 30 % de rendimiento, 870 mg.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,00 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 6,57 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (d, 1H).

CLEM (Sistema 11) t_R = 3,55 minutos sin ionización.

Preparación 54

6-Cloro-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ol

Una solución de *terc*-butil(4-cloro-3-yodofenoxi)dimetilsilano (**Preparación 53**, 102 mg, 0,28 mmol), 2-(4-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 21**) (90 mg, 0,28 mmol) y solución acuosa de carbonato de cesio (1 M, 0,55 ml, 0,55 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (11,0 mg, 0,014 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), la fase acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se concentraron al vacío. Se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después de la concentración al vacío, se añadió solución de NH₃ (7 M en MeOH, 2 ml) al residuo, y la mezcla se concentró nuevamente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 70:30 para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo con un 72 % de rendimiento, 65 mg.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35 (t, 3H), 3,19 (c, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,23 (s a, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,30 minutos EM m/z 325 [M-H]⁻.

Preparación 55

Trifluorometanosulfonato de 6-cloro-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ilo

A una solución enfriada con hielo de 6-cloro-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ol (**Preparación 54**, 100 mg, 0,31 mmol) y 2,6-lutidina (42,0 μl, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (62,0 μl, 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cantidades adicionales de 2,6-lutidina (21,0 μl, 0,19 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (31,0 μl, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó durante un período adicional de 1 hora. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano/EtOAc 70:30 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un 96 % de rendimiento, 135 mg.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (t, 3H), 3,19 (c, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,22 (d, 1 H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,57 (m, 2H).

55 RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -72,7 (s) ppm.

CLEM (Sistema 12): t_R = 3,28 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 562-(6-Cloro-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de trifluorometanosulfonato de 6-cloro-4'-(etilsulfonyl)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ilo (**Preparación 55**, 130 mg, 0,28 mmol), bis(pinacolato)diboro (86,0 mg, 0,34 mmol) y acetato potásico (97,0 mg, 3,50 mmol) en dioxano anhidro (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (23,0 mg, 0,028 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió una cantidad adicional de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (23,0 mg, 0,028 mmol), y la mezcla se calentó durante un período adicional de 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro con un 40 % de rendimiento, 50 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,33 (m, 15H), 3,17 (c, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,38 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H).

Preparación 5715 4-Bromo-2-yodo-1-metoxibenceno

Se añadió yodometano (103 µl, 1,65 mmol) a una solución de 4-bromo-2-yodofenol (450 mg, 1,51 mmol) y carbonato potásico (271 mg, 1,96 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la concentración al vacío, la mezcla se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ (s), y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja con un 93 % de rendimiento, 439 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,86 (s, 3H), 6,68 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,88 (d, 1 H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,73 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 5825 5'-Bromo-4-(etilsulfonyl)-2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo

Una solución de 4-bromo-2-yodo-1-metoxibenceno (**Preparación 57**, 350 mg, 1,12 mmol), 2-(4-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 21**, 365 mg, 1,12 mmol) y solución acuosa de carbonato de cesio (1 M, 2,23 ml, 2,23 mmol) en dioxano (18 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (46,0 mg, 0,0056 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentración al vacío, el residuo en bruto se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos/EtOAc (70:30), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 45 % de rendimiento, 150 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35 (t, 3H), 3,16 (c, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,86 (d, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,45 (m, 2H), 7,52 (dd, 1 H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,58 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 5940 2-(4'-(Etilsulfonyl)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de 5'-bromo-4-(etilsulfonyl)-2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (**Preparación 58**, 150 mg, 0,39 mmol), bis(pinacolato)diboro (119 mg, 0,47 mmol) y acetato potásico (134 mg, 1,36 mmol) en dioxano anhidro (8 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, seguido de la adición de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (32 mg, 0,039 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/heptanos/EtOAc 55:40:5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 62 % de rendimiento, 105 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,32 (m, 15H), 3,16 (c, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,98 (d, 1 H), 7,41 (m, 2H), 7,51 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H).

CLEM (Sistema 11): t_R = 2,82 minutos EM m/z 433 [M+H]⁺.

Preparación 602-(3-Bromofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

Una solución de ácido 3-bromobenceno borónico (20 g, 0,1 mol) y naftaleno-1,8-diamina (17,3 g, 0,11 mol) en tolueno anhidro (600 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris con un 54 % de rendimiento, 23 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,91 (s, 2H), 6,35 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1 H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,69 (s, 1 H).

Preparación 612-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

A una solución a temperatura ambiente de 2-(3-bromofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 60**, 23 g, 0,071 mol), se añadieron bis(pinacolato)diboro (22 g, 0,086 mol) y triciclohexilfosfina (1 g, 3,6 mmol) en dioxano anhidro (400 ml) y acetato potásico (28 g, 0,284 mol). La solución resultante se desgasificó. A continuación se añadió bis(dibencilidenacetona)dipaladio (2 g, 36 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno tres veces antes de agitarse a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 61 % de rendimiento, 16 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,37 (s, 12H), 6,12 (d, 1 H), 6,43 (d, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Preparación 622-[3-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

Una solución a temperatura ambiente de 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 61**, 7,8 g, 21,1 mmol), 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 8**, 2,6 g, 14,1 mmol) y carbonato de cesio (13,8 g, 42,3 mmol) en dioxano (160 ml) y agua (13 ml) se desgasificó. A continuación se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaladio (0,91 g, 1,4 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas nitrógeno tres veces. La solución resultante se agitó a continuación a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH, 50:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 83,6 % de rendimiento.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,69 (t, 3H), 4,58 (c, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,44 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,28 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

Preparación 63Ácido 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)bencenoborónico

A una solución a temperatura ambiente de 2-[3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 62**, 10,5 g, 26,9 mmol) en THF (400 ml) se añadió solución acuosa 5 N de cloruro de hidrógeno (110 ml, 0,55 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó con carbonato potásico hasta pH = 6. El precipitado resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc. El sólido recogido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 62,4 % de rendimiento, 4,5 g. Usado directamente en la siguiente etapa.

Preparación 642-(4'-Etilsulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

A una solución a temperatura ambiente de ácido 4-(etilsulfonil)bencenoborónico (0,90 g, 4,22 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadieron 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno (**Preparación 81**, 1,00 g, 3,37 mmol) y fosfito potásico (2,87 g, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. A esto se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (276,7 mg, 0,67 mmol) seguido de tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (154 mg, 0,168 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C con agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se filtró a través de una capa de Celite. La capa se aclaró bien con EtOAc (100 ml) y el filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y a continuación solución salina saturada y se secó sobre MgSO₄ (s) anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

CH₂Cl₂:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 42 % de rendimiento, 600 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,31 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 5,99 (s, 1 H), 6,42 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,14 (t, 2H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

5 Preparación 65

Ácido (4'-etilsulfonil-6-fluorobifenil-3-il)borónico

Este producto se preparó mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para la **Preparación 63** usando 2-(4'-etilsulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-1,3-diaza-2-borafenoleno (**Preparación 64**) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 88 % de rendimiento, 378 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,39 (t, 3H), 3,35 (c, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,83-7,88 (m, 3H), 7,98-8,03 (m, 3H), 8,23 (s, 2H).

CLEM (Sistema 9): t_R = 3,04 minutos EM m/z 309 [M+H]⁺.

Preparación 66

5-Cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

15 A una solución de 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 21**, 542 mg, 1,66 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadieron 2-bromo-4-clorobenzonitrilo (300 mg, 1,38 mmol) y carbonato sódico (441 mg, 4,16 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (160 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente. La reacción se puso en una placa caliente calentada previamente (110 °C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:ciclohexano 1:1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color oscuro con un 62 % de rendimiento, 0,345 g.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35 (t, 3H), 3,16 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,40 - 7,53 (m, 4H), 7,59 - 7,62 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H).

25 CLEM (Sistema 11): t_R = 2,62 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 67

Ácido (6-ciano-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)borónico

30 A una solución de 5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**Preparación 66**, 330 mg, 0,985 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron dicloruro de bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (30 mg, 0,12 mmol), acetato potásico (290 mg, 2,95 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,75 mg, 1,48 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se colocó en una placa caliente calentada previamente (100 °C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN/H₂O para hidrolizar el éster borónico y proporcionar el compuesto del título con un 25 % de rendimiento, 85 mg.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (t, 3H), 1,38 (c, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,39-7,59 (m, 4H), 7,81-8,06 (m, 2H).

CLEM (Sistema 11): t_R = 2,20 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 68

5'-Cloro-4-(etilsulfonil)-2-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo

40 A una solución de ácido (5-cloro-2-metoxifenil)borónico (714 mg, 1,68 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se añadieron 1-bromo-4-(etilsulfonil)-2-fluorobenceno (**Preparación 19**, 450 mg, 1,68 mmol) y carbonato sódico (534 mg, 5,04 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (194 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente. La reacción se puso en una placa caliente calentada previamente (110 °C) durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:ciclohexano 40:60 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo con un 90 % de rendimiento, 500 mg.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,35 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,94 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -109,69 ppm

50 CLEM (Sistema 13): t_R = 2,60 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 69

2-(4'-(Etilsulfonil)-2'-fluoro-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 5'-cloro-4-(etilsulfonil)-2-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo (**Preparación 68**, 500 mg, 1,52 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) se añadieron acetato potásico (448 mg, 4,56 mmol), bis(pinacolato)diboro (425 mg, 1,68 mmol),

triciclohexilfosfina (46,2 mg, 0,18 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (69,6 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y a continuación se calentó a reflujo a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El material en

bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (MeCN/agua, ácido fórmico al 0,1 %, gradiente) y cromatografía ultrarrápida (EtOAc:heptanos 40:60) para dar el producto del título en forma de una espuma de color blanco con un 15 % de rendimiento, 85 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 - 1,35 (m, 15H), 3,17 (c, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,00 (d, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,69 - 7,72 (m, 2H), 7,88 (d, 1 H) ppm.

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -109,53 ppm.

Preparación 70

2-Bromo-1-fluoro-4-((4-metoxibencil)oxi)benceno

A una solución de 3-bromo-4-fluorofenol (2,18 g, 11,4 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato potásico (3,15 g, 22,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (1,55 ml, 11,4 mmol). Tras la finalización de la adición, la reacción se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa 1 M de NaOH (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), y a continuación se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanquecino con rendimiento cuantitativo, 3,62 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,82 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H), 6,91 (dt, 2H), 7,02 (dd, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,34 (m, 2H).

LC (Sistema 11): t_R = 2,99 minutos.

Preparación 71

25 2-(2-Fluoro-5-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-((4-metoxibencil)oxi)benceno (**Preparación 70**, 3,55 g, 11,4 mmol) en dimetoxietano (15 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (3,19 g, 12,6 mmol) y acetato potásico (1,68 g, 17,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se purgó con gas nitrógeno 3 veces, y a continuación se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (313 mg, 0,34 mmol) y triciclohexilfosfina (384 mg, 1,37 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas nitrógeno y a continuación se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de Arbocel para retirar las trazas de catalizador, lavando con EtOAc reciente (2 x 25 ml). El filtrado se lavó con agua (20 ml) y solución salina saturada (20 ml), y a continuación se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con (heptanos:EtOAc de 95:5 a 90:10) dio el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color amarillo con un 65 % de rendimiento, 2,65 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (s, 12H) 3,82 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,89-6,93 (m, 3H), 6,95 (d, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,33-7,36 (m, 1 H).

LC (Sistema 13): t_R = 2,90 minutos.

Preparación 72

40 Ácido 2-bromo-5-(clorosulfonil)benzoico

A ácido clorosulfónico (100 ml) enfriado a 0 °C se añadió ácido 2-bromobenzoico (20,0 g, 99,5 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación a reflujo cuidadosamente durante 30 minutos en incrementos de 10 °C, seguido de reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la solución se inactivó en porciones de 1 ml en agua en hielo (2 l). Se añadió hielo adicional según necesidades para mantener la temperatura por debajo de 5 °C. El precipitado resultante se filtró al vacío y se secó en un horno de vacío durante 4 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un 95 % de rendimiento, 28,6 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,00 (s, 2H), 8,60 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 13): t_R = 2,07 minutos.

50 Preparación 73

Ácido 2-bromo-5-(etilsulfonil)benzoico

A ácido 2-bromo-5-(clorosulfonil)benzoico (**Preparación 72**, 10,1 g, 33,8 mmol) disuelto en THF (100 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (3,32 ml, 67,6 mmol) cuidadosamente a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se formó un precipitado fino, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 126 horas antes de filtrar. El sólido se lavó con heptanos, se secó a presión reducida y se disolvió en licor metilado industrial (100 ml). A esta solución se añadieron acetato sódico (16,6 g, 203 mmol) y yoduro de etilo (13,5 ml, 169 mmol) y la reacción se calentó a reflujo

durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (500 ml) y solución de hidróxido sódico (1 M, 500 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl (1 M, 500 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño con un 48 % de rendimiento, 4,82 g.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,20 (t, 3H), 3,10 (c, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,40 (s, 1 H).
CLEM (Sistema 12): t_R = 1,90 minutos EM m/z 293 [M^{δ+}Br-H]⁻.

Preparación 74

2-Bromo-5-(etilsulfonil)benzamida

10 A ácido 2-bromo-5-(etilsulfonil)benzoico (**Preparación 73**, 8,10 g, 27,6 mmol) disuelto en THF (200 ml) se añadió carbonildiimidazol (8,72 g, 41,4 mmol). La reacción se mantuvo en agitación durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno antes de que se hiciera burbujear amoníaco a través de la solución. Se observó un aumento de temperatura de 22 °C a 41 °C durante 10 minutos. A continuación, la temperatura comenzó a disminuir, alcanzando 35 °C después de 5 minutos, después de lo cual se detuvo el flujo de amoníaco. La mezcla de reacción se mantuvo

15 en reposo como solución saturada de amoníaco durante 30 minutos antes de la retirada del disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (500 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. La trituración con CH₂Cl₂ dio el compuesto del título en forma de un sólido con un 28 % de rendimiento, 2,23 g. Se aisló una porción adicional del compuesto del título por secado del filtrado y trituración adicional, para dar un 8 % adicional, 650 mg.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,10 (t, 3H), 3,40 (c, 2H), 7,75 - 7,85 (m, 3H), 8,00 (d, 1H), 8,10 (s, 1H).
CLEM (Sistema 11): t_R = 1,80 minutos EM m/z 292 [M⁷⁹Br+H]⁺.

Preparación 75

2-Bromo-5-(etilsulfonil)benzonitrilo

25 A 2-bromo-5-(etilsulfonil)benzamida (**Preparación 74**, 2,20 g, 7,53 mmol) en THF (50 ml) con trietilamina (1,57 ml, 11,3 mmol) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,26 mg, 9,04 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo en agitación durante 16 horas, antes de dilución con EtOAc (100 ml) y lavado con solución de bicarbonato sódico (saturada, 100 ml), HCl (1 M, 100 ml) y solución salina saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 80 % de rendimiento, 1,64 g.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (t, 3H), 3,15 (c, 2H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,20 (s, 1 H) ppm.
CLEM (Sistema 11): t_R = 2,29 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 76

4-(Etilsulfonil)-2'-fluoro-5'-((4-metoxibencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

35 A 2-bromo-5-(etilsulfonil)benzonitrilo (**Preparación 75**, 1,09 g, 3,96 mmol) en dioxano/agua (5:1 v/v, 66 ml) se añadieron 2-(2-fluoro-5'-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 71**, 1,56 g, 4,35 mmol) y carbonato sódico (1,26 g, 11,9 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (462 mg, 0,40 mmol), y la reacción se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/ciclohexano 1:3 seguido de cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN/agua, con NH₃ al 0,1 % 0-100 % para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido con un 51 % de rendimiento, 851 mg.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,40 (t, 3H), 3,20 (c, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,50 (d, 2H), 7,00 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 7,70 (d, 1 H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1 H).
LC (Sistema 12): t_R = 3,08 minutos.

Preparación 77

4-(Etilsulfonil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

50 A 4-(etilsulfonil)-2'-fluoro-5'-((4-metoxibencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**Preparación 76**, 850 mg, 1,99 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml). Tras la adición, la reacción se volvió de color púrpura. Después de agitar durante 20 minutos a 0 °C el disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido de color pardo. La trituración con CH₂Cl₂ dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 53 % de rendimiento, 325 mg. El secado del filtrado a presión reducida, seguido de trituración adicional dio un segundo lote del material con un 46 % de rendimiento, 279 mg.

55 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1,30 (t, 3H), 3,30 (c, 2H), 6,60 (m, 1 H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,80 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H).
CLEM (Sistema 12): t_R = 2,39 minutos EM m/z 304 [M-H]⁻.

Preparación 78Trifluorometanosulfonato de 2'-ciano-4'-(etilsulfonil)-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-ilo

- 5 A 4-(etilsulfonil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (Preparación 77, 600 mg, 1,96 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) enfriado a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota anhídrido tríflico (496 µl, 2,95 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente antes de la dilución con CH₂Cl₂ (80 ml) y el lavado con solución de bicarbonato sódico (saturada, 50 ml) y solución de NH₄Cl (saturada, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:ciclohexano de 1:4 a 2:3 para proporcionar el compuesto del título con un 82 % de rendimiento, 707 mg.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,40 (t, 3H), 3,20 (c, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).
CLEM (Sistema 12): t_R = 3,06 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 794-(Etilsulfonil)-2'-fluoro-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

- 15 A trifluorometanosulfonato de 2'-ciano-4'-(etilsulfonil)-6-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-ilo (**Preparación 78**, 350 mg, 0,80 mmol) en dioxano (7 ml) se añadieron acetato potásico (236 mg, 2,4 mmol) y bis(pinacolato)diboro (224 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y acetona (65 mg, 0,08 mmol), antes de calentar a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano de 1:4 a 1:1 para dar una mezcla 3:1 de material de partida con respecto al producto. El material en bruto se disolvió en dioxano (7 ml) y se añadió acetato potásico (236 mg, 2,4 mmol) seguido de bis(pinacolato)diboro (224 mg, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y acetona (65 mg, 0,08 mmol), antes de calentar a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos de 7:93 a 60:40 para dar el compuesto del título con un 77 % de rendimiento, 257 mg.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,20 (s, 12H), 1,30 (t, 3H), 3,20 (c, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).
CLEM (Sistema 12): t_R = 3,29 minutos EM m/z sin ionización.
- 25

Preparación 804-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida

- 35 A una solución de 4-bromobenzenosulfonamida (2,00 g, 9,32 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,40 g, 9,32 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió acetato potásico (2,5 g, 24,4 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 45 minutos. A continuación se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (220 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituró en Et₂O (50 ml) y HCl (1 M, 50 ml), el sólido formado se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se filtró a través de una capa de gel de sílice lavando con Et₂O y a continuación se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 13 % de rendimiento, 550 mg.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,36 (s, 12H), 4,87 (s, 2H), 7,89-7,95 (m, 4H).
CLEM (Sistema 11): t_R = 2,30 minutos EM m/z 282 [M-H]⁻.

Preparación 812-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenaleno

- 45 Una solución de ácido 3-cloro-4-fluorobenzenoborónico (4 g, 22,8 mmol) y naftaleno-1,8-diamina (3,62 g, 22,9 mol) en tolueno anhidro (80 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris con un 88 % de rendimiento, 6 g.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,93 (s, 2H), 6,41 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H).

Preparación 825'-Cloro-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluoro-1,1'-bifenilo

Se desgasificó una solución de 2-(4-(etilsulfonil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 45**, 1,77 g, 5,64 mmol), 4-cloro-1-fluoro-2-yodobenceno (1,28 g, 5,00 mmol) y carbonato sódico (1,59 g, 15,00 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (10 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (577 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se

desgasificó dos veces más, y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml), las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano de 1:19 a 1:1 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 28 % de rendimiento, 443 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,34 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,60 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H).

RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ -110,2 (m, 1 F), -116,9 (m, 1 F).

CLEM (Sistema 13): t_R = 3,17 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 83

2-(4'-(Etilsulfonil)-2',6-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de 5'-cloro-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluoro-1,1'-bifenilo (Preparación 82, 100 mg, 0,32 mmol), bis(pinacolato)diboro (241 mg, 0,949 mmol), acetato de paladio(II) (2,0 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (9,0 mg, 0,190 mmol) y acetato potásico (93 mg, 0,95 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 2 horas la reacción se cargaron cantidades adicionales de acetato de paladio(II) (10 mg, 0,044 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (20 mg, 0,042 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a 110 °C. La reacción se enfrió, se filtró a través de un lecho de Celite lavando con EtOAc (20 ml). Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se usó sin purificación adicional, supuesto un 100 % de conversión (128 mg).

CLEM (Sistema 13): t_R = 3,54 minutos EM m/z sin ionización.

Preparación 84

4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Esta se preparó mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para la Preparación 87 usando 7-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 93**, 450 mg, 1,77 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (253,3 mg, 0,885 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 25 % de rendimiento, 500 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18-1,24 (m, 4H), 3,77-3,78 (m, 1H), 7,63 (t, 1 H), 8,45-8,51 (m, 1 H), 8,82-8,85 (m, 2H), 9,58 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 3,10 minutos EM m/z 333 [M+H]⁺.

Preparación 85

1-Bromo-4-(etiltilio)-2-clorobenceno

A una solución a temperatura ambiente de 1-bromo-4-fluoro-2-clorobenceno (1,9 g, 0,97 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió etanotiolato sódico (0,84 g, 1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (20 ml) y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro con un 70 % de rendimiento, 1,6 g.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,31 (s, 3H), 2,95 (c, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H).

LC (Sistema 1): t_R = 3,65 minutos.

Preparación 86

4-(4-Fluorofenil)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una suspensión de 4-cloro-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 6**, 575 mg, 2,92 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (534 mg, 3,81 mmol), y carbonato de cesio (1,66 g, 5,08 mmol) en agua (2 ml) y dioxano (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (293 mg, 0,254 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (5 ml). El filtrado se repartió con agua (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptanos, 7/3 proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido con un 100 % de rendimiento, 751 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,79 (d, 6H), 5,21 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (m, 1 H), 8,22 (m, 2H), 8,39 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 12): t_R = 2,27 minutos EM m/z 257 [M+H]⁺.

Preparación 874-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

5 A una solución de 4-(4-fluorofenil)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 86**, 770 mg, 3,00 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (7,00 ml) a 0 °C se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (687 mg, 2,40 mmol) en porciones durante 1,5 horas y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (20 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se basificó a pH = 9 con carbonato potásico sólido. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-CH₂Cl₂ 1:1 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (558 mg, 55 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,79 (d, 6H), 5,22 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 8,20 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 12): t_R = 2,65 minutos EM m/z 337 [M⁸¹Br+H]⁺.

15 Preparación 885-Bromo-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol

20 A una solución en agitación de 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 21**, 600 mg, 1,84 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (10 ml) se añadieron 4-bromo-2-yodofenol (604 mg, 2,02 mmol), carbonato sódico (488 mg, 4,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (106 mg, 0,092 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Se dejó que disminuya la temperatura de la reacción y a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se redujo hasta sequedad y a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:EtOAc 1:1 seguido de una segunda cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂.MeOH 98:2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un 44 % de rendimiento, 301 mg.

25 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ ppm 1,33 (t, 3H), 3,18 (c, 2H), 3,99 (s, 3H), 5,82 (s, 1 H), 6,91 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,51 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H).

CLEM: (Sistema 11): t_R = 2,55 minutos EM m/z 371 [M⁷⁹Br+H]⁺.

Preparación 894'-(Etilsulfonil)-2'-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol

30 A una solución de 5-bromo-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (**Preparación 88**, 150 mg, 0,40 mmol) en dioxano (15 ml) se añadieron acetato potásico (159 mg, 1,62 mmol) y bis(pinacolato)diboro (153 mg, 0,61 mmol) y la suspensión se desgasificó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (33 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de Celite, la capa de Celite se lavó con EtOAc y el filtrado se redujo hasta sequedad para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (235 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz CDCl₃): δ ppm 1,32-1,34 (m, 15H), 3,17 (c, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,56 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H).

LC (Sistema 10): t_R = 2,64 minutos.

Preparación 905-Cloro-N³-ciclopropilpiridazina-3,4-diamina

45 Se añadió 3,5-dicloro-4-aminopiridazina (5,12 g, 31,2 mmol) a ciclopropilamina (37,0 g, 650 mmol) en un recipiente de cierre hermético de acero inoxidable (100 ml de capacidad), para dar una solución homogénea. La mezcla se calentó durante 12 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) con aplicación de ultrasonidos y agitación. La solución de EtOAc se lavó con solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, y a continuación se filtró y se evaporó al vacío. La mezcla se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ (100 ml), y a continuación EtOAc (150 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro con un 73 % de rendimiento, 4,2 g.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,2-0,5 (m, 2H), 0,38-0,40 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 5,75 (s a, 2H), 6,0-6,05 (s a, 1 H), 7,80 (s, 1 H).

Preparación 914-Cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una mezcla de 5-cloro-N³-ciclopropilpiridazina-3,4-diamina (**Preparación 90**, 10,0 g, 54 mmol) y ortoformiato de trietilo (120 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un 48 % de rendimiento, 5 g.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,05-1,30 (m, 4H), 3,75-3,85 (m, 1H), 8,88 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 1,69 minutos EM m/z 195 [M+H]⁺.

5 Preparación 92

4-(3-yodo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** usando 4-cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 91**) y ácido 3-cloro-4-fluorobenzenoborónico.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,36 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 8,08-8,12 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,31-8,34 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

Preparación 93

7-Ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

15 A una solución a temperatura ambiente de 4-cloro-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 91**, 1,00 g, 5,1 mmol) en dioxano (20 ml) se añadieron ácido 4-fluorobenzenoborónico (1,08 g, 7,71 mmol) y solución de Na₂CO₃ (2,72 g, 25,7 mmol en 12,8 ml de agua). La mezcla de reacción se desgasificó. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (297 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y la fase de agua se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo con un 73 % de rendimiento, 949 mg.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25-1,37 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,25 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 4): t_R = 1,03 minutos EM m/z 255 [M+H]⁺.

Preparación 94

4-(3-Yodo-4-fluorofenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

25 Preparado mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito anteriormente para la **Preparación 87** usando 7-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 93**) y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína para proporcionar el compuesto del título con un 79 % de rendimiento.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24-1,37 (m, 4H), 3,68-3,74 (m, 1 H), 7,23-7,27 (m, 1 H), 8,17-8,21 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,62 (dd, 1 H), 9,32 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 3): t_R = 1,45 minutos EM m/z 381 [M+H]⁺.

Preparación 95

7-Etil-4-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

35 Una mezcla de 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (**Preparación 11**, 50 mg, 0,16 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (59 mg, 0,23 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (13 mg, 0,016 mmol) y acetato potásico (46 mg, 0,47 mmol) en dioxano anhidro (2,0 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y agua (10 ml). Las fases orgánicas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:MeOH

40 10:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma con un 74 % de rendimiento, 42,5 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,38 (s, 12H), 1,68 (t, 3H), 4,57 (c, 2H), 7,20-7,29 (m, 1 H), 8,19-8,24 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,41-8,47 (m, 1 H), 9,39 (s, 1H)

CLEM (Sistema 6): t_R = 1,50 minutos EM m/z = 369 [M+H]⁺.

Preparación 96

N-(3,5-Dicloropiridazin-4-il)-N'-(1-metilciclopropil)imidoformamida

50 A una solución en agitación enfriada con hielo de sal de clorhidrato de 1-metilciclopropilamina (2 g, 18,6 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en peso en aceite, 1,48 g, 37,2 mmol) a 0 °C, la reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se añadió gota a gota a una solución de (3,5-dicloropiridazin-4-il)imidoformiato de etilo (**Preparación 40**, 2 g, 9,3 mmol) en THF anhidro (5 ml) en otro matraz a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo picado y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml) y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc 60:40 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un 15 % de rendimiento, 340 mg.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,73-0,75 (m, 2H), 0,90-0,93 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 5,96 (s a, 1 H), 7,43, 7,79 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 2,74 minutos EM m/z 245 [M+H]⁺.

Preparación 97

5 4-Cloro-7-(1-metilciclopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Una suspensión de *N*-(3,5-dicloropiridazin-4-il)-*N'*-(1-metilciclopropil)imidofórmamida (**Preparación 96**, 340 mg, 1,39 mmol) y carbonato de cesio (908 mg, 2,78 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos seguido de la adición de 1,10-fenantrolina (25 mg, 0,14 mmol) y bromuro de cobre(I) (10 mg, 0,07 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (5 ml) y solución salina saturada (5 ml) y a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc (60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 21 % de rendimiento, 60 mg.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,08-1,11 (m, 2H), 1,32-1,35 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 8,94 (s, 1H), 9,26 (s, 1 H).
 15 CLEM (Sistema 7): t_R = 1,65 minutos EM m/z 209 [M+H]⁺.

Preparación 98

5-Cloro-*N*³-ciclobutilpiridazina-3,4-diamina

20 Una mezcla de 3,5-dicloro-4-aminopiridazina (**Preparación 4**, 200 mg, 1,22 mmol), ciclobutilamina (0,56 ml) y agua (1,12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 125 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un 58 % de rendimiento, 140 mg.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,68-1,75 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,30-2,37 (m, 2H), 4,40-4,46 (m, 1 H), 6,15 (s a, 2H), 6,33 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 2,17 minutos EM m/z 199 [M+H]⁺.

Preparación 99

4-Cloro-7-ciclobutil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

30 Una mezcla de 5-cloro-*N*³-ciclobutilpiridazin-3,4-diamina (**Preparación 98**, 140 mg, 0,70 mmol) y ortoformiato de trietilo (4 ml) se calentó a 140 °C durante 4 horas. Después de la evaporación al vacío, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 99:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un 54 % de rendimiento, 80 mg.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,90-1,98 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 5,23-5,31 (m, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 2,29 minutos EM m/z 209 [M+H]⁺.

Preparación 100

5-Cloro-*N*³-propilpiridazina-3,4-diamina

40 Una mezcla de 3,5-dicloro-4-aminopiridazina (**Preparación 4**, 2 g, 12,3 mmol) y propilamina acuosa al 70 % (8 ml) se calentó a 125 °C en un vaso de autoclave durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un 35 % de rendimiento, 800 mg.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,94 (t, 3H), 1,53-1,64 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 6,45 (s a, 1 H), 6,58 (s a, 2H), 8,23 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 2,05 minutos EM m/z 187 [M+H]⁺.

Preparación 101

4-Cloro-7-propil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

50 Una mezcla de 5-cloro-*N*³-propilpiridazina-3,4-diamina (**Preparación 100**, 800 mg, 4,30 mmol) y ortoformiato de trietilo (10 ml) se calentó a 140 °C durante 4 horas. Después de la evaporación al vacío, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 98:2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un 47 % de rendimiento, 400 mg.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,88 (t, 3H), 1,91-2,00 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 8,92 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

CLEM (Sistema 7): t_R = 2,12 minutos EM m/z 197 [M+H]⁺.

Preparación 1021-Bromo-4-(etilsulfonyl)-2-clorobenceno

- 5 A una solución a temperatura ambiente de 1-bromo-4-etiltio-2-clorobenceno (**Preparación 85**, 1,6 g, 6,4 mmol) en DCM (30 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (3,13 g, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se filtró y se lavó con solución acuosa 1 M de Na₂CO₃, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-15 % de EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, 83 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,30 (t, 3 H), 3,13 (c, 2H), 7,63 (dd, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H).
CLEM t_R = 2,85 minutos EM m/z sin ionización.

10 Procedimientos de ensayo*Construcción y mantenimiento de línea celular*

- 15 Se transfectaron células de riñón embrionario humano (HEK) con un constructo GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 usando técnicas convencionales. Las células que expresaron de forma estable los constructos GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 se identificaron mediante su resistencia a Geneticina G-418 (320 µg/ml), Higromicina (160 µg/ml) y Zeocina (40 µg/ml). Los clones se analizaron sistemáticamente para la expresión usando el sistema de formación de imágenes BD Pathway 855 (BD Biosciences, Rockville, MD, USA) y la plataforma de electrofisiología automatizada QPatch (Sophion, Copenhague, Dinamarca).

Cultivo celular

- 20 Las células HEK transfectadas de forma estable con GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 se mantuvieron en un medio MEM con sal de Earle, FBS al 10 %, L-Glutamax 1x, aminoácidos no esenciales al 1 % mM (MEM) y piruvato sódico 1 mM, con Geneticina G-418 (320 µg/ml), Higromicina (160 µg/ml) y Zeocina (40 µg/ml), en una incubadora a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Durante el ensayo de electrofisiología de QPatch, las células se recogieron de los frascos mediante disociación enzimática y se resuspendieron en medio exento de suero. Las células se usaron por lo general para los experimentos electrofisiológicos de 24 a 72 horas después de la separación.

Ensayo de unión

- 30 La afinidad de los compuestos de ensayo se determinó mediante ensayo de unión competitiva de radioligando, usando el compuesto conocido [3H]Ro-15-1788 (Flumazenilo) (Perkin Elmer, 85,4 Ci/mmol) y el receptor GABA A recombinante humano que contenía las subunidades alfa2, beta2, y gamma3.
- Se prepararon membranas a partir de células HEK que expresaron el receptor hGABA A alfa2beta2-gamma3, y se validaron para determinar la concentración de proteínas, expresión de receptor y para determinar la K_d del flumazenilo así como la K_i de un conjunto de compuestos convencional antes de usarse con los nuevos compuestos de ensayo.

- 35 El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos; los compuestos de ensayo se usaron en un intervalo de dilución semilogarítmico de 10 puntos desde una concentración superior de 19 µM. Se incubaron 100 µl de radioligando y 100 µl de membranas en Tris-HCl 50 mM y F127 al 0,05 % con 1 µl de compuestos de ensayo durante 2 horas para permitir que la reacción alcanzara el equilibrio, y a continuación se recogieron en placas de filtro, se secaron y se realizó el recuento en un equipo TopCount NXT. Se analizaron los datos, y los valores de K_i se presentaron como una media geométrica de al menos dos duplicados.

40 Registro electrofisiológico

- 45 Una suspensión celular que contenía células HEK que expresaban GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 se puso en el instrumento QPatch en medio exento de suero en el agitador celular del instrumento. El instrumento lavó las células una vez usando tampón extracelular y a continuación las dispuso en la placa de medición QPlate HT a una concentración de 3-4e6/ml. La solución extracelular tenía la siguiente composición: NaCl 137 mM, CaCl₂ 1,8 mM, KCl 4 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4 con NaOH, 300-310 mOsm/kg. El lado interno de la placa de medición QPlate se llenó con solución intracelular de la siguiente composición: KCl 90 mM, KF 50 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, EGTA 11 mM, y Mg-ATP 2 mM, pH 7,35, con KOH, 295-305 mOsm/kg. Todos los registros se prepararon a temperatura ambiente (22-24 °C).

- 50 Se midieron las corrientes de cloruro de GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 en células HEK usando la configuración de célula completa de la técnica de fijación de membranas *patch clamp* (Hamill y col., 1981). Los registros actuales se adquirieron a 1 KHz y se filtraron a 0,3 KHz usando el filtro de Bessel. La compensación de resistencia de la serie se ajustó a un 80 % en el software QPatch.

Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido para preparar soluciones de trabajo 30 mM o 10 mM, que a continuación se diluyeron hasta 1000 veces la concentración final deseada en dimetilsulfóxido. Estas se diluyeron en

- solución extracelular para conseguir las concentraciones finales deseadas. Se descubrió que la concentración final de dimetilsulfóxido (< 0,1 % de dimetilsulfóxido) no tenía ningún efecto significativo en las corrientes de cloruro de GABRA2 - GABRB2 - GABRG2. Esta concentración de dimetilsulfóxido estuvo presente en todas las muestras. Las corrientes se registraron a -60 mV, usando una concentración de aproximadamente CE10 de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esta dosis de ácido gamma-aminobutírico se aplicó durante 6 segundos y se retiró por lavado usando tampón extracelular como una aplicación sin registrar usando el sistema pipeteador del instrumento QPatch. A continuación, se aplicó la misma dosis de ácido gamma-aminobutírico durante 9 segundos, a continuación el compuesto de ensayo se aplicó conjuntamente con esta dosis de ácido gamma-aminobutírico durante 15 segundos, y se retiró por lavado usando la solución extracelular usando el sistema pipeteador del instrumento QPatch.
- 10 El efecto del compuesto (% de potenciación de la corriente de ácido gamma-aminobutírico) se calculó usando la siguiente fórmula:

$$(((\text{Pérdida de amplitud de corriente moduladora de pico}) - (\text{pérdida de amplitud de corriente de GABA})) / (\text{pérdida de amplitud de corriente de GABA})) * 100,$$

- 15 donde "pérdida" es la corriente de pérdida a -60 mV, "amplitud de corriente moduladora de pico" es la corriente provocada por la aplicación conjunta de ácido gamma-aminobutírico y compuesto de ensayo, y "amplitud de corriente de GABA" es la corriente provocada por la aplicación de ácido gamma-aminobutírico solo.

- 20 La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para modular los canales de GABA que expresan la subunidad $\alpha 1$ (o GABRA1) también se pueden medir usando un ensayo análogo al que se ha descrito anteriormente pero reemplazando el constructo génico GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 con el constructo génico GABRA1 - GABRB3 - GABRG2. Todas las demás condiciones permanecen siendo las mismas incluyendo la misma línea celular y las mismas condiciones durante el crecimiento celular. Los valores de % de potenciación generados en el ensayo que usa el constructo GABRA1 - GABRB3 - GABRG2 se pueden comparar con los resultados generados usando el constructo GABRA2 - GABRB2 -GABRG2 para determinar la selectividad de un compuesto dado.

Resultados

Ejemplo	Ki GABA- $\alpha 2$ (nM)	PAM $\alpha 1$ (%)	PAM $\alpha 2$ (%)
1	31,1	1,05	124
2	10,9	-4,67	1,69
3	5,08	-51,1	27,6
4	<2,47	18,1	124
5	108		
6	9,51		
7	9,71		
8	7,45	-55,1	19,4
9	17,7	-14,6	38,9
10	61,3		
11	39,2	-0,474	46,7
12	7,48	3,66	39,1
13	11,7	40,1	111
14	35,4	13,3	58,0
15	18,2	-31,4	39,4
16	56,0		
17	102		
18	296		
19	31,1	-6,17	84,3
20	19,0		36,3
21	43,3	-5,78	31,6

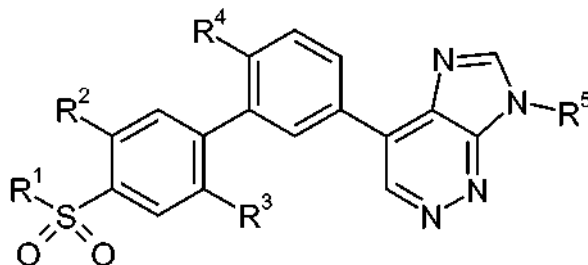
ES 2 608 640 T3

(continuación)

Ejemplo	Ki GABA- α 2 (nM)	PAM α 1 (%)	PAM α 2 (%)
22	67,8		
23	40,5		
24	37,1	-0,441	55,3
25	170.	-5,82	23,9
26	147		
27	34,8		
28	74,3		
29	101	69,4	173
30	120		
31	23,9	21,3	118
32	5,82	-29,5	77,2
33	16,4	-27,0	79,9
34	34,5	4,99	94,7
35	38,8		
36	87,4		
37	19,1		
38	8,56	14,6	62,5
39	14,4		
40	14,0		
41	29,1	14,9	81,3
42	91,4	112	199
43	118		
44	678		
45	29,7	20,8	61,1
46	1750		
47	40,6	18,3	68,7
48	92,2	-5,53	47,8
49	21,7	-14,3	83,9
50	69,5	0,408	50,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en la que

- 5 R¹ se selecciona entre alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₄), NH₂ y NHalquilo (C₁-C₄) y R² es H; o R¹ y R² juntos son -CH₂-CH₂- o -N(CH₃)-CH₂-; R³ se selecciona entre H, F, CHF₂, OCH₃ y CN; R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, OH, OCH₃ y CN; y R⁵ se selecciona entre alquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₅) y cicloalquilo (C₃-C₅) sustituido con metilo,
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo (C₂-C₄) y R² es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R³ se selecciona entre F y OCH₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁴ se selecciona entre H y F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R⁵ es alquilo (C₂-C₄), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 20 7-etil-4-(6-fluoro-4'-((1-metiletil)sulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina;
4-(4'-etanosulfonil-6-fluoro-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina;
7-ciclopropil-4-(4'-etilsulfonil-6-fluorobifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina; y
4-(4'-etanosulfonil-2',6-difluorobifenil-3-il)-7-(1-metiletil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina.
- 25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(4'-etanosulfonil-6-fluoro-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de dolor.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de epilepsia.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 12. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un segundo agente farmacéuticamente activo.